

# 発達障害と薬物治療

社会福祉法人青い鳥  
小児療育相談センター  
原 仁

2021,11,8



# 発達障害に関わる医療



- ① 研究的医療（大学病院、研究機関など）
  - 原因究明、実験的治療、フォローアップ研究
  - 領域は限定的—フィットしないと意味はない
- ② 医業の医療（総合病院、クリニックなど）
  - だれでも「病気」になるが、障害は病気ではない
  - 長期ケアは無理—それぞれの役割と限界がある
- ③ 福祉的医療（児童相談所、療育センターなど）
  - 福祉制度の一部—医療は補助的役割、利用者の年齢や地域で制限あり
  - 演者は「支援的医療」を目指している
  - ニーズが変われば担当医も変わるべき！

# 発達障害にかかわる誤解

- 歴史的には知的障害を含む包括的な障害概念（知的障害＋アルファ＝発達障害）→我が国は「アルファ」の部分のみを発達障害と定義した
- 発達障害と知的障害を区別することは困難→経過を診た上での臨床的判断が重要
- 神経発達障害群は多様な障害の集まり→**発達障害イコール自閉症ではない**



# 知的障害プラスアルファ ＝発達障害？

原型は  
重症心身障害児？

欧米研究者・一般の理解

# 発達障害：歴史的かつ包括的な障害概念

- 知的発達障害
- 運動発達障害（脳性麻痺などの生得的な身体障害）
- 広汎性発達障害（自閉症、アスペルガー症候群を含む）
- 注意欠陥多動性障害（多動性障害）とその関連障害
- 学習障害
- 発達性協調運動障害（不器用児）
- 重篤で慢性なチック（トゥレット症候群含む）
- 発達性言語障害
- てんかん（小児期に発症する）
- 発達期に生じる視覚障害および聴覚障害
- 発達期に生じる慢性疾患の諸問題（健康障害）
- 高次脳機能障害



# 神経発達症/神経発達障害群

- 知的能力障害群：Intellectual Disabilities
  - 知的能力障害：（知的発達症/知的発達障害）：Intellectual Developmental Disorder
  - 全般的発達遅延：Global Developmental Delay
- コミュニケーション症群/コミュニケーション障害群
  - 言語症/言語障害
  - 語音症/語音障害
  - 小児期発症流暢症/小児期発症流暢障害（吃音）
  - 社会的（語用論的）コミュニケーション症 社会的（語用論的）コミュニケーション障害
- 自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害
- 注意欠如・多動症/注意欠如・多動性障害
- 限局性学習症/限局性学習障害
- 運動症群/運動障害群
  - 発達性協調運動症/発達性協調運動障害
  - 常同運動症/常同運動障害：Stereotypic Movement Disorder
- チック症群/チック障害群
  - トウレット症/トウレット障害
  - 持続性（慢性）運動または音声チック症/持続性（慢性）運動または音声チック障害
  - 暫定的チック症/暫定的チック障害



# 米国精神医学会の診断基準(DSM)の変遷

DSM-I(1952)

DSM-II(1968)



DSM-III(1980)



DSM-III-R(1987)



DSM-IV(1994)

DSM-IV-TR(2000)

DSM-5(2013)

DSM-5-TR(2022)

ICD-8(1966)

ICD-9(1975)

ICD-10-MBD(1990)

5章「精神および  
行動の障害(MBD)」

ICD-11(2018)



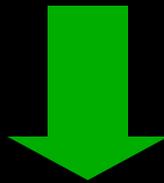
# 知的障害の定義（AAIDD;2010）

知的障害は、知能および、概念的、社会的かつ実用的適応スキルによって定義される適応行動の両者の明らかな機能の限界を特徴とする能力障害である。この能力障害は18歳までに発生する。以下の5項目の前提がある。

1. 今ある機能の限界は、その人と同世代の同輩や文化において典型的な地域社会の中で考慮されるべきである。
2. 評価は、コミュニケーション、感覚、運動および行動面での差異だけでなく、文化的かつ言語的な多様性を考慮して実施されるべきである。
3. 個人内の機能の限界はしばしば強みと共存している。
4. 機能の限界を明らかにする際に大切なのは、必要な支援のプロフィールを作成ことである。
5. 適切な個別的支援を時間をかけて実施するなら、知的障害児・者の生活機能の全般は改善に向かうことが期待される。

（原仁による仮訳：2010）

障害モデル



サポートモデル

# 知的障害における評価すべき転帰に関わる4つの理論的観点

知的障害における観点	評価すべき転帰
生物医学的	症状の軽減、身体の状態、活動レベル、歩行と自立スキル、寿命
心理教育的	個人の発達、教育的成果、中等教育以後、雇用、自立生活への移行、大人になること、情緒的健康、自己決定、インクルージョン教育の場、幸せな加齢/加齢の場
社会文化的	役割のある状態、社会的インクルージョン、人間関係、社会経済的状态、物質的な豊かさ
法的	人生経験に見合った人権と法的権利、平等な機会、妥当で適切な支援の仕組み、サービスと支援につながる事

# *Kanner*の報告した11例の予後

# ドナルド(銀行員)\*

# フレデリック(複写係)\*

# リチャード(施設/服薬)

# ポール(MR/不明)

# バーバラ(MR/入院)

# ヴァージニア(MR/入院)

# ハーバード(農場手伝い)\*

# アルフレッド(入院)

# チャールズ(入院)

# ジョン(てんかん/死亡)

# イレイヌ(MR/てんかん)

*(Kanner:J Autism Child Schizo, 1971)*

# ジョン ( 29歳 ) : 突然死

1942年12月と1943年1月に、両眼球右転、右上肢一過性不全麻痺を伴う右側けいれん発作が二度あった。

神経学的検査および眼底所見にも異常なし。脳波は「左後頭部焦点性障害」を示した。私立幼稚園に通った後、デブロー・スクール ( 1945年から1949年まで ) へ、中略

1956年ジョージタウン病院から彼に関する情報が得られた。ヒルダ・ブルック博士は、1953年彼を診察し、彼の「深みと変化に欠け、他者が注意していないとすぐわき道へそれてしまう多様な情緒的表現」に関して記述した。ジョンは1966年29歳で突如死亡した。

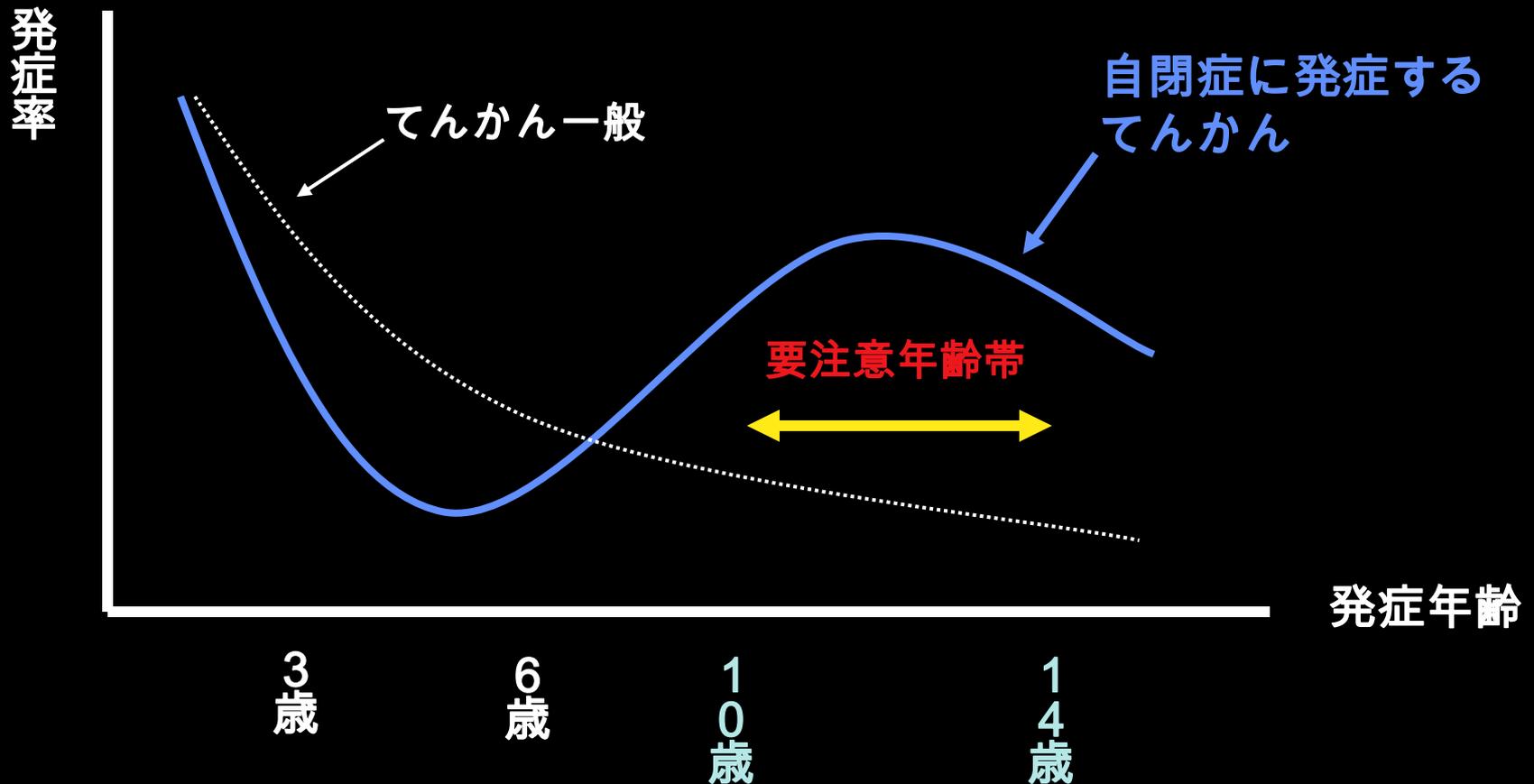
十亀史郎・齊藤聡明・岩本憲訳, 1978

## イレイヌ ( 39歳 )

彼女は毎日床を離れてぶらぶらしており、よく食べよく眠り、まったくのひとりで行動している。自分のことは自分ですることができ、小ざれいで清潔である。彼女の話すことは緩慢で、時に理解しがたく、げん奇的である。彼女はわずかな接触を保っているが、見当識は良好。必要にせまられる場合を除いて、会話には参加しない。もし事態が彼女の思うようにいかないと、彼女は急激に取り乱し、わめき、自分のこぶしで胸をたたき、頭を壁にぶつける。しかし平静なときは協力的で、楽しそうで子どもっぽくそして優しい。ときどき大発作型のでんかん発作があり、抗てんかん剤と精神安定剤を服薬している。彼女の身体的一般状態は満足すべきものである。

十亀史郎・ 齊藤聡明・ 岩本憲訳, 1978

# 自閉症： てんかん発症年齢の二峰性



# 自閉症とてんかん： 二峰性発症の意味

てんかん発症が先、自閉症診断が後  
「症候性自閉症」（自閉症様に見える？）

自閉症診断が先、てんかん発症が後  
「特発性自閉症」（てんかん発症プロセスがある？）



# Incidence of epilepsy among subjects with autism

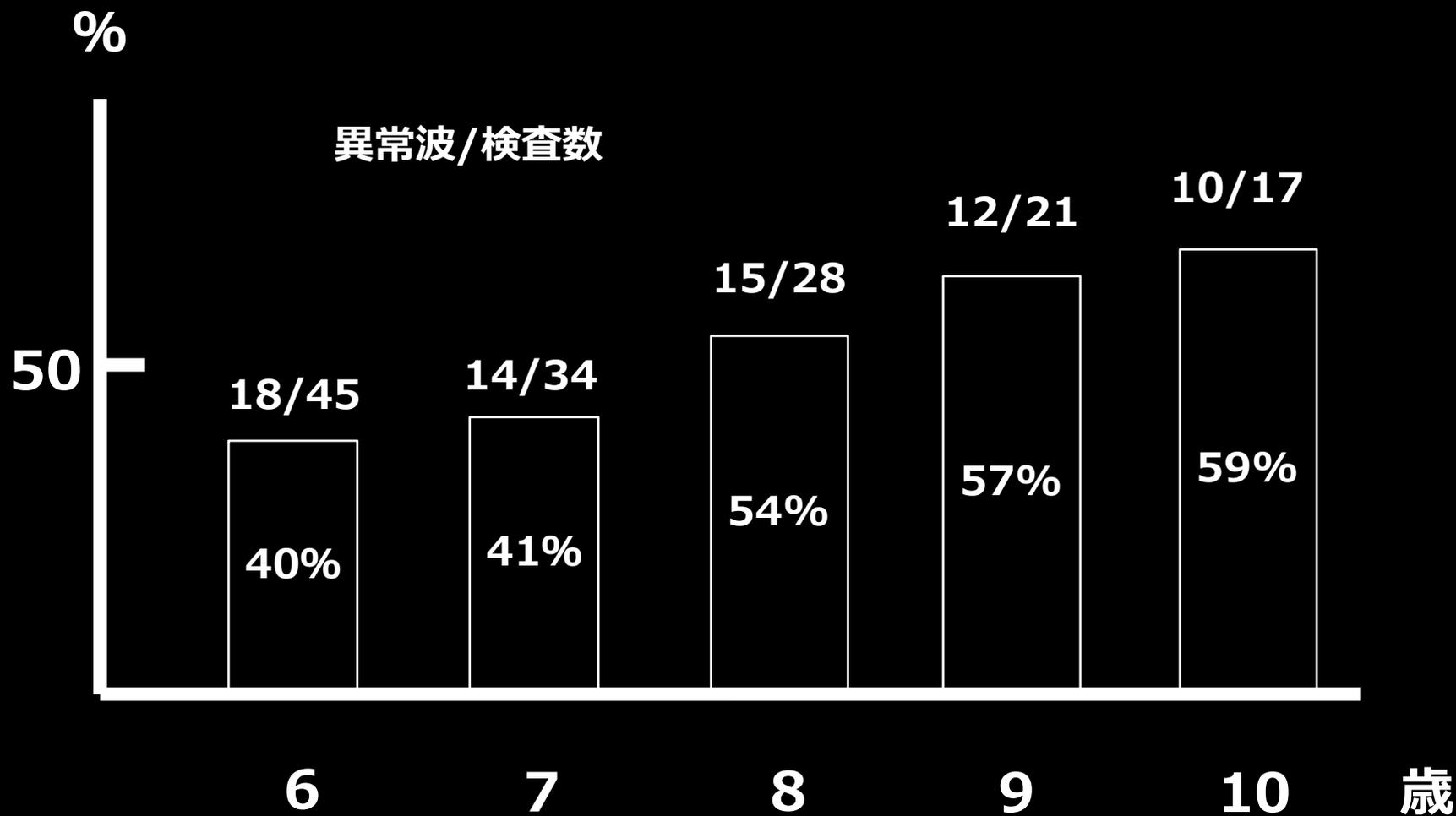
First Author (year)	Ratio (%)	Epileptics /Subjects	Mean Age	(range)
Volkmar (1990)	21.4	41/192	14	(2-33)
Tuchman (1991)	14	42/302	6	(1-23)
Kawasaki (1997)	39.2	62/158	18	(15-28)
Rossi (2000)	38.3	27/60	17	(12-29)
Danielsson (2005)	38	45/120	25	(17-40)
Hara (2007)	25	33/130	21	(18-35)

# 脳波検診：知的障害を伴うASD#

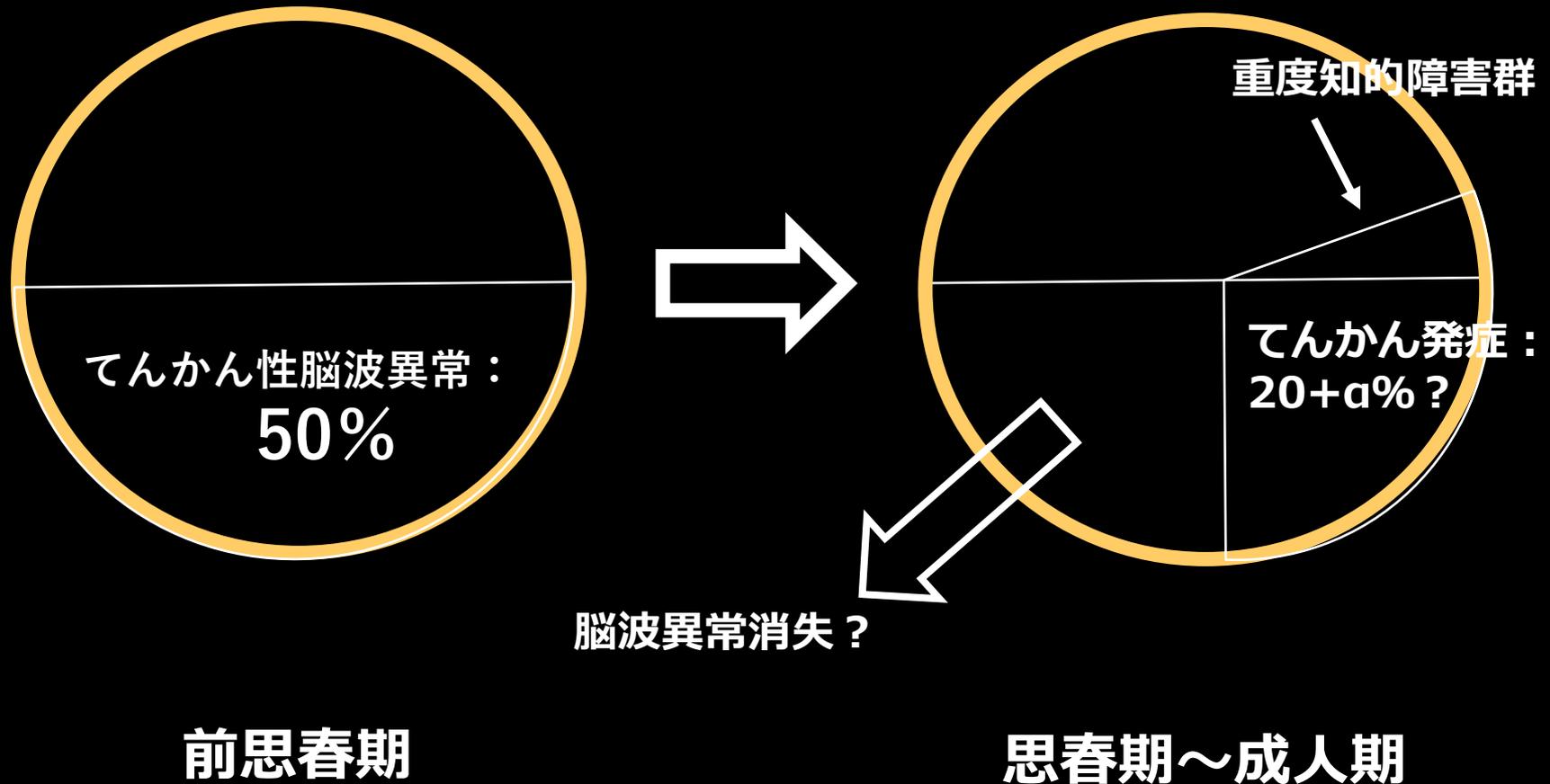
- 2004－14年生、52名（男47：女5）
- 145検査中てんかん性異常波69回検出  
(48%) —2020年8月現在
- 療育手帳B2\*の26名中14名に異常波出現  
(54%)
- 療育手帳B1-Aの26名中21名に異常波出現  
(81%)
- 6-7歳検査40%、8-10歳検査50%以上と  
異常波検出率の増加傾向あり

#：非定型自閉症除く、\*：非該当となった1名含む

# 脳波検診：年齢と異常率



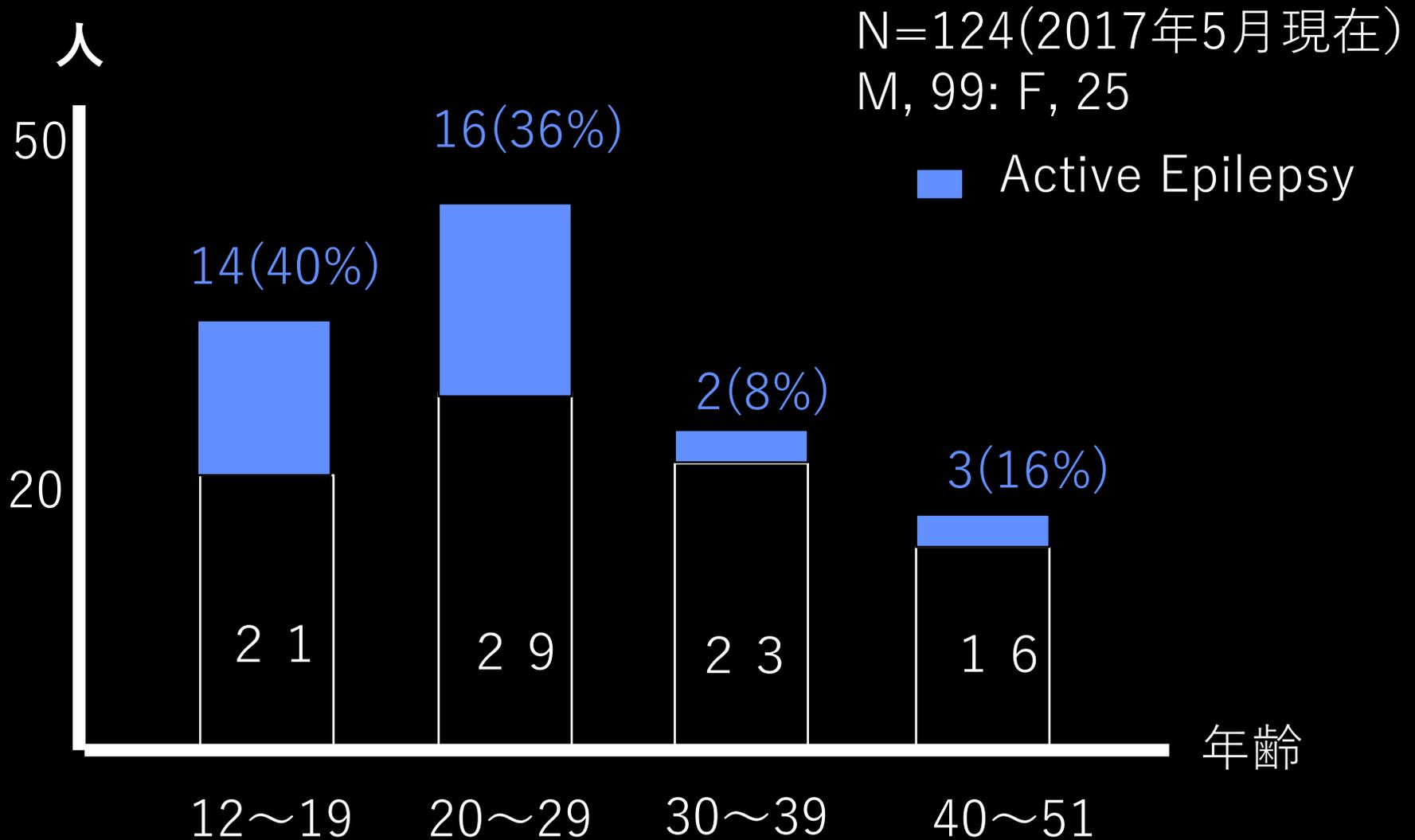
# 知的障害を伴う自閉症： 脳波異常とてんかん



# Active Epilepsy とは？

過去2-5年以内に発作がある状態 \*  
あるいは1年以内に発作がある状態  
？

\* Commission on Epileptology and Prognosis,  
International League Against Epilepsy (2011)



## Active Epilepsy in Autism

# 抗てんかん薬の略号

VPA：バルプロ酸

(Depakene, Selenica, Valerin, Hyserenin)

CBZ：カルバマゼピン(Tegretol, Telesmin)

PB：フェノバルビタール(Phenobal)

PHT：フェニトイン(Hydantol, Aleviatin)

ESM：エトサクシミド(Zalontin, Epileo-petitmal)

CZP：クロナゼパム(Rivotolil, Landosen)

ZSM：ゾニサミド(Excegran)

CLB：クロバザム(Mystan)

GBP：ガバペンチン (Gabapen) 06/10発売

TPM：トピラメート (Topina) 07/10発売

LTG：ラモトリギン (Lamictal) 08/11発売

LEV:レベチラセタム(E-Keppra)10/7発売

# 抗てんかん薬の作用点

作用点	薬剤名
GABA神経 (抑制系増強)	フェノビタール (PB)
	バルプロ酸 (VPA)
	ガバペンチン (GBP)
電位依存性 Naチャンネル	フェニトイン (PHT)
	カルバマゼピン (CBZ)
	ラコサミド (LCM)
電位依存性 Caチャンネル	ゾニサミド (ZSM)
	エトサクシミド (ESM)
	ラモトリギン (LTG)
分泌抑制	レベチラセタム (LEV)
グルタミン酸 拮抗剤	トピラマート (TPM)
	ペランパネル (PER)



**\*興奮・攻撃性副作用に注目！**

# 小児療育相談センター（神奈川）での臨床実態



臨床対象：自閉症・非定型自閉症と診断  
てんかん発症124例（男99：女25）

現在年齢：12～51歳（中央値：25）

Active Epi：35例（28%）

AED：VPA;75(60%),CBZ;20(16%),

TPM;20(16%),LEV;11(9%),

GBP;10(8%),LTG;7,PER;6,PB;5,

ZSM;4,PHT;2,ESM,CLB,DZP,

VNS,Ope

AED：単剤;60(48%),2剤;32(26%),

3-4剤;12(9.7%),治療なし20(16%)

(2017,5現在)

# VPA(バルプロ酸)有用性

～1964より使用～

- もっともポピュラーな抗てんかん薬だった
  - 全般発作にも部分発作にも有効
  - 眠気が少ない
- 情動安定作用がある
  - てんかんに伴う場合もある
- 片頭痛発作予防効果あり
  - 頭痛発作の頻度と程度（？）減



# 片頭痛予防薬



月に2回以上の頭痛発作がある片頭痛患者にバルプロ酸 1000mg を経口投与すると、8週後には片頭痛発作を平均 4.4 回 / 月から平均 3.2 回 / 月に減少することが期待されます。バルプロ酸は神経細胞の興奮性を抑制することから、片頭痛や難治性頭痛において検討がなされてきました。海外ではバルプロ酸以外の抗てんかん薬 (TPM, LEV, GBP) も片頭痛予防薬として使用されています。

# VPA(バルプロ酸)副作用 1964

胃腸障害

睡眠障害

多飲多尿、夜尿

毛髪変化

致死性肝障害 (まれ)

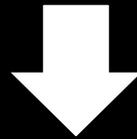
血小板減少

催奇形性あり



# VPA：高アンモニア血症の結果 としてのカルニチン欠乏症？

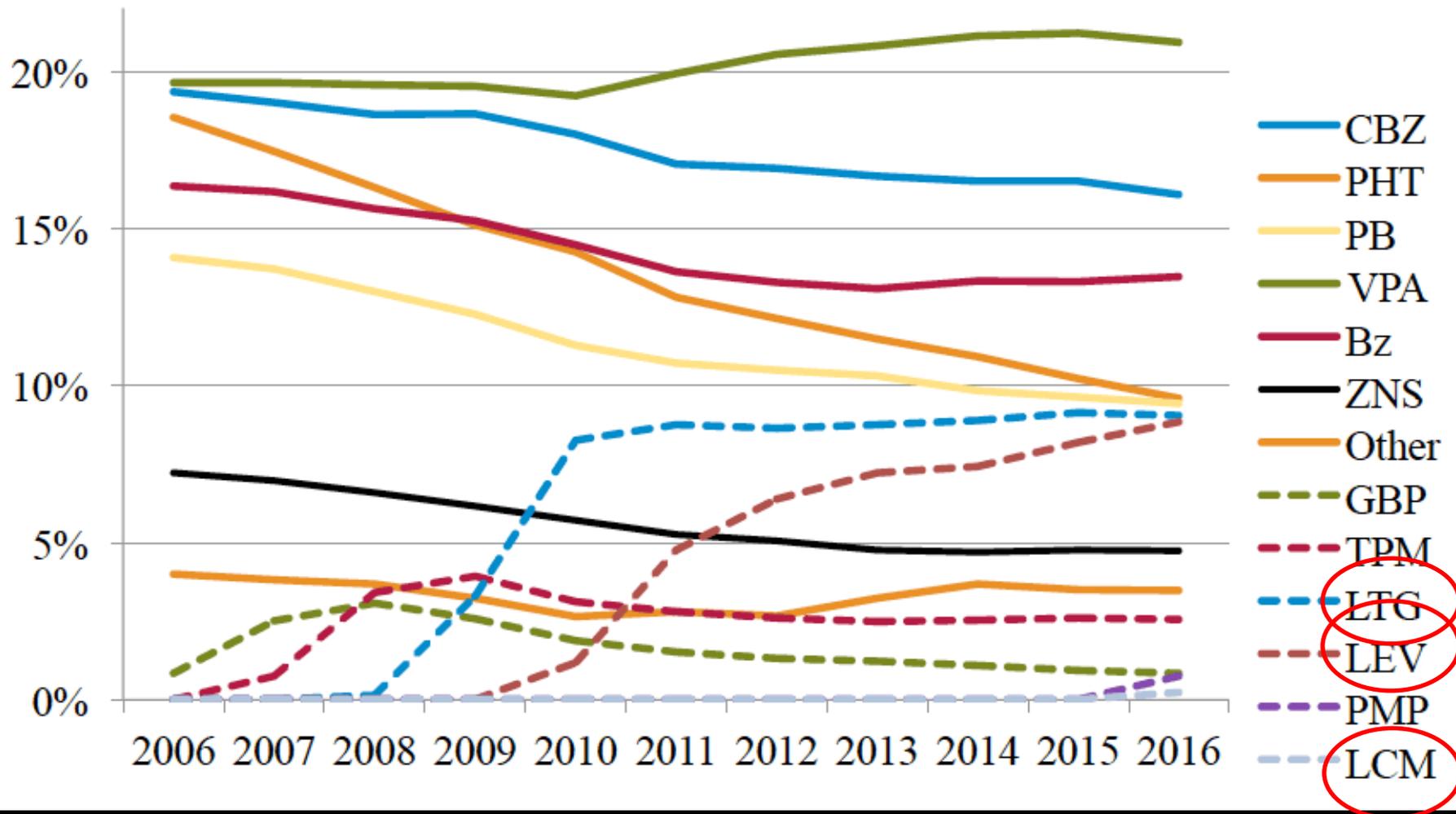
VPA分解排泄を司る肝機能への過剰負担→高アンモニア血症



高アンモニア血症の結果としてのカルニチン欠乏症  
→エルカルチン補充

嘘

カルニチン：類ビタミンの一種（食事由来75%,体内生合成25%）

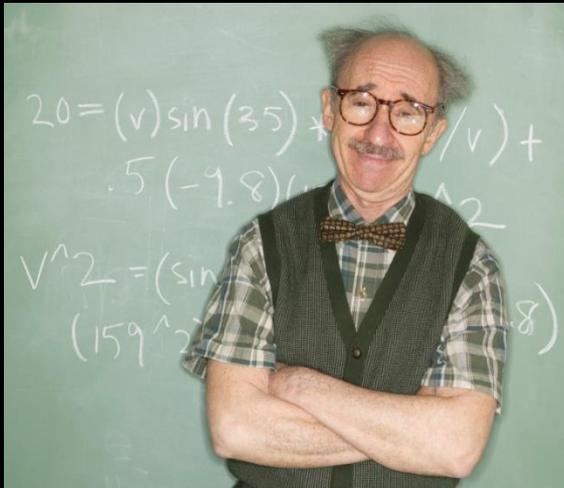


てんかん治療ではVPAとCBZ万能の時代は終わり  
3つのL (LEV,LTG,LCM) の時代の到来！



# 行動障害とは？

- ①援助者がその対応に困難を感じている②逸脱行動で、
- ③本人並びに④他者に不快・苦痛をあたえるもの



(原, 1996)

# 強度行動障害を示す重度・最 重度知的障害児・者

肉が見えるような激しい自傷、噛みつき・蹴る・殴るなどの激しい暴力、激しい物壊し、不眠、食べ物以外の金属・衣類などの異食、便遊び、放尿、激しい多動、長時間の大声、パニック、粗暴などで男性数名でないと対応困難



# 強度行動障害の判定基準表

強度行動障害の内容	1点	3点	5点
ひどい自傷	週1 - 2回	1日1 - 2回	一日中
つよい他傷	月1 - 2回	週1 - 2回	一日中何度も
激しいこだわり	週1 - 2回	1日1 - 2回	一日中何度も
激しいものこわし	月1 - 2回	週1 - 2回	一日中何度も
睡眠の大きな乱れ	月1 - 2回	週1 - 2回	ほぼ毎日
食事関係の強い障害	週1 - 2回	ほぼ毎日	ほぼ毎食
排泄関係の強い障害	月1 - 2回	週1 - 2回	ほぼ毎日
著しい多動	月1 - 2回	週1 - 2回	ほぼ毎日
著しい騒がしさ	ほぼ毎日	一日中	絶え間なく
パニックがひどく指導困難			あれば
粗暴で恐怖感を与え指導困難			あれば

強度行動障害  $\geq$  10点、特別処遇の対象  $\geq$  20点

# 強度行動障害概念の背景と頻度

1989年：行動障害児(者)研究会の報告

1993年：強度行動障害特別処遇事業の開始

1998年：加算費制度（一般施策）に吸収

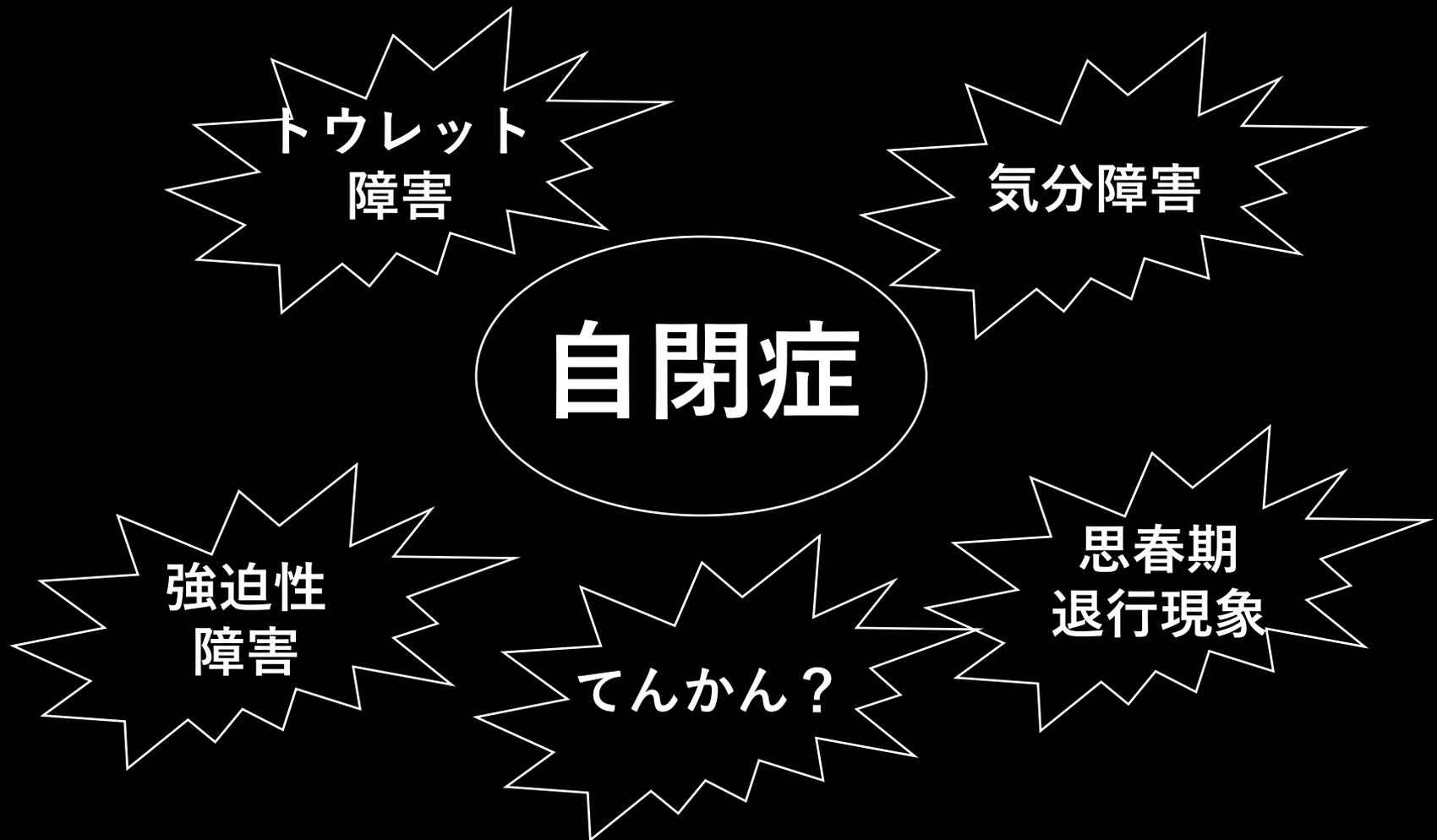
2003-6年：支援費制度、行動援護事業、障害者自立支援法施行（特別処遇事業廃止）

知的障害者入所施設利用者**13.8%**（井上2011）

知的障害特別支援学校児童生徒**9.9%**（井上2012）



# 強度行動障害の発生要因



# 成人期の知的障害を伴う自閉症

## —幼児期から見た予後不良因子—

- I Qが50未満
- 意思伝達に使える表出言語の未獲得
- 折れ線経過あり
- 女性？
- てんかんの合併（思春期例多い）
- 薬物治療の必要性



# 強度行動障害への基本的対応

1. 環境刺激の統制
2. 生活の構造化
3. 信頼関係の構築
4. 理解力に合わせた情報伝達
5. 医療との連携
6. 家庭との連携



# 行動障害への対処

- 正確な情報、冷静な態度
- 安全の確保（本人も援助者も！）
- 行動障害の意図を汲む
- 行動変容法が基本
- 薬物療法の併用に躊躇しない



# 行動障害への薬物治療の考え方

- 原因や診断名に対する治療ではなく、症状に対する治療である。
- 対症療法は重要である。無用な労力や緊張を避け、平安な日常を取り戻すことができる。
- 発達による変化と薬剤による変化を絶えず意識する。定期的評価の必要性。
- 治療者と本人（親）とのコミュニケーションが大切。共同意思決定の尊重。

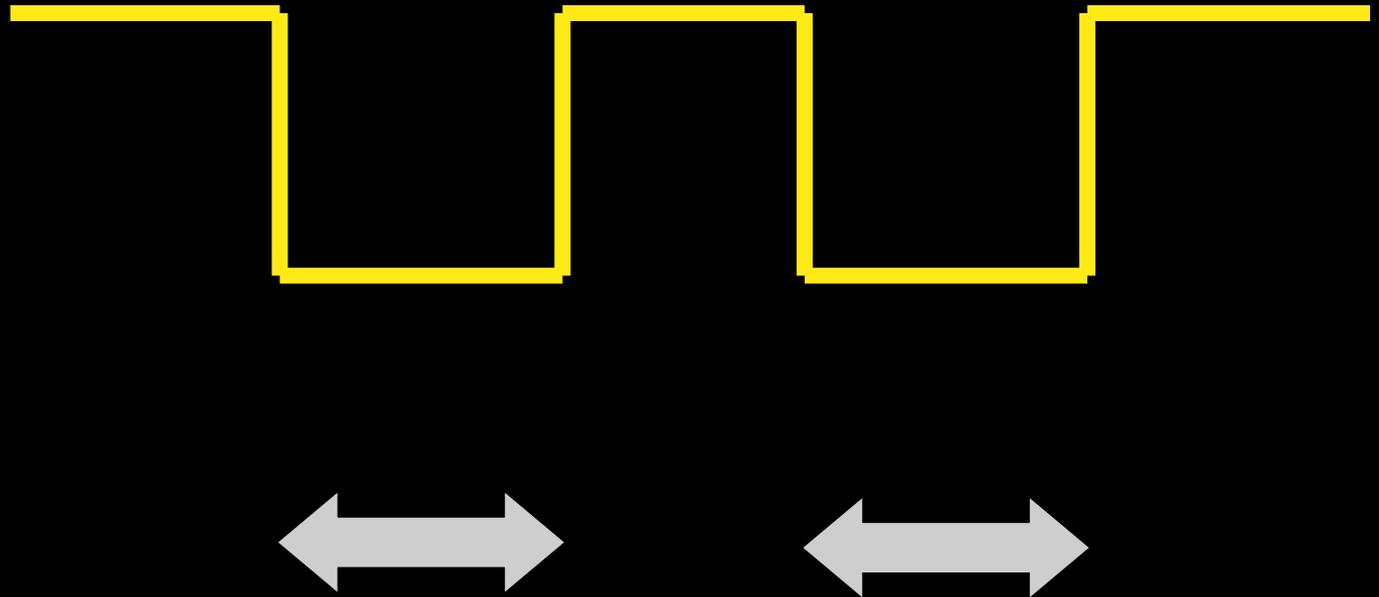
# 薬物治療の効果判定

-a single case study design-

症状あり

症状なし

薬剤



# 行動・情緒障害への薬物治療

- 抗精神病薬（リスペリドン、アロピプラゾールなど）  
→神経活動の過剰な興奮を抑制
- 中枢神経刺激薬（メチルフェニデート、ペモリンなど）  
→抑制系神経活動を賦活
- 抗うつ薬（クロミプラミン、トリプタノールなど）  
（SSRI:フルボキサミン） \*（ATX:アトモキセチン）
- 抗てんかん薬（カルバマゼピン、バルプロ酸、ラモトリギン）
- 感情調整薬（リチウム）  
→神経活動の不安定を安定化
- 降圧剤（guanfacin）

ATXはADHD治療薬  
GXRはADHD治療薬

# 薬物治療の3つの観点



- 過剰な神経活動を適正化
  - 抗精神病薬（投与量に依存する）
- 抑制系神経を賦活する
  - ADHD治療薬（中枢神経刺激薬）
- 神経活動の不安定を整える
  - 抗うつ薬、抗てんかん薬（一部）、漢方薬？

\* 睡眠調整薬は第4の観点が必要

# 主要神経伝達物質システムと 精神症状および関連機能

ドーパミン(DA)

運動制御、感情制御、認知、  
内分泌制御

セロトニン(5HT)

感情、強迫性、恐怖・不安、  
記憶、性機能、睡眠-覚醒  
サイクル

アセチルコリン(Ach)

自律神経調整

グルタミン酸

神経興奮の調整-けいれん、  
記憶

# 統合失調症の5つの症状

陽性症状（幻覚・妄想、不穏、カタトニアなど）

陰性症状（感情鈍麻、引きこもり、意欲低下、快感欠如など）

認知（思考障害、滅裂、注意障害など）

攻撃/敵意（虐待、暴力、自傷・自殺など）

抑うつ/不安（罪業、緊張、易刺激性、心配など）

# 抗精神病薬の投与の実際

- 疾患ではなくて、症状の評価に基づく
- 標的症状；攻撃性、興奮、多動、自傷、衝動性など
- 投与年齢；3歳以上
- 投与量；症状の強度で決める
  - 少量増加法が主体/大量漸減法もある
- 投与期間；最低2-3ヶ月、6-12ヶ月ごとに中止すべきか考慮する
- 副作用；長期連用で不可逆的副作用

# 薬物治療中の児童生徒への配慮

- 「障害」の治療薬はないこと
  - 高価な治療と「うまい話し」には要注意
- 薬物治療には中立の立場で
  - 親の思いに配慮、善し悪しを決めつけない
- 薬剤名と薬量の把握
  - 一般名より商品名、一日量と分方で
- 処方量と力価は異なる
  - 「mg」と「g」の違い、錠剤の数の違いに惑わされない

# 自閉症の行動障害と Risperidone

- 大規模多施設偽薬対照比較試験：8週間
- Scahill.L（エール大学小児医療センター）
- 101例（男82、女19）自閉症児（5-17歳）
- 69%に改善・著しい改善（vs 偽薬12%）
- 副作用：**体重増加**（平均2.7kg）



(NEJM: 2002)

## 抗精神病剤「リスパダール®」小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の適応追加承認取得

ヤンセンファーマ(株)は抗精神病剤「リスパダール®」(一般名: **リスペリドン**) について「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の適応追加承認を取得しました。適応追加となるのは、リスパダール®錠1mg、リスパダール®錠2mg、リスパダール®細粒1%、リスパダール®OD錠0.5mg、リスパダール®OD錠1mg、リスパダール®OD錠2mg、リスパダール®内用液1mg/mLです。なお、リスパダール®錠3mgは本適応症の対象ではありません。

2016/02/29

# Aripiprazoleと自閉症のイライラ

- ドパミンD2受容体部分刺激作用
  - Dopamine system stabilizer
- 眠気・鎮静↓、**食欲増進↓**
- 「薬の軽さ」→穏やかな効果
- 半減期長い→一日1回投与の可能性
- RISの肥満対策としての代替薬？

# ASD治療薬の比較

	用量・用法	効能・効果	主な副作用	備考（私見）
リスペリドン （リスパダール®）2016 年2月保険適用	通常、リスペリドンとして1日1回0.5mg（0.5mL）より開始し、4日目より1日1mg（1mL）を1日2回に分けて経口投与する。	小児期のASDに伴う易刺激性（かんしゃく、攻撃性、自傷行為、及びこれらの複合行為）	眠気、体重増加・食欲亢進など	攻撃性等の抑制効果が大い、体重増加・食欲亢進の副作用が多い
アリピプラゾール（エビリファイ®） 2016年9月 保険適用	通常、アリピプラゾールとして1日1mg（1mL）を開始用量、1日1～15mg（1～15mL）を維持量として1日1回経口投与する。			少量で情動安定作用が期待できる、体重増加・食欲増進の副作用が比較的少ない

# 抗精神病薬の副作用

## ● 精神神経系症状

- 眠気、頭重感、思考鈍麻、脱力感など

## ● 錐体外路系症状

- 急性ジストニア、アカシジア、遅発性ジスキネジア、ふるえ、動きが鈍い、表情が動かない

## ● 内分泌系症状

- 食欲増加、肥満、無月経、乳汁分泌、水中毒（Na低値）など

## ● 自律神経系症状

- 口渇、便秘、低血圧、排尿障害など

## ● 悪性症候群（重篤）

- 筋肉硬直（CPK高値）、発熱、発汗

# 抗精神病薬の特徴と変遷

使用頻度



定型抗精神病薬

(神経遮断薬—D2受容体遮断)

作用には差異はない  
副作用に違い！

非定型抗精神病薬

(ドーパミン・セロトニン神経遮断薬)

# 薬物治療：なぜ中断するのか？

## —アドヒアランス低下の3要因—

- 病気の否定（病識の欠如、疾病の否認、自責・自己否定）
- 治療継続の負担（服薬習慣やモチベーション維持、服薬スケジュールの順守、副作用や治療コスト、周囲の援助の欠如など）
- 治療への不安（依存や副作用・治療効果への不安、家族の否定的な捉え方、不調な患者-医師関係）
  - 薬物依存への恐怖、副作用への恐怖

（菊地俊暁；2016）



# 青年期自閉症とうつ状態

- ◆感情を言語化できないー行動と表情で判断
- ◆睡眠障害と食欲低下の把握がポイント
- ◆数週間単位で変化
  - ◆大人は数カ月単位
- ◆抗うつ剤や感情調整薬で対応



# 癖・こだわりへの対応



➤ 癖・こだわりには『こだわるな』！

➤ 目標—消失ではなくて減少

➤ よりましな癖・こだわりへ

➤ 安心が一番の処方

➤ **SSRI**(抗うつ剤)が有効の可能性

➤ フルボキサミン：小児の強迫性障害の  
保健適応



# 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 「ルボックス®/デプロメール®」の 小児強迫性障害治療に対する承認取得

通常、**8歳以上**の小児には、フルボキサミンマレイン酸塩として、1日1回25mgの就寝前経口投与から開始する。  
その後1週間以上の間隔をあけて**1日50mg**を1日2回朝及び就寝前に経口投与する。  
年齢・症状に応じて1日150mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として25mgずつ行うこと。

フルボキサミン  
マレイン酸塩錠

効果と副作用



2017年07月03日

# SSRIの副作用—軽症で一過性—

## ✓ 消化器系

✓ 悪心、食欲低下、下痢

## ✓ 中枢神経系

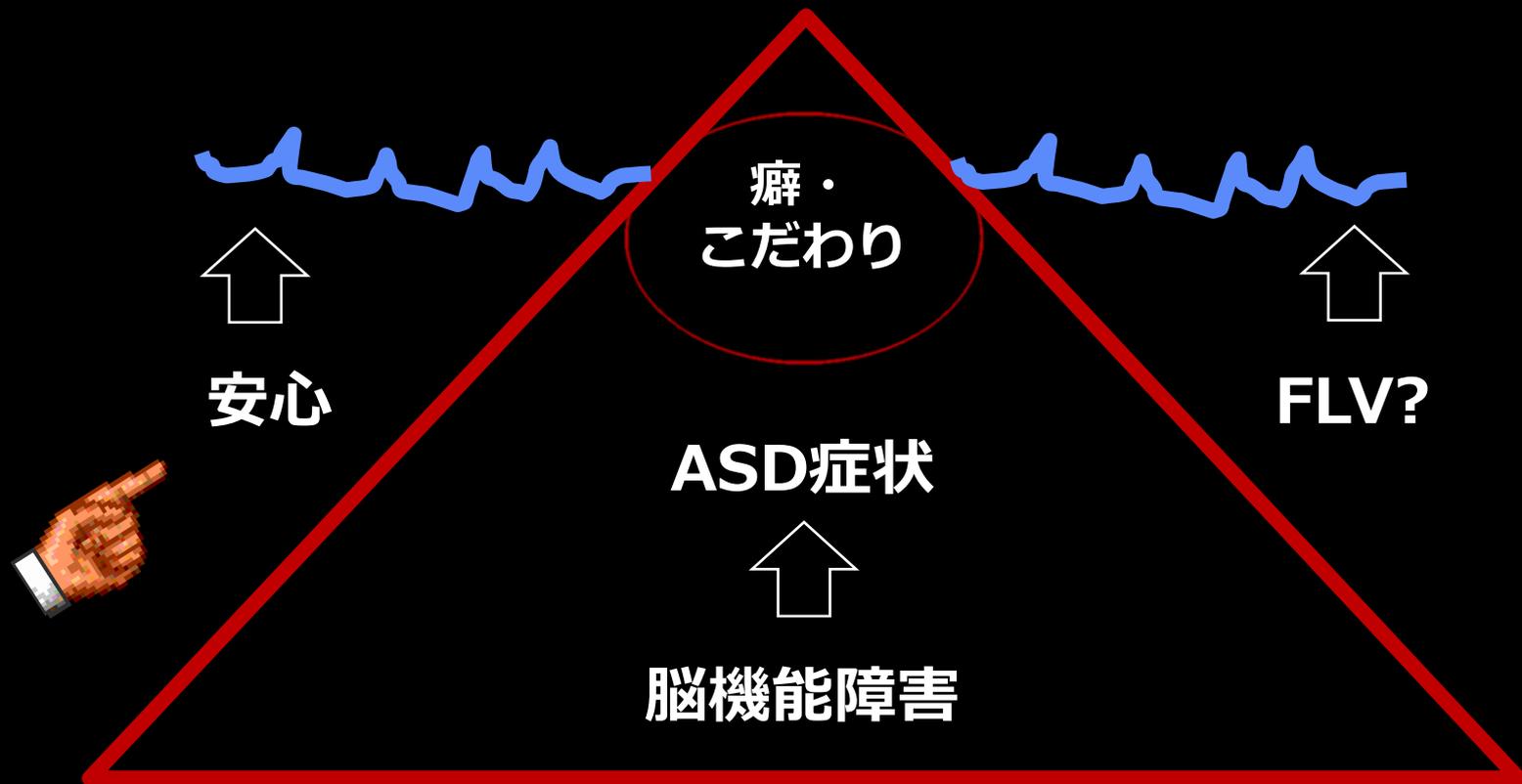
✓ 不安、神経過敏、不眠、振戦

## ✓ その他

✓ 発疹、出血傾向、錐体外路系、低Na血症、  
脱毛



# ASD症状の冰山モデル





そわそわフリップ

もじゃもじゃペーター (Heinrich Hoffman; 1845)

…静かに坐っていようとしない  
身をよじって  
くすくす笑い  
そして、なんとまあ  
前に後ろに揺れ動いて  
倒れるほどに椅子を傾ける  
まるで揺り木馬のようー  
「フリップ様のお通りだ！」



腕白で落ちつきのない子どもを見てごらん  
どんどん無作法で野蛮になっていく  
椅子がすっかり倒れるまではね  
フリップは力の限り悲鳴を上げ  
テーブルクロスを掴んだはいいが  
成り行きはもっと悪くなる  
すべては落ちる、床の上  
コップも皿も、ナイフもフォークもみんな  
ママはどんなにいらいらして眉をひそめたか  
ひっくり返されたものを見て  
パパはこんな顔をしたよ！  
フリップは悲しいかな面汚し

石坂ら訳, 2017

# 「道徳観の欠如」－スティル氏病

- G. Still (1902) の英国王立医学院の連続講義録
- 43例－反抗、反社会的行為、多動、かんしゃく
- 男女比：3対1、学習困難（知的障害）23例含む
- 8歳以前に発症
- 家庭環境より、脳疾患後遺症？
- 身内に多い状態：暴力、うつ状態、神経症、アルコール依存、自殺企図、チックなど
- 遺伝要因には言及せず



# 反抗挑戦性障害(DSM-5)とは？

## —Oppositional Defiant Disorder(ODD)—

- かんしゃく
- 過敏・文句多い
- 怒りっぽい
- 意地悪で執念深い
- 大人と口論
- 大人の要求や規則通りへの反抗
- 故意にいらだたせる
- すべて他人のせいにする

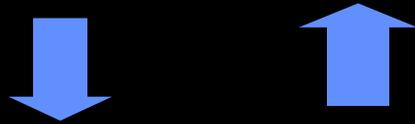


# ODDの特徴

- 繰り返す、懲りない、薬物治療無効？
- ODDはCDの前駆状態？
- 8歳以前に明らかとなる
- ADHD/LDとの合併多い
- 家族負因（気分障害、ODD,CD,ADHDなど）が問題



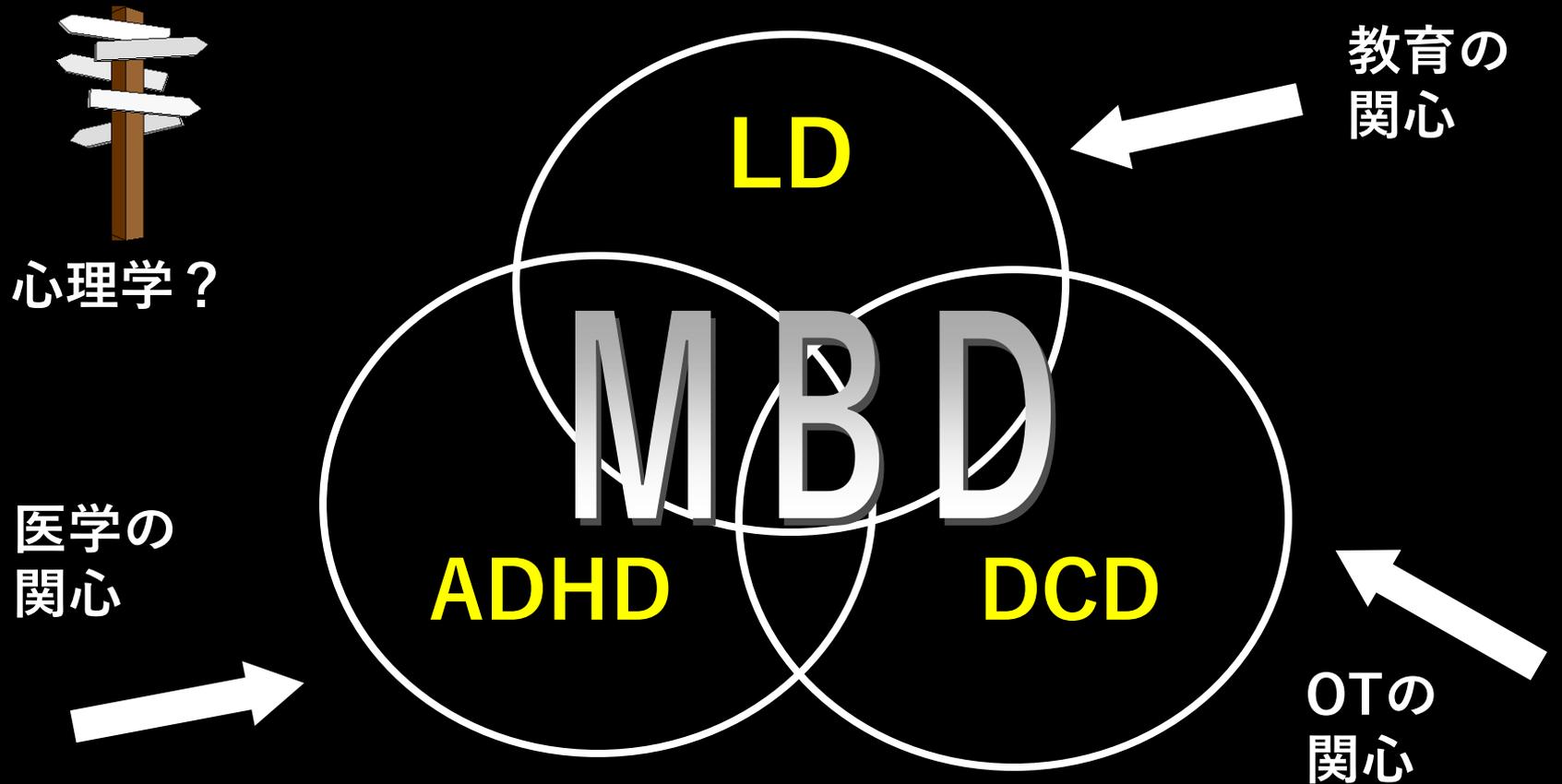
**MBD(Minimal Brain Dysfunction)**  
**原因論的狀態像**



**LD(Learning Disability),ADHD,DCD\***  
**現象記述的狀態像**

\*Developmental Coordination Disorder  
発達性協調運動障害  
=Clumsy Child Syndrome

# MBDとLD,ADHD,DCDの関係



(Polatajko,1999)

# ADHDの起源は？

1. そわそわフィリップ(1845)→  
童話の登場人物に過ぎない？
2. Still氏病 (1902) →反抗挑戦  
性障害 (あるいは非行児？)
3. MBDの行動障害の側面  
(1963)→後付けの解釈？



# ADHDとは？

不注意

多動

衝動性

行動、思考、情緒、時間管理の自己統制の発達障害



# DSMにおけるADHD概念の変遷

DSM- I (1952)

DSM- II (1968)

↓  
DSM- III (1980)

↓  
DSM- III -R(1987)

↓  
DSM- IV (1994)

DSM- IV-TR(2000)

DSM-5 (2013)

ADD(注意欠陥障害)

ADHD(注意欠陥多動障害)

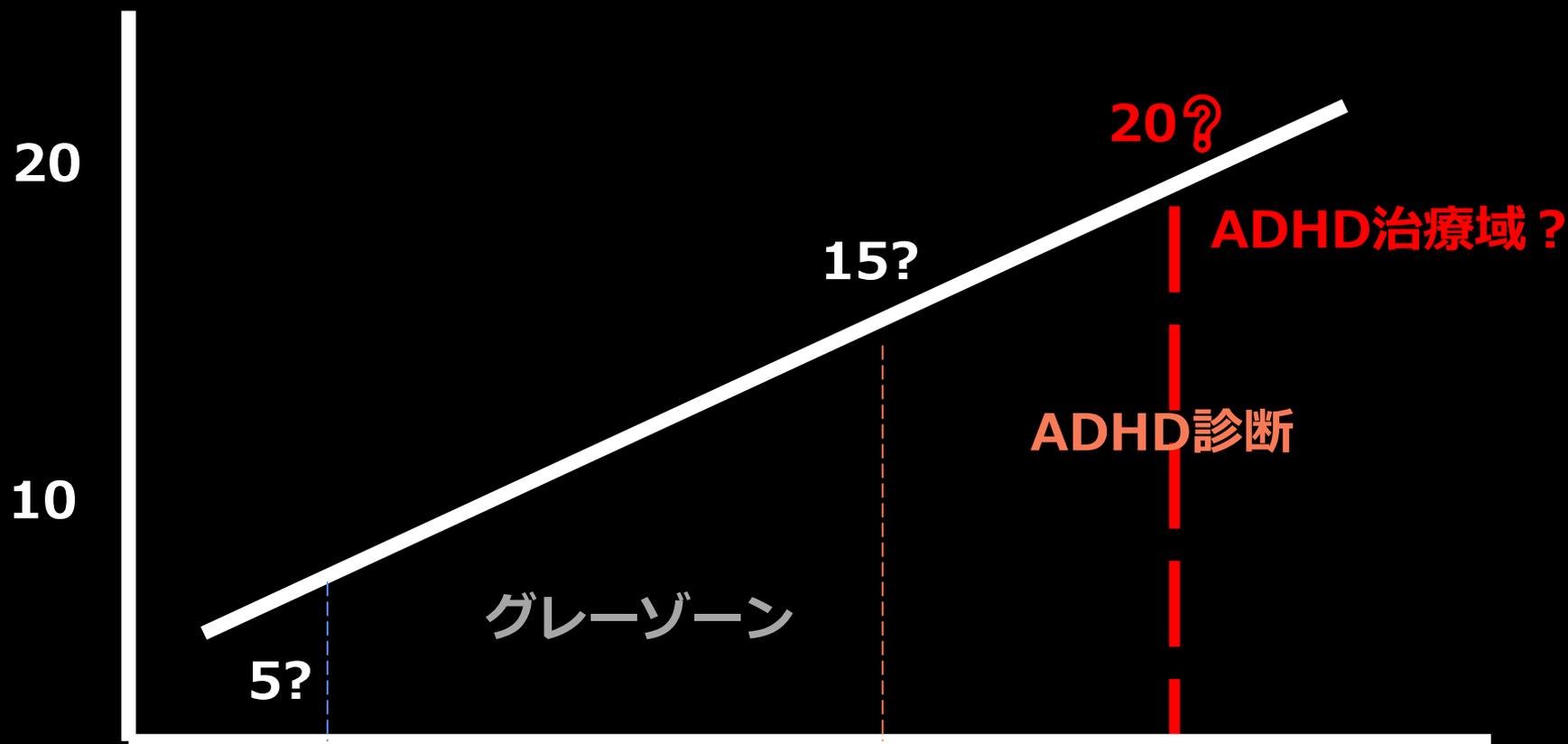
ADHD(注意欠陥多動性障害)

ICD-10(1993); 多動性障害

Hyperkinetic Disorder/HKD



# ADHD-RS-IVの得点分布



症状は連続的、明瞭なカットオフ得点はない

# 薬物治療開始の目安

**ADHD-RS-IV**  
**Total Score**  
**20点前後**

**Total Score < 10 中止を考慮する**



ADHD-RS-IVで  
ADHDの診断は  
できない！

症状の程度（困難度？）が分かるだけ！

# ADHD:薬物治療への導入



- ADHD治療薬の紹介（パンフレットの活用）  
6歳以上が原則
  - MPH,ATXおよびGXRの特徴の説明—中立的に！
- 一旦持ち帰って家族（本人含む）で相談を勧める
  - 診断即処方ではない！ 自覚的な治療を促す
- 治療薬の選択は親と本人の選択に任せる

# 治療薬選択に際して 配慮すべき併存症

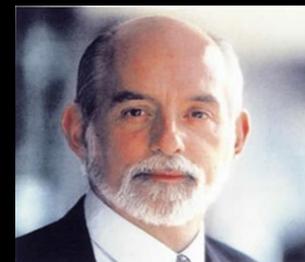
- ASD
- 睡眠障害
- チック症
- 不安障害
- 身体疾患（特に心疾患）
- 強迫性障害
- 学習障害



R. Barkley (2018)より改変

# ADHD治療薬の選択基準

- 症状コントロールの緊急性
- 症状コントロールを必要とする時間
- 薬物治療への理解度・受容度
- 服用可能な剤型（幼児の場合）
- 過去の治療歴
- 長期服用への配慮



R. Barkley (2018)より改変

# ADHD治療薬の現状(14,4-15,3)

- ✓ 6-18歳年間処方率  
**0.4%**
  - ✓ MPH-OROS:**64%**
- ✓ 米国(5.3%),ノルウェー(1.4%),英(0.5%),伊(0.2%),仏(0.2%)
- ✓ MPH処方率：英(94%),ノルウェー(94%),独(75~100%)
- ✓ 短時間作用型MPH未承認
- ✓ MPHに処方制限あり
- ✓ 診療ガイドライン：MPHとATXの両方を第1選択薬



奥村,2018

# Bradley(1937)の研究

- 30例の知的障害はないが行動に問題のある子ども（5-14歳）に中枢刺激剤が1週間使用されて、半数に有効
- 中枢刺激剤（アンフェタミンの一種）の効果
  - 授業への取り組みの改善
  - 良好な情緒反応—我慢強くなる（5例は悪化）
  - 多動の減弱（3例は悪化）

Bradley C, Providence E (1937) The behavior of children receiving BENZEDRINE. Am J Psychiatry 94: 577-85.



# THE EFFECTS OF METHYLPHENIDATE ON SYMPTOMATOLOGY AND LEARNING IN DISTURBED CHILDREN

- ✓ Conners CK, Eisenberg L による入院中の情緒障害児 (n=81)へのMPHの治療効果の論文
- ✓ 10日間の二重盲検法を採用 (投与前と最終日に親と入院担当者が採点)
- ✓ 効果：もめ事の減少、副作用：不安の増悪、食欲減退 (70%)
- ✓ 抑制システムの機能向上

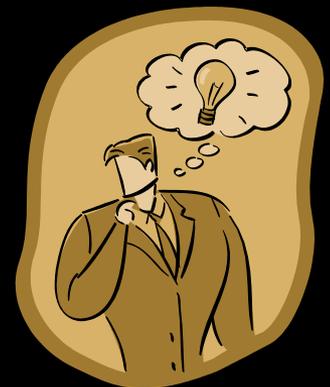
Am J Psychiatry 120:458-64, 1963

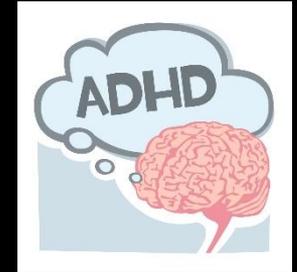


# 塩酸メチルフェニデート製剤の使用にあたっての留意事項について

厚生労働省医薬食品局通知：平成19年10月26日

- リタリンの効能効果はナルコレプシーのみ。
  - 難治性うつ病への効能効果からの削除
- コンサータは小児期におけるADHD。
  - 内容は塩酸メチルフェニデート
- 処方医・医療機関・薬局の制限
  - 第三者委員会での審査の開始

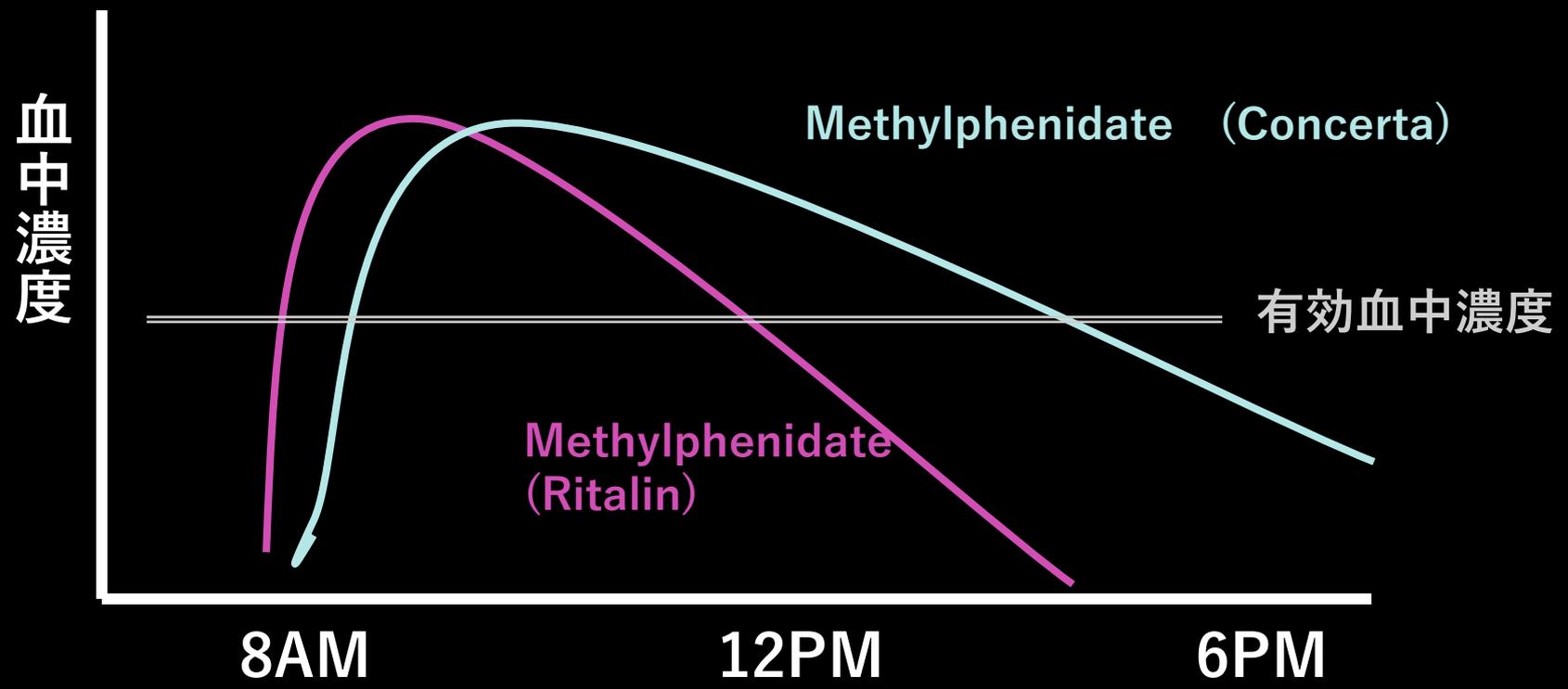




# ADHD治療薬

- ✓ 2007 **コンサータ**(Methylphenidate; MPH)
  - ✓ リタリン使用はナルコレプシーのみ
  - ✓ 第三者委員会に届け出必要 (月30日処方制限)
- ✓ 2009 **ストラテラ**(Atomoxetine; ATX)
  - ✓ 2013 内用液使用開始, 2018, 12 ジェネリック登場
- ✓ 2017 **インチュニブ**(Guanfacine Extended Release; GXR)
  - ✓ 2018.6より処方制限解除
  - ✓ エスタリック (1984-2005) 降圧剤として処方

# 中枢神経刺激剤の血中動態



# 自閉症の多動にも Ritalin は有効？

- Campbellら(1972)の無効の報告
- 有効例の症例報告
  - Birmaher et al.,1988,Strayhorn et al.,1988
- Quintanaら(1995)の二重盲検法による検証
  - 疑薬,10mg,20mg
  - 10例の自閉症(DSM-III-R)
  - 7-11歳,DQ64.3(58-84)



# 多動への中枢神経刺激剤の実際

- **非特異的効果/軽度遅滞以上**
  - 重度遅滞の多動には抗精神病薬
- 就学前後から成人まで
  - 3歳以前の多動には無効(?)
- コンサータ (18または27mg⇒1mg/kg/日)
  - 適量は個人差大、最大54mg/日 (成人72mg/日)
- 朝のみ服用 (午後使用できない)
  - 必要な日 (法事、発表会、大会など) に使用可
- 代表的副作用：食欲低下、不眠
- **ドラッグ・ホリデイの考え方**



# ドラッグ・ホリデイとは？



- ✓ 中枢刺激剤の連用で成長障害？
  - ✓ 原因不明—食欲低下？ 成長ホルモン分泌抑制？
- ✓ 薬物乱用（依存）の危険性？
  - ✓ 依存症状の出現は否定
- ✓ Safer & Allen(1975)の提案から始まる
  - ✓ 「夏季休暇」での休薬



抗うつ剤として開発  
→抗うつ作用なし！  
→夜尿症に有効？  
→抗不安作用？



選択的ノルアドレナリン  
再取り込み阻害薬  
→ADHD治療薬  
→ASD（？）に効果



# ストラテラの国内承認用法・用量

通常、**小児**にはアトモキセチンとして**1日0.5 mg/kg**より開始し、その後、1日0.8 mg/kgとし、さらに1日1.2 mg/kgまで増量した後、**1日1.2~1.8 mg/kg**で維持する。

ただし、**増量は1週間以上の間隔**をあけて行うこととし、いずれの投与量においても**1日2回**に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減するが1日量は1.8mg/kg又は120mgのいずれか少ない量を超えないこと。

国内: ストラテラカプセル5mg, 10mg, 25mg 添付文書(2009年6月作成)

米国: Strattera (atomoxetine HCl) [package insert]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company, 2009

# ADHD治療薬の比較

	OROS-MPH (コンサータ®)	ATX (ストラテラ®)	guanfacine (インチュニブ®)
1日服用回数	1回(朝)	2回	1回(夕)
投与日数	30日	30日以上可	30日以上可
習慣性・依存性	可能性あり	なし	なし
休薬日	望ましい	なし	なし
効果発現	数日	約8週間	1~2週間
作用持続時間	12時間	24時間	24時間
剤型	カプセル (3種類)	カプセル (4種類) 内用液	錠剤 (2種類)
副作用	食欲不振、入眠困難、チック	頭痛、腹痛、眠気	眠気、血圧低下
流通管理	ADHD適正流通管理システム患者登録	不要	不要

# 治療継続のチェックポイント

- ADHD-RS-IVによる効果の確認
  - 小学校期は年度末には必ず（担任の見解）
  - 中学校期以降は本人の思いを優先する
- 効果不十分の場合の併用薬の提案
  - RIS/ARP：不眠、かんしゃく、チック合併例、症状軽減を期待
  - CBZ:脳波異常・てんかん合併例にはMPHに併用
- 1年1回の定期診察
  - 身長・体重測定、血液検査・検尿、血圧
  - 脳波検査の継続（脳波異常例のみ）

\* 国内におけるRIS/ARPの適応症は  
小児期自閉スペクトラム症に伴う易刺激性となっている



# ADHD:本人告知と治療



1. ADHDは生活機能障害と問題行動の原因—治すのではなく、症状と軽くし、その間に良いところを伸ばす
2. 君はやり直せる「汚名返上」—ただし、年単位で考える
3. お薬に頼ってはいけない—自ら症状改善の努力が必要
4. ADHDがあるからといってすべてが許されない—責任と義務がある



## 睡眠とは？

### 一過性の生理的機能停止状態

**REM (Rapid Eye Movement) 睡眠**

→ 身体の休息、記憶の固定と消去  
情報処理

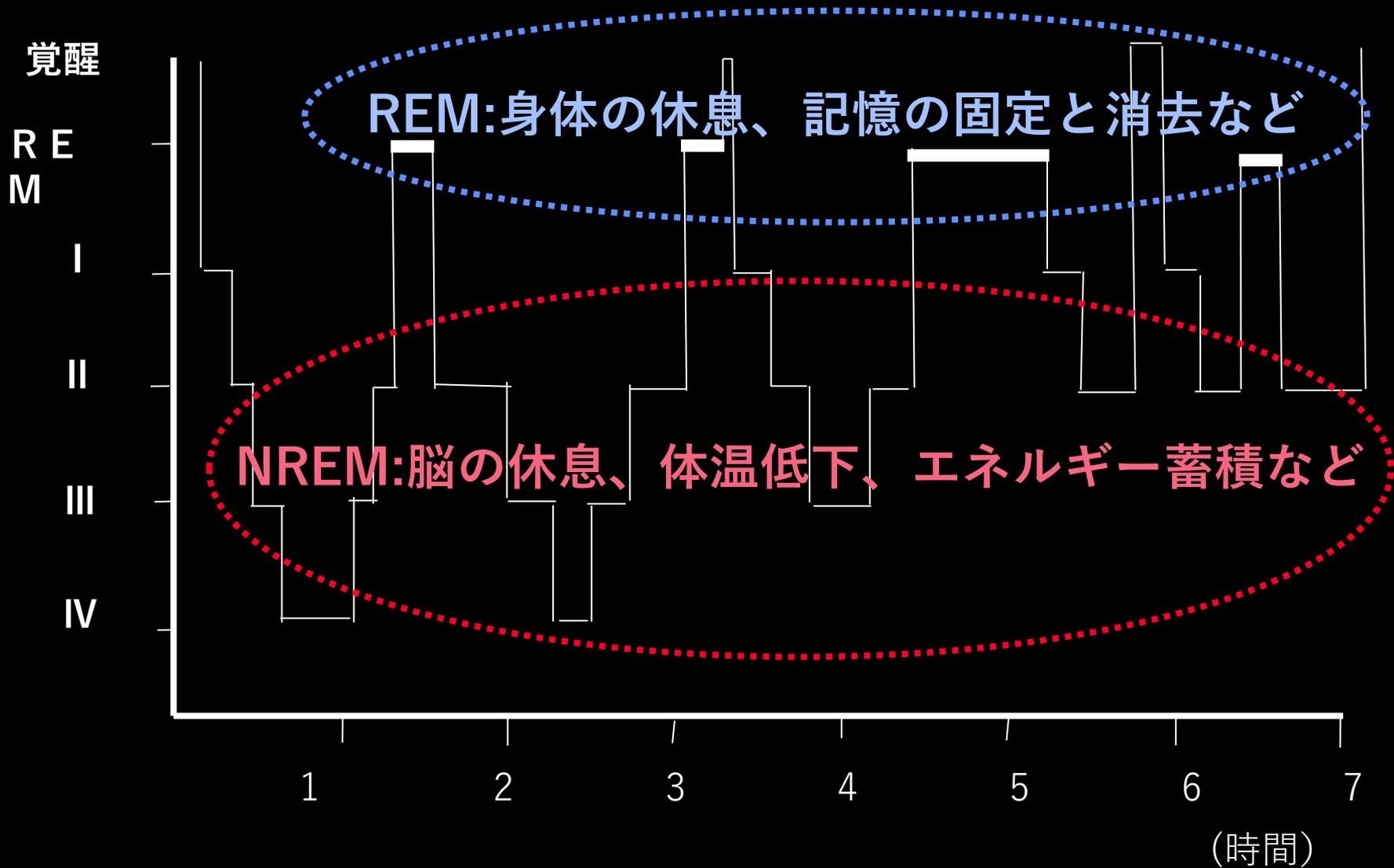
**Non-REM 睡眠**

→ 脳の休息、GHの分泌、蛋白生成  
免疫系の活性化

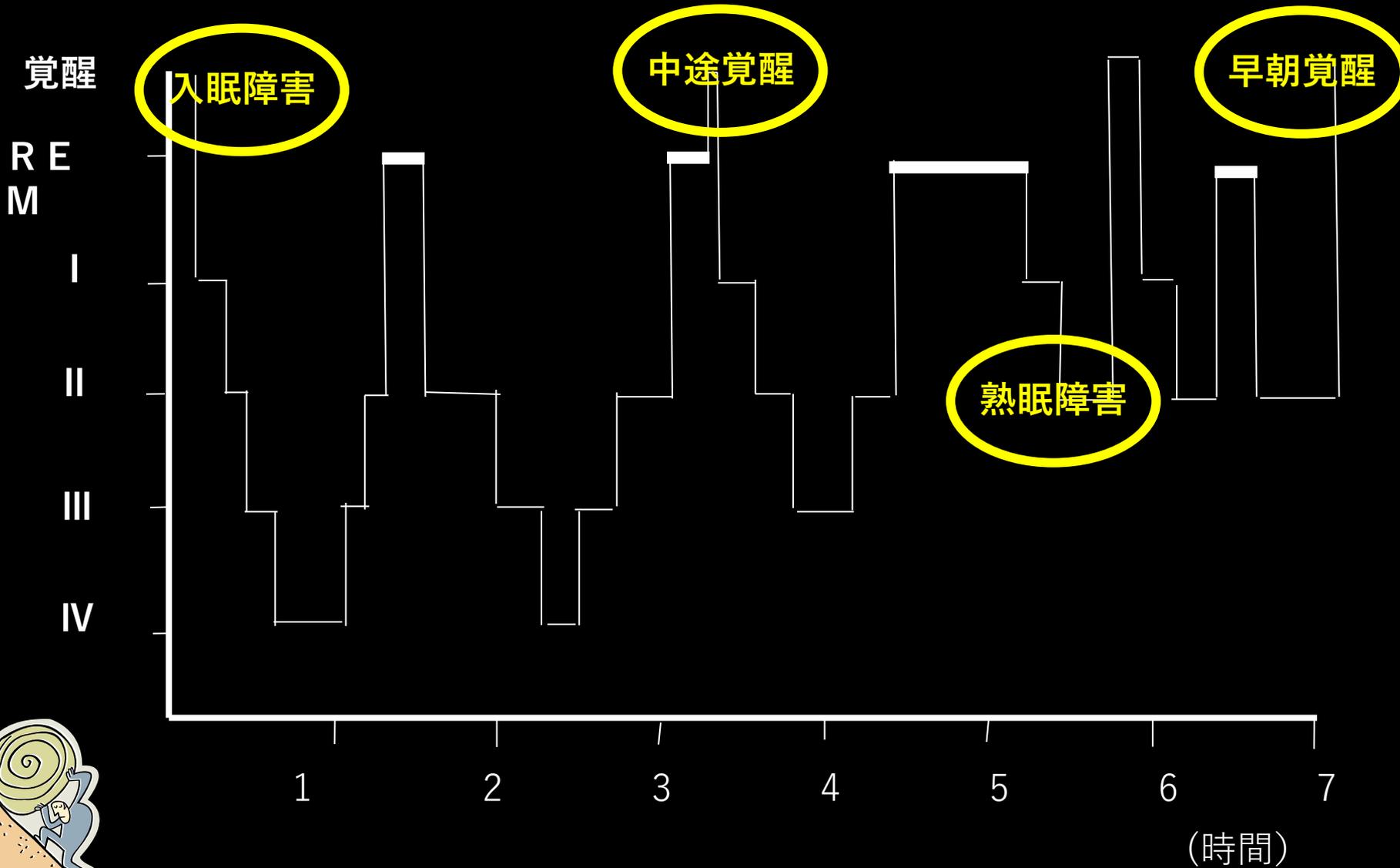
**脳幹網様体** → 睡眠の質と長さ(薬剤)

**視交叉上核** → リズム(光)

# 健康成人の睡眠経過



# 睡眠障害のパターン



# 不眠の症候学



**入眠困難**：就床から眠るまでの時間の延長  
(30分以上?) かつ本人の苦痛

**中途覚醒**：入眠後から翌朝起床までの間に  
覚醒する状態。回数が多い、再入眠が困難  
、日中の眠気が強い一気分障害、アルコール  
依存症、夜間頻尿、呼吸・心疾患

**早朝覚醒**：予定より早く覚醒、再入眠が困  
難一うつ病、男性高齢者

**熟眠障害**：「深く眠った気がしない」訴え  
一うつ病、睡眠時無呼吸症候群

堀内(2017)から改変

# 睡眠障害への薬物治療

—学童期・思春期の場合—

**不眠**；一時的でなければ精査（精神障害の併発に注意）

**昼夜逆転**；薬で「寝かせる」のではなく「起こす」が原則

**途中覚醒**；うつ的でないかをチェック、少量の精神安定剤が有効の場合あり

**浅い睡眠**；日中の適度な運動と少量の精神安定剤が効果的



覚醒系への刺激の減少→睡眠  
“睡眠系の賦活”ではない！



- ①朝・起こす
- ②昼・起こしておく
- ③夜・起こさない

# 不眠症のタイプ別薬剤選択

	入眠障害 (超・短時間型)	中途・早朝覚醒 (中間・長時間型)
神経症(一)	ゾルピデム (Myslee) ゾピクロン(Amoban)	クアゼパム (Doral)
神経症 (+)	トリアゾラム (Halcion) ブロチゾラム (Lendormin) エチゾラム (Depas)	フルニトラゼパム (Silece) ニトラゼパム (Nelbon) エスタゾラム (Eurodin)
腎・肝障害あり	ロルメタゼパム (Loramet)	ロラゼパム* (Wypax) *不眠症保険適応なし

# オレキシン受容体拮抗薬の比較

	用量・用法	効能・効果	肝・腎機能 障害の影響	備考（私見）
スボレキサント（ベルソムラ®）2014年11月保険適用	1日1回経口投与 成人20mgまで 処方制限なし	不眠症 （中途覚醒・早朝覚醒の改善） 依存性なし	なし	一包化不可 （吸湿性あり） 入眠作用やや弱い 眠気が残る
レンボレキサント（デエビゴ®）2020年4月保険適用	1日1回経口投与成人 5mg （最高10mgまで） 処方制限なし		用量調節必要	朝の目覚めがよい

# 自閉症とMelatonin

- 重度障害者への効果報告
  - Pillar et al., 1998
- 発達障害児・者への効果
  - 石崎ら, 1999
  - 睡眠より日中の情緒安定？ 半数自閉症
- Melatoninの低分泌の示唆
  - 血中; Kulman et al., 2000, 尿中; Tordjiman et al., 2005
- ASMT遺伝子異常の指摘
  - PARIS Study; 2008
- **Ramelteon**有効の事例報告：7歳、18歳
  - Stigler et al., 2006

# Ramelteon:新たな可能性



MT1/MT2受容体に選択的なアゴニスト。Melatonin活性の3-17倍。

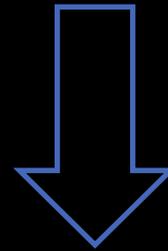


Melatoninより強力で持続的な睡眠誘発作用。作用持続は3-4倍。

**SSRI 禁忌!**

# 療育とは？

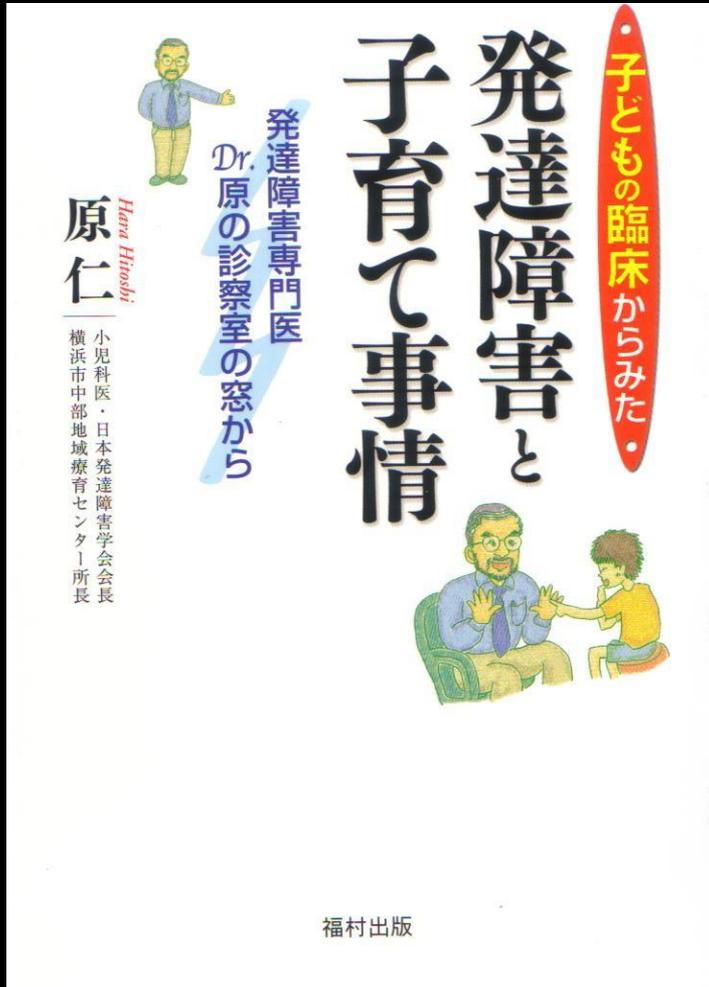
## 工夫した子育て



スタッフの役目



親の役目



福村出版