

行うことが医師の役割であるが (Zachry and Ginsburg, 2001), 適応外使用についての情報は信頼を損ね, 治療には否定的に作用しやすいことも指摘されている (Sweis and Wong, 2004)。例えば, 北アイルランドにおける一般人口1000人 (610名は親) を対象にした子どもに対する医薬品の適応外使用並びに臨床試験に関する意識についての対面調査では, 対象者の92.1%が子どもに適応外使用を行われる時には両親はそれについて話されるべきであると考えていた (Mukattash et al., 2008)。しかし, 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わずか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いる。

また本調査では, 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くなることが明らかになった。親 (保護者) のみでなく子どもにも同時に向精神薬の適応外使用について説明をすることは, 親 (保護者) や子どもの不安や混乱を生じさせやすいのかもしれない。もう一つの可能性として, 臨床医が向精神薬の適応外使用について子どもに説明する時には, 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 (保護者) 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。

一方, 例数が少ないものの, 本調査では向精神薬の適応外使用について「口頭および書面」にて説明を行うと回答した対象者では, 適応外使用を望まれない経験をする割合が低かった。精神障害をもつ児童青年期患者に対して薬物療法の説明を行う際, その治療について信頼性の高い印刷物を提供することは有用であるとされており (AACAP, 2009), 本報告の自由記載にみられたように, 「イラストやパンフレットを用いて説明を行う」, 「時間をかけ十分に説明を

行う」といった工夫は, 親 (保護者) や子どもの不安や混乱を和らげ, さらには信頼関係を構築する方法の一つである可能性がある。

4. 適応外使用についてのカルテ記載

本調査では, 適応外使用についてのカルテ記載をしていると回答した対象者は17.9%であった。単純に比較を行うことはできないが, イギリスにおける知的障害または精神疾患をもつ青年期入院患者を対象にした調査においても, 適応外使用について症例記録に記載されていたものはわずか13%であったとされており (Haw and Stubbs, 2005a), 向精神薬の適応外使用についてはカルテ記載がなされていないというのが実情なのかもしれない。

また本調査では, 親 (保護者) のみ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, 適応外使用についての説明についてカルテ記載をする割合が高かった。親 (保護者) のみでなく子どもにも向精神薬の適応外使用について説明をすることは親 (保護者) や子どもの不安や混乱を生じさせ, このことがカルテ記載を行うことに繋がった可能性も考えられた。向精神薬の適応外使用そのものは, 医師にとって違法ではないが, 1) 安全性・有効性が確立していない, 2) 副作用が生じた場合には医師が訴えられる可能性がある, 3) 保険診療報酬で認められない可能性がある, 等の問題を抱えている (市川, 2013)。向精神薬の適応外使用についての説明方法のみならず, カルテ記載の方法についても, 今後の検討が望まれる。

5. 本調査の限界

第1に, 本調査の対象は日本児童青年精神医学会に所属する医師会員に限定されている。さらに, 有効回答率は35.3%と低かったことにも留意する必要がある。第2に, 郵便による質問票という方法では, 向精神薬の適応外使用の現状を正確に評価することに限界があった。つまり, 対象者は「社会的に妥当な」回答を行う可能性があった。しかしその一方で, 匿名での回

答という方法が、対象者が各質問について誠実に回答することを促すことが期待された。さらには、過去に起こった事象の思い出しに伴う「想起バイアス」が存在した可能性がある。第3に、本調査では簡便な質問票を用いたため、1)「向精神薬の適応外使用」に関する定義が各対象者によって異なっていた、2) 適応外使用についての説明の方法が各対象者によって異なっていた、3) 適応外使用についてのカルテ記載の内容は各対象者によって異なっていた、などの可能性があり、結果を考察することには限界がある。第4に、本調査では、対象者の職種や、子どものこころの診療に携わってからの年数など対象者背景による適応外使用の差の実態についても明らかにしようと試みた。しかし、これらの背景因子は相互に関連しており、個々の背景因子による差を厳密に検討するには、より多くの回答数の結果をもとにしか解析し得ないため、このたびの検討対象から除外した。この点については、さらに大規模な実態調査の結果を待たねばならない。

VI. 結語

本調査結果ならびに自由回答から、臨床医が悩みながらも子どもに対する向精神薬の適応外使用を行っている現状が明らかになった。適応外使用であることについては、既報に比べて高率に説明されているものの、そのことで処方希望されないこともあり、このことは適応外使用であることの説明のあり方、ならびに、患者、患者家族との shared decision making のあり方を考える上でも重要であると考えられた。今後は、適応外使用を臨床場面でどのように扱うか、子ども自身や親（保護者）への説明やカルテ記載の方法、とりわけの指針の整備が求められる。

また、適応外使用を行うことの最も多い薬剤は抗精神病薬という結果であったが、非精神病性障害に対する抗精神病薬投与のリスク・ベネフィットには議論がある。対象者の多くが日本におけるエビデンスの構築の必要性を認めてお

り、向精神薬に関するエビデンスの蓄積と構築が望まれる。何より、ひとりひとりの子どもにとって何が最善であるのかを常に考えることが、臨床医には求められている。

補 遺

著者らは日本児童青年精神医学会の薬物療法に関する検討委員会の委員であり、本調査はその活動の一環として行われた。尚、本調査は委員会委員の合議で決定され、その内容の検討ならびに実施については学会理事会において承認を受けた。本調査の実施に関連するその他の利益相反はない。

調査にご協力頂いた学会員の先生方には厚く御礼申し上げます。また、本調査に伴う事務手続きを行って頂いた日本児童青年精神医学会事務局の天野静さんにも深謝致します。

文 献

- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) (2009): Practice Parameter on the Use of Psychotropic Medication in Children and Adolescents. <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0890-8567/PIIS0890856709601568.pdf>. Accessed February 16, 2014
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) (2013): Practice Parameter for the use of Atypical Antipsychotic Medications in Children and Adolescents. http://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/practice_parameters/Atypical_Antipsychotic_Medications_Web.pdf. Accessed February 16, 2014
- American Psychiatric Association (APA) (2013a): Choosing Wisely. http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2013/09/102913_F64_46-APA-5things-List_Draft-5.pdf. Accessed February 16, 2014
- American Psychiatric Association (APA) (2013b): Use of an Antipsychotic Medication in Children and Adolescents for the Treatment of Bipolar Disorder or the Treatment of Irritability Associated With Autism. <http://www.psychiatry.org/File%20Library/Practice/News/APA-Choosing->

- Wisely-clarification-re-child-issues-09-30-13.pdf.
Accessed February 16, 2014
- Connor DF, Ozbayrak KR, Harrison RJ et al. (1998): Prevalence and patterns of psychotropic and anticonvulsant medication use in children and adolescents referred to residential treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 8, 27-38.
- Doerry U & Kent L (2003): Prescribing practices of community child and adolescent psychiatrists. *Psychiatr Bull*, 27, 407-410.
- Efron D, Hiscock H, Sewell JR et al. (2003): Prescribing of psychotropic medications for children by Australian pediatricians and child psychiatrists. *Pediatrics*, 111, 372-375.
- Haw C & Stubbs J (2005a): A survey of off-label prescribing for inpatients with mild intellectual disability and mental illness. *J Intellect Disabil Res*, 49, 858-864.
- Haw C & Stubbs J (2005b): A survey of the off-label use of mood stabilisers in a large psychiatric hospital. *J Psychopharm*, 19, 402-407.
- Haw C & Stubbs J (2007): Off-label use of antipsychotics: Are we mad? *Expert Opin Drug Saf*, 6, 533-545.
- 藤井千代, 舟渡川智之, 水野雅文 (2012): 児童・思春期患者への薬物治療における説明と同意. *臨床精神薬理*, 15, 1793-1800.
- 市川宏伸 (2013): 小児における向精神薬使用の現状と課題. *臨床精神薬理*, 16, 1719-1726.
- 飯田順三 (2013): 児童精神科医の眠れぬ夜. *精神医学*, 55, 1130-1131.
- 石崎優子, 宮島祐, 伊藤正利他 (2008): 15歳未満小児の心身・精神領域の問題に対する向精神薬の適応外処方の実態. *日本小児科学雑誌*, 112, 981-990.
- McLay JS, Tanaka M, Ekings-Daukes S et al. (2006): A prospective questionnaire assessment of attitudes and experiences of off label prescribing among hospital based paediatricians. *Arch Dis Child*, 91, 584-587.
- 宮田雅代 (2012): 日本における国際共同治験の現状. *日本薬理学雑誌*, 139, 22-25.
- Mukattash TL, Millership JS, Collier PS et al. (2008): Public awareness and views on unlicensed use of medicines in children. *Br J Clin Pharmacol*, 66, 838-845.
- Mukattash T, Hawwa AF, Trew K et al. (2011a): Healthcare professional experiences and attitudes on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*, 67, 449-461.
- Mukattash TL, Wazaify M, Khuri-Boulos N et al. (2011b): Perceptions and attitudes of Jordanian paediatricians towards off-label paediatric prescribing. *Int J Clin Pharm*, 33, 964-973.
- 中川英二 (2012): 発達障害に対する薬物治療の実態と問題点. *小児自閉症症状の薬物療法調査から. 教育と医学*, 22, 838-846.
- Sweis D & Wong IC (2004): Giving medicines to children: Understanding the parents' views. *Paediatr Drugs*, 6, 67-69.
- 寺尾岳, 溝上義則, 山下暁 (2009): 精神科の薬の適応外使用. *こころの科学*, 143, 77-82.
- Zachry WM 3rd & Ginsburg DB (2001): Patient autonomy and the regulation of direct-to-consumer advertising. *Clin Ther*, 23, 2024-2037.

AWARENESS REGARDING OFF-LABEL USE OF PSYCHOTROPIC MEDICATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: CURRENT STATUS AND ISSUES IN CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY AND PEDIATRICS IN JAPAN

Noa TSUJII

Department of Neuropsychiatry, Kinki University Faculty of Medicine

Yuji IZUMOTO

Department of Child Psychiatry, Kochi Health Sciences Center

Masahide USAMI

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine

Takashi OKADA

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine

Takuya SAITO

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Hideki NEGORO

Department of Education, Nara University of Education

Junzo IIDA

Faculty of Nursing, Nara Medical University

Objective: There has been notable increase in the use of psychotropic medication in children and adolescents in Japan, the use being "off-label" in most of those cases with various psychiatric disorders. However, little is known regarding their actual off-label use. This survey aimed to examine the experience and attitudes of psychiatrists and pediatricians belonging to the Japanese Society for Child and Adolescent Psychiatry regarding such off-label prescribing in children.

Methods: A prospective questionnaire was sent to 1,970 psychiatrists belonging to the Japanese Society for Child and Adolescent Psychiatry. Return of completed forms was taken as consent to participate in the survey. **Results:** A total of 696 (35.3%) completed questionnaires were returned. Ninety-one percent of respondents reported experience with

off-label prescribing for children. While 80.1% of the respondents stated informing the patients and/or guardians regarding the off-label application of medication, only 33.6% of respondents discussed this issue with both patients and guardians. A significant difference was observed in the rate of refusal of off-label drug use following discussion of this fact with both patients and guardians, and when it was discussed with guardians alone (50.2% vs. 32.4%; $p < 0.001$). In addition, 80.1% of respondents were not labeling such prescriptions as being off-label in the medical records. Antipsychotics were the most common agent being prescribed off-label, followed by antidepressants and mood stabilizers. Overall, 73.3% of the respondents stated need for evidence-based clinical guidelines regarding the administration of psychotic medi-

cations in Japan, and systematic monitoring of side-effects.

Discussion: Off-label prescribing was common in the practice of child and adolescent psychiatry in Japan, as elsewhere. A standard protocol informing patients of off-label drug use is needed as well as a standardized educational program for child psychiatrists. Overall, further comprehensive study is called for to verify the multifarious aspects of off-label

prescribing, alongside compilation of evidence in Japanese children and adolescents.

Author's Address

N. Tsuji

Department of Neuropsychiatry, Kinki University Faculty of Medicine
377-2 Ohnohigashi, Osakasayama, Osaka
589-8511, Japan

第4章 抑うつ障害群

1. 重篤気分調節症

齊藤 卓弥*

I. 疾患の概念と診断

アメリカでは1990年から子どもの双極性障害の診断が増加し、子どもの双極性障害を広く捉えるグループと狭く捉えるグループにアカデミックの領域でも二分化されるようになった。その後、慢性的ないらいやかんしゃくを中心とする広義の双極性障害と高揚気分など成人と同様の病像を持つ狭義の双極性障害とに病型を分けて研究が行われた¹⁰⁾。広義の双極性障害はのちに severe mood dysregulation (SMD) と命名され、予後調査では双極性障害に移行する子どもはおらず、むしろ抑うつ性障害に移行することが有意に多く²⁾、DSM-5ではSMDをもとに重篤気分調節症 (disruptive mood dysregulation disorder: DMDD) が新設され、抑うつ障害群に分類されることになった。DMDDは、慢性的な易怒性とかんしゃくを特徴とし、6～10歳の間に発症する児童思春期の抑うつ障害の一つであり、DSM-5では2～5%の有病率を持ち、ADHDをはじめとした併存障害を伴うことも多い疾患として捉えられている。

II. 治療の方針

現時点では新規の診断であり、DMDDに関するエビデンスに基づいた治療は確立されていない。最も治療上参考となるエビデンスとしては、DMDD

の診断基準の原型となったSMDへの治療のエビデンスがあるが、SMDから最終的にDMDDの診断基準が確定する過程でSMDの特徴の一つとして挙げられた過覚醒が削除されるなど必ずしもSMDの治療のエビデンスをDMDDの治療に外挿できるとは言えない。幼少期の不適応的な攻撃性に関して親への介入の有効性が示され¹⁵⁾、SMDを持つ思春期症例に認知行動療法の有効性が示されている¹⁷⁾。薬物療法に関しては、DMDDの診断基準の中核である易怒性を主とする気分の調節不全、かんしゃく、攻撃性を共有する児童思春期の治療のエビデンスからDMDDの薬物治療を行うことが推奨されている¹⁴⁾。

III. 薬物の選択と投与方法

1. SMD研究に基づく薬物選択

速放型のmethylphenidateが、SMD患者の多動、攻撃性、易怒性、気分変動性に対して有効性を示した¹⁶⁾。Risperidoneが、オープン試験で、過敏性の低下、ADHDの症状、および抑うつ症状の改善を示した⁹⁾。一方、プラセボ対照試験に、リチウムはSMDの症状の改善を示さなかったとの報告がある⁶⁾。SMDに対してescitalopramが有効であったという症例報告があり¹⁾、SSRIのSMDへの有効性も示唆されている¹¹⁾。Escitalopramとmethylphenidateの併用療法のSMDへの有効性に関する臨床試験が行われている¹¹⁾。SMD患者の限られた知見からは、DMDDのADHDに類似した症状あるいはADHDの併存例においてはmethylphenidateが推奨されるかもしれない。また、DMDDの興奮性、攻撃性、かんしゃくに関しては非定型抗精神病薬が選択肢の一つである。

*北海道大学大学院医学研究科児童思春期精神医学講座
〔〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目〕
Takuya Saito, M.D., Ph.D.: Department of Child and Adolescent Psychiatry, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, North 15, West 7, Kita-ku, Sapporo-shi, Hokkaido, 060-8638 Japan.

2. 子どもの攻撃性、易怒性の研究からの薬物選択
ADHDを持つ子どもの興奮、著しいかんしゃくに対して精神刺激薬が有効であることが示されている^{5,13)}。精神刺激薬が、ADHDと素行症の子どもの併存例で、ADHD症状の改善なしに攻撃性の改善を示した⁸⁾。子どもの攻撃性への精神刺激薬の有効性に関するメタ解析では、ADHDを持つ群では効果量が大きく、ADHDを持たない攻撃的な患者に対しても中程度の効果量を持つことを示している^{4,12)}。

二重盲検プラセボ対照試験では、気分の易変性と広汎、重篤なかんしゃくを持つ思春期反抗挑戦性障害あるいは素行障害の症例に対してバルプロ酸が有効であったことを示した⁷⁾。抗精神病薬は、すべての年齢で調節不全に伴う行動障害に対して使われた経験がある。Risperidoneは、子どもの入院患者の激しい怒りを短縮することが報告されている³⁾。メタ解析では、子どもの調節不全による行動障害に対してプラセボと比較し、risperidoneが有効であることが示されている¹⁵⁾。しかし、現時点では、気分調節不全の子どもにおける薬剤の効果を検証した研究は存在しない。

3. 現時点での薬物療法の留意点

現時点では、DMDDに対する薬物療法のエビデンスはきわめて低い。可能であれば非薬物的治療を試み、反応がみられないときには、薬物療法が必要となるがDMDDそのもののエビデンスではなく、ADHDなどの併存障害への治療やDMDDの症状である攻撃性、かんしゃく、易怒性に対するエビデンスに基づいて薬物の選択を行うことになる。現時点では、ADHD症状やADHDの併存例では精神刺激薬であるコンサータ[®]を18mgと少量より開始することが推奨される。また、反抗挑発症あるいは素行症を併存する症例、攻撃性が著しい症例では、1日量0.5mgからのrisperidoneが推奨される。また、同様の症例に関してはバルプロ酸も選択肢となる。

IV. 薬物療法の注意点と副作用

個々の薬物の副作用については添付文書を参照

していただきたいが、risperidoneをはじめとした非定型抗精神病薬、気分安定薬としてのバルプロ酸は児童思春期においては適応外処方であることに留意する必要がある。また、非定型抗精神病薬は児童思春期では代謝異常、体重の増加が成人より高頻度で起きることに注意する。

V. 患者や家族への説明

本疾患は、抑うつ障害群に分類されるものの表出される症状は、易怒性、かんしゃくといった外在化症状であり「うつ病」の一部であることに、家族は違和感を感じる可能性がある。子どものうつ病は発達の点から成人と異なり「抑うつ症状」の代わりに「易怒性」として表出されることがあることも説明する必要がある。したがって、将来うつ病に移行する可能性についても説明する必要がある。本疾患は新規にDSM-5に追加された疾患であり、現時点では医学的なエビデンスが十分に蓄積されていないことを説明し、したがって薬物治療も適応外使用であり十分なエビデンスがないことを説明する必要がある。

文 献

- 1) Boylan, K. and Eppel, A. : The severe mood dysregulation phenotype : case description of a female adolescent. *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 17 : 210-211, 2008. .
- 2) Brotman, M.A., Schmajuk, M., Rich, B.A. et al. : Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biol. Psychiatry*, 60 : 991-997, 2006.
- 3) Carlson, G.A., Potegal, M., Margulies, D. et al. : Liquid risperidone in the treatment of rages in psychiatrically hospitalized children with possible bipolar disorder. *Bipolar Disord.*, 12 : 205-212, 2010.
- 4) Connor, D.F., Glatt, S.J., Lopez, I.D. et al. : Psychopharmacology and aggression. I : A meta-analysis of stimulant effects on overt/covert aggression-related behaviors in ADHD. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 41 : 253-261, 2002.
- 5) Copeland, W.E., Angold, A., Costello, E.J. et al. : Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-

- 5 proposed disruptive mood dysregulation disorder. *Am. J. Psychiatry*, 170 : 173-179, 2013.
- 6) Dickstein, D.P., Towbin, K.E., Van Der Veen, J.W. et al. : Randomized double-blind placebo-controlled trial of lithium in youths with severe mood dysregulation. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 19 : 61-73, 2009.
- 7) Donovan, S.J., Stewart, J.W., Nunes, E.V. et al. : Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability : a double-blind, placebo-controlled crossover design. *Am. J. Psychiatry*, 157 : 818-820, 2000.
- 8) Klein, R.G., Abikoff, H., Klass, E. et al. : Clinical efficacy of methylphenidate in conduct disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 54 : 1073-1080, 1997.
- 9) Krieger, F.V., Phcula, G.F., Coelho, R. et al. : An open-label trial of risperidone in children and adolescents with severe mood dysregulation. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 21 : 237-243, 2011.
- 10) Leibenluft, E., Charney, D.S., Towbin, K.E. et al. : Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am. J. Psychiatry*, 160 : 430-437, 2003.
- 11) Leibenluft, E. : Severe mood dysregulation, irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar disorder in youths. *Am. J. Psychiatry*, 168 : 129-142, 2011.
- 12) Pappadopulos, E., Woolston, S., Chait, A. et al. : Pharmacotherapy of aggression in children and adolescents : efficacy and effect size. *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 15 : 27-39, 2006.
- 13) Roy, A.K., Klein, R.G., Angelosante, A. et al. : Clinical features of young children referred for impairing temper outbursts. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 23 : 588-596, 2013.
- 14) Roy, A.K., Lopcs, V. and Klein, R.G. : Disruptive mood dysregulation disorder : a new diagnostic approach to chronic irritability in youth. *Am. J. Psychiatry*, 171 : 918-924, 2014.
- 15) Scotto Rosato, N., Correll, C.U., Pappadopulos, E. et al. : Treatment of maladaptive aggression in youth : CERT guidelines II. Treatments and ongoing management. *Pediatrics*, 129 : e1577-1586, 2012.
- 16) Waxmonsky, J., Pelham, W.E., Gnagy, E. et al. : The efficacy and tolerability of methylphenidate and behavior modification in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and severe mood dysregulation. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 18 : 573-588, 2008.
- 17) Waxmonsky, J.G., Wymbs, F.A., Pariseau, M.E. et al. : A novel group therapy for children with ADHD and severe mood dysregulation. *J. Atten. Disord.*, 17 : 527-541, 2013.

10. 児童・思春期のうつ病

齊藤 卓弥*

I. 疾患の概念と診断

児童思春期の患者に成人と同様の基準で診断できるようなうつ病は存在しないと考えられていたが、1970年代後半から、児童思春期においても成人の診断基準を満たすうつ病が存在することが明らかになった¹²⁾。最近の疫学的報告では、うつ病の初発エピソードの頻度は12歳から急速に上昇し、12歳以降は成人の発症率と大きな違いがなく、有病率が5%はあると報告されている^{7, 16)}。

診断学的には、児童思春期と成人はともに、同一の診断基準により診断がされるが、子どもでは「抑うつ症状」の代わりに「易怒性」を中核症状の一つとして置き換えることができる¹⁷⁾。また、「低年齢層では、身体化症状を訴えることが多く、抑うつ的な表情をしていても主観的な抑うつ症状を訴えることが少ない」と報告されている⁹⁾。児童思春期のうつ病では精神病症状を伴うことが多く、31～50%の児童思春期のうつ病で精神病症状を伴い、特に幻聴を伴うことが多いと報告されている⁹⁾。自殺に関連する行動も成人のうつ病よりも多く見られ、児童思春期のうつ病の約60%は自殺念慮をもっていたと報告されている⁹⁾。思春期には、しばしば過眠を訴え、無快楽、精神運動抑制、日内変動、早朝覚醒、体重減少などの症状が増し、さらに年齢が上がるにつれて、抑うつ表情の表出、身体化、罪悪感、自己価値の低下

などの若年期に特徴的な症状は減少し、成人のうつ病の臨床症状に近づくとも報告されている³⁾。

II. 治療の方針

DSM-5では、うつ病の重症度を軽症（症状が、必須症状と4つ以下のその他の症状²¹⁾）、中等度（必須症状と5～6つのその他の症状）、重症（必須症状と7つ以上のその他の症状）に分類している。軽症のうつ病では心理教育、家庭・学校での環境調整を行いながら経過観察を行うことが推奨される。中等度・重症うつ病では、前述の介入に加えて精神療法あるいは薬物療法が選択肢として推奨される。現時点では、精神療法と薬物療法のいずれを選択するかについての明確なガイドラインは存在せず、患者・家族にそれぞれのリスクとベネフィットを十分に説明した上で決定していくことが推奨されている。さらに、薬物療法を最初に選択する場合には、他の治療のオプションがあることを説明することも必要である。重症なうつ病の方が薬物への反応性が高いとの報告もある⁴⁾。

III. 薬物の選択と投与方法

1. 第一選択

現時点では日本において、児童思春期のうつ病に適応をもつ抗うつ薬はない。海外の臨床治験・試験でも一定した結果が得られていない。児童思春期のうつ病において、プラセボ対照二重盲検試験で有効性を示している薬物は唯一SSRIのみである。しかも、SSRIの中でも有効性を示さない

*北海道大学大学院医学研究科児童思春期精神医学講座
〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目
Takuya Saito, M.D., Ph.D.: Department of Child and Adolescent Psychiatry, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, North 15, West 7, Kita-ku, Sapporo-shi, Hokkaido, 060-8638 Japan.

注1: NICEガイドライン¹⁰⁾による。

薬物もあり、児童思春期の抗うつ薬の使用の際に抗うつ薬のクラスごとに有効性を評価することができない。アメリカでは、fluoxetineが8歳以上でのうつ病の適応を取得しているが、現時点では日本では発売されていない。Escitalopramは、アメリカの食品医薬品局（FDA）で12歳以上のうつ病で承認されており、12歳以上のうつ病に関しては日本で使用できる抗うつ薬としてはエビデンスの存在する抗うつ薬である。Sertralineは、海外で2つの二重盲検試験を合わせて解析した結果、プラセボと比較して6歳以上のうつ病で有効性を示したがアメリカでは適応を取得していない。

現時点で、日本において治療を考慮するエビデンスが高い抗うつ薬は、12歳以上では escitalopram^{6,15)}、6歳以上では sertraline¹⁴⁾である。成人量よりも少用量より開始し、必要であれば副作用を見ながら増量を行っていく。しばしば、成人量まで増量することが必要である。

2. 薬物の変更および増強療法

児童期における薬物変更に関するエビデンスは存在しない。思春期においては、The Treatment of selective serotonin-reuptake inhibitor (SSRI)-Resistant Depression in Adolescent (TORDIA)の結果は、初回のSSRIに対して反応しなかった患者において、薬物と認知行動療法（CBT）の併用群は、薬物単独群に比べて改善率が有意に高かった²⁾。しかし、SSRIに変更するか、SNRIのvenlafaxineに変更するかでは有意な差は認められなかった。児童思春期のうつ病に対する増強療法に関してのエビデンスはなく、テキサスのアルゴリズムではリチウムやその他の抗うつ薬の併用を推奨しているが⁹⁾、慎重な投与が必要である。

3. 投与期間と治療の終結

有効であった場合には、American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP)の臨床パラメータ¹⁾では、6～12ヵ月薬物を維持し、その後寛解が続いている場合には、漸減中止することを推奨している。

IV. 薬物療法の注意点と副作用

児童思春期では抗うつ薬に対しての反応性にいくつかの特徴がある。児童期群と思春期群において有効性の違いが報告されており、年齢が低くなるほど抗うつ薬の有効性が低くなる傾向が認められる¹⁸⁾。三環系・四環系抗うつ薬については、過去の臨床試験に基づくメタ解析では、児童思春期のうつ病への有効性は否定されており使用をすべきではない。Paroxetineの児童思春期のうつ病に対する自殺関連行動の増加が報告されて以来、特に児童思春期に特有なSSRIの使用による有害事象として、その危険性に対する分析が複数、報告されている³⁾。過去の未発表の臨床試験データを含めた再分析では、抗うつ薬が児童期の自殺関連行動を増加させることが明らかになっている¹¹⁾。服薬開始後1～9日までの自殺関連行動のodds ratioが最も高く、時間が経過するにつれ減少し、投与開始後90日以降では、プラセボ群との間に差が認められなくなった。その他の副作用については総説を参照することが望ましい。一般的に児童思春期では副作用の出現を成人以上に慎重にモニターする必要がある。

V. 家族や患者への説明

現時点では、日本において児童思春期のうつ病で適応を取得している薬物は存在せず、リスクとベネフィットを考えるとベネフィットが優っていると判断された時でも、本人、家族に対して児童思春期への抗うつ薬が適応外処方であることを説明し、同意を取得することが必要である。薬物治療が選択された場合には、処方量は成人より少量から開始し、年齢に合わせて増量を行う必要がある。児童思春期へのSSRIを含めた抗うつ薬の使用に関しては、正確な副作用についての情報を児童思春期の患者と保護者に伝えることが重要であり、自殺行動に関してのインフォームド・コンセントを適切に行い、慎重な経過観察を要する。

文 献

- 1) Birmaher, B., Brent, D. : AACAP Work Group on Quality Issues, Bernet, W., Bukstein, O., Walter, H. et al. : Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 46 ; 1503-1526, 2007.
- 2) Brent, D., Emslie, G., Clarke, G. et al. : Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. *JAMA*, 299 ; 901-913, 2008.
- 3) Carlson, G.A. and Kashani, J.H. : Phenomenology of major depression from childhood through adulthood: analysis of three studies. *Am. J. Psychiatry*, 145 ; 1222-1225, 1988.
- 4) Cheung, A.H., Zuckerbrot, R.A., Jensen, P.S. et al. : Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC) : II. Treatment and ongoing management. *Pediatrics*, 120 ; e1313-1326, 2007.
- 5) Dubicka, B., Hadley, S. and Roberts, C. : Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*, 189 ; 393-398, 2006.
- 6) Emslie, G.J., Ventura, D., Korotzer, A. et al. : Escitalopram in the treatment of adolescent depression : a randomized placebo-controlled multisite trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 48 ; 721-729, 2009.
- 7) Hasin, D.S., Goodwin, R.D., Stinson, F.S. et al. : Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62 ; 1097-1106, 2005.
- 8) Hughes, C.W., Emslie, G.J., Crismon, M.L. et al. : Texas Children's Medication Algorithm Project: update from Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 46 ; 667-686, 2007.
- 9) Mitchell, J., McCauley, E., Burke, P.M. et al. : Phenomenology of depression in children and adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 27 ; 12-20, 1988.
- 10) National Institute for Health and Clinical Excellence : Depression in Children and Young People. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, London, 2005.
- 11) Posner, K., Oguendo, M.A., Gould, M. et al. : Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA) : classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *Am. J. Psychiatry*, 164 ; 1035-1043, 2007.
- 12) Puig-Antich, J., Blau, S., Marx, N. et al. : Prepubertal major depressive disorder: a pilot study. *J. Am. Acad. Child Psychiatry*, 17 ; 695-707, 1978.
- 13) Tsapakis, E.M., Soldani, F., Tondo, L. et al. : Efficacy of antidepressants in juvenile depression : meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*, 193 ; 10-17, 2008.
- 14) Wagner, K.D., Ambrosini, P., Rynn, M. et al. : Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA*, 290 ; 1033-1041, 2003.
- 15) Wagner, K.D., Jonas, J., Findling, R.L. et al. : A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 45 ; 280-288, 2006.
- 16) Zisook, S., Lesser, L., Stewart, J.W. et al. : Effect of age at onset on the course of major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry*, 164 ; 1539-1546, 2007.
- 17) Zuckerbrot, R.A., Cheung, A.H., Jensen, P.S. et al. : Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC) : I. Identification, assessment, and initial management. *Pediatrics*, 120 ; e1299-1312, 2007.

