

第1回 乳幼児のアミン系神経を考える研究会

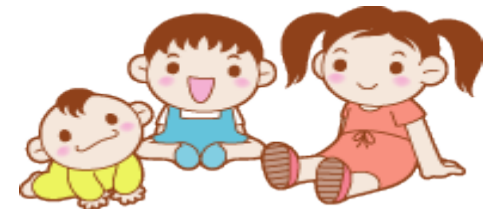
平成26年3月1日(土)

# 自閉性スペクトラム障害の薬物療法の 治験進行状況について

国立精神・神経医療研究センター病院

小児神経科 中川栄二

[nakagawa@ncnp.go.jp](mailto:nakagawa@ncnp.go.jp)



*NCNP: Child Neurology*

## 発達障害の概念の変遷

米国精神医学会 (APA) の疾患概念・診断基準集である DSM - IV は 1994 年に公表され 2000 年の改訂版を含め 20 年間にわたり世界基準として用いられてきた。

2013 年 5 月の DSM-5 で発達障害の概念に大きな改訂が加えられた。

発達障害領域での大きな変化は、これまで必ずしも明確ではなかった発達障害の枠組みを 神経発達群 (Neurodevelopmental Disorders) という疾患群にまとめられた。

DSM - V

Neuro-developmental Disorders

神経発達症群

コミュニケーション症群  
限局性学習症  
運動症群

学習障害  
運動能力障害  
コミュニケーション障害

注意欠如・多動性障害  
(ADHD)

知的能力障害群

(精神遅滞)

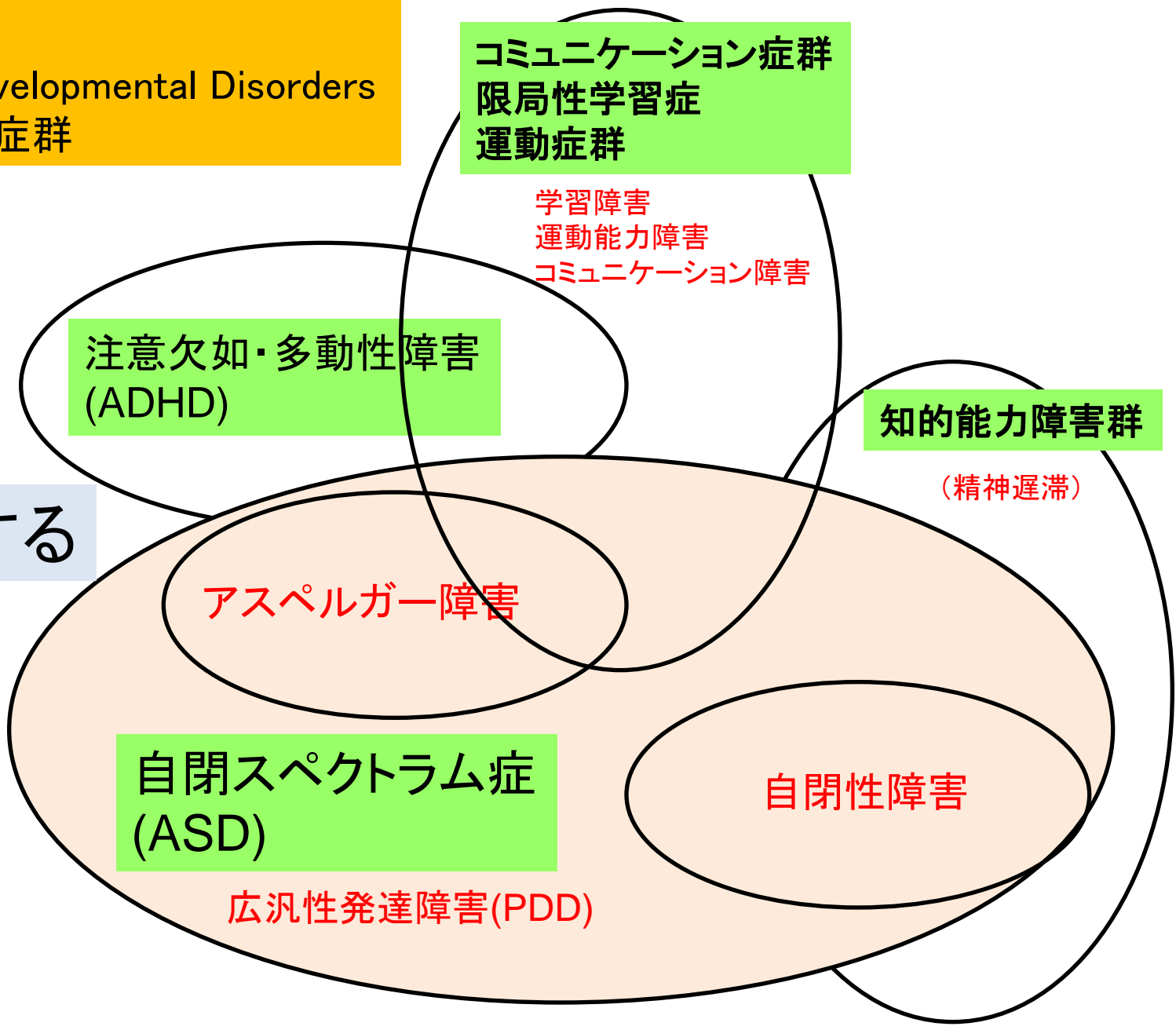
併存する

アスペルガー障害

自閉スペクトラム症  
(ASD)

自閉性障害

広汎性発達障害(PDD)



DSM-IV

## 広汎性発達障害 (PDD)

- ◆ 自閉性障害 (自閉症)
- ◆ 小児期崩壊性障害
- ◆ レット症候群
- ◆ アスペルガー障害
- ◆ 特定不能の広汎性発達障害

カテゴリーカルな概念



DSM-5

## 自閉症スペクトラム障害 (ASD)

サブカテゴリーの統一  
ディメンジョナルな概念

# 自閉症スペクトラム

健常児・者

アスペルガー

高機能自閉症

Kanner

知的障害  
自閉的傾向

自閉(症)度

軽度

重度

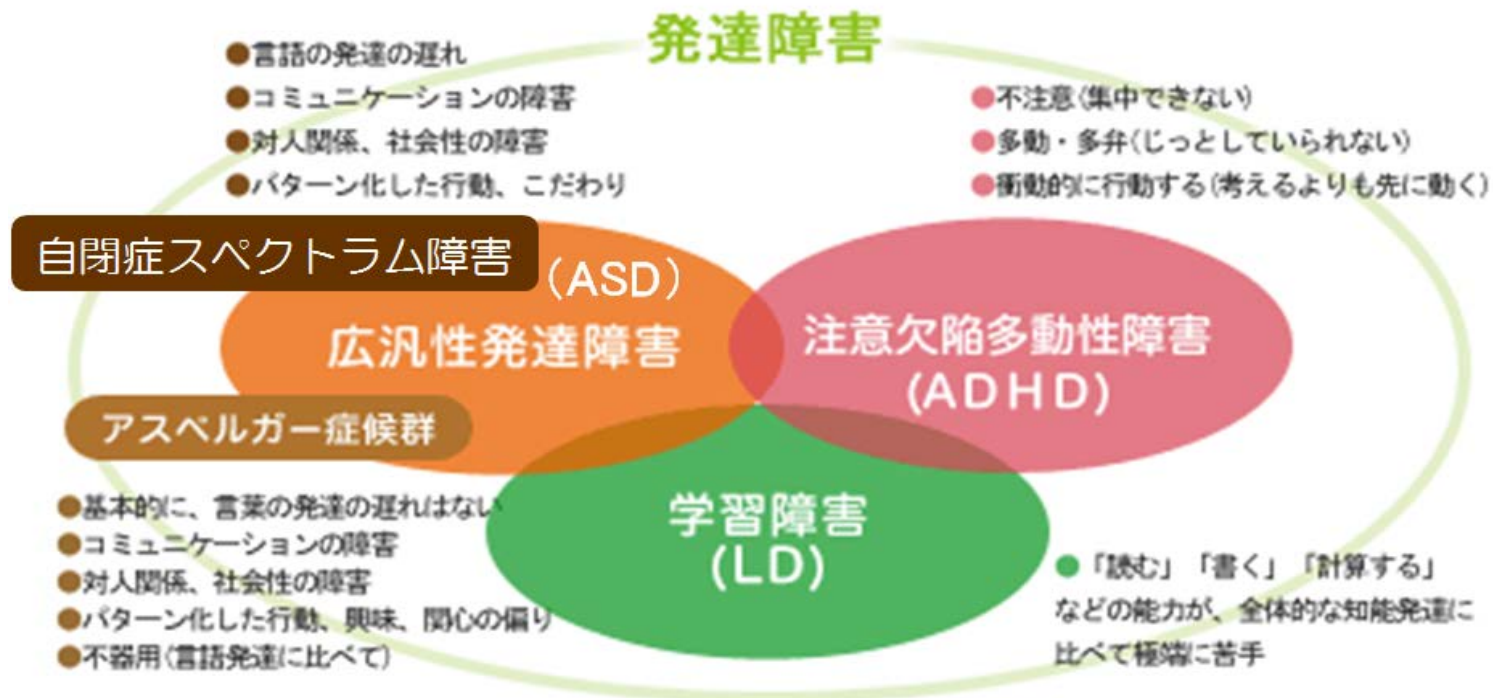


自閉症スペクトラムという考え方は、自閉症の度合い、重いものから軽いものまでその度合いが存在するという概念。いわゆる臨床例の中でも、重いものはKannerタイプ、より軽いものはAspergerタイプとなる。濃い自閉症の色合いのもつものから薄い色合をもつものまで様々となる。健常児・者もなんらかの自閉症の特徴を持っているということになる。

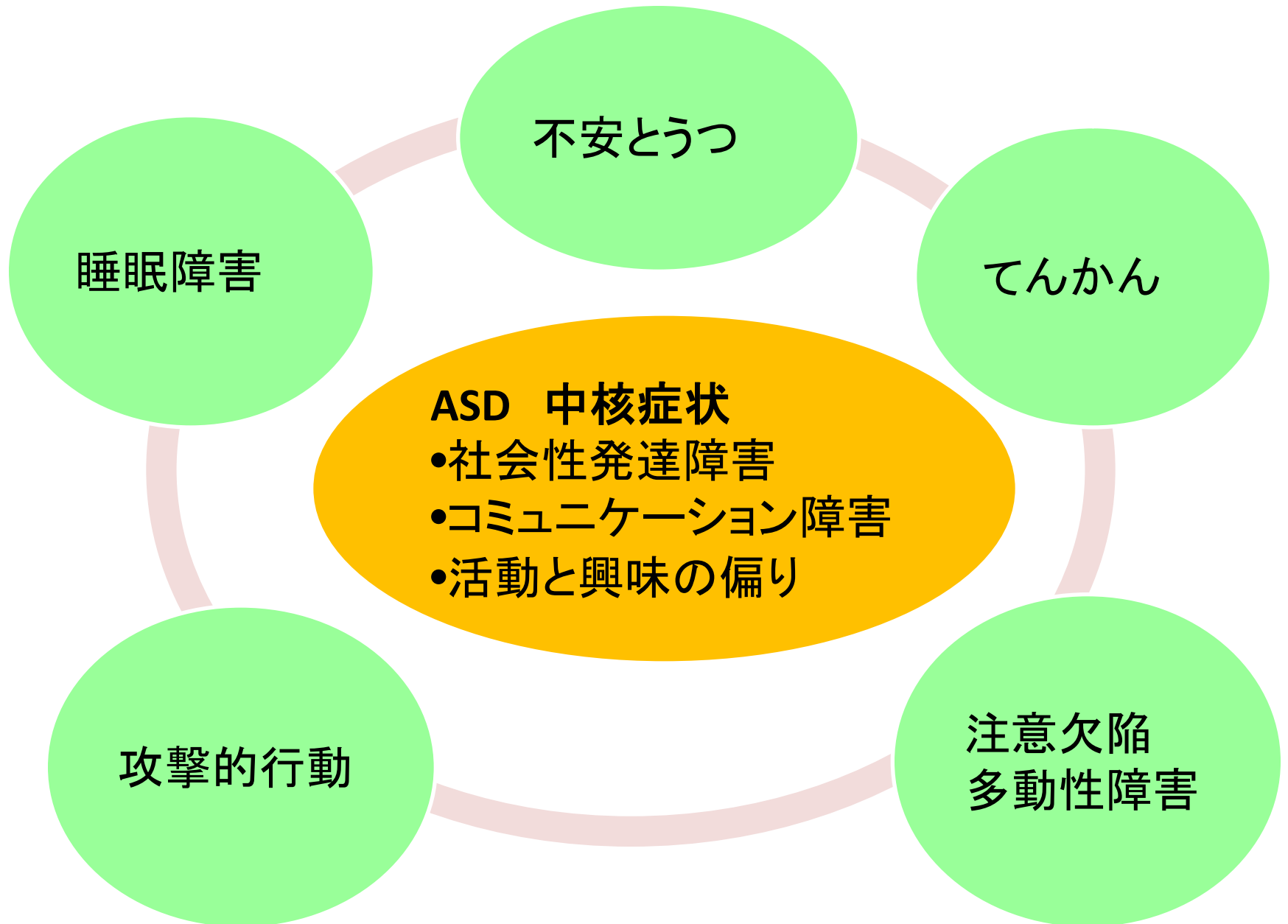
# 自閉症の診断と治療の進歩

自閉症スペクトラム障害 (ASD) の薬物療法の主なターゲットは、ASD の併存障害や合併症状、関連症状に対する治療であり、患者や家族の生活の質の向上が目標となる

広い視点から症状の把握と診断、薬剤特性を考慮した治療が必要である



# ASDの中核症状と併存症状



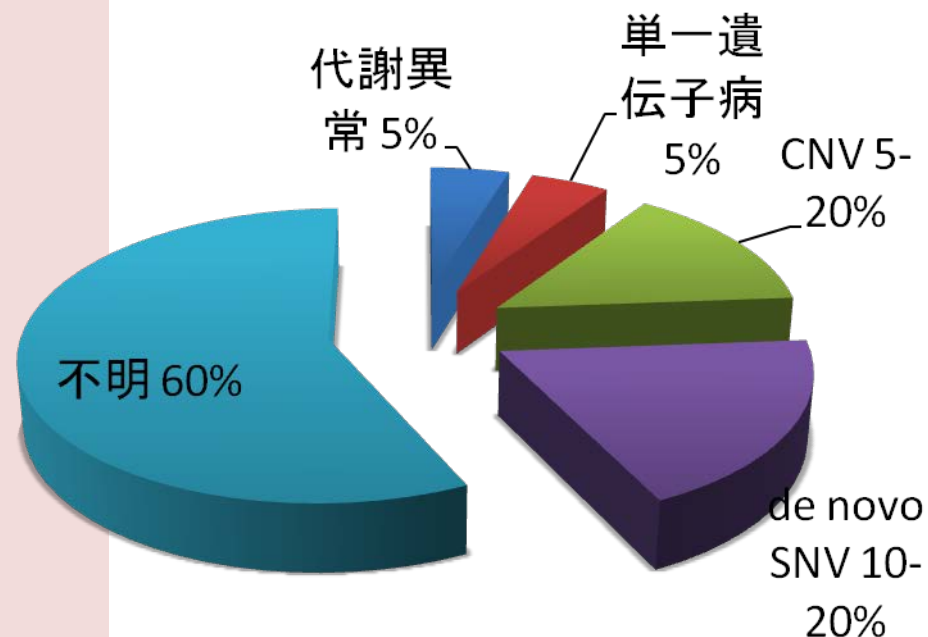
# 自閉症スペクトラム障害遺伝学的研究の進歩

遺伝学的解析技術の発展により15～20%で原因の同定が可能になった

## (1) 症候性 (syndromic) ASD

- 脆弱X症候群
- 結節性硬化症
- レット症候群
- 神経線維腫症1型

## (2) 非症候性 (non-syndromic) ASD



症候性ASDの病態解明から、ASD中核症状に対する治療開発が進んでいる



# 自閉性症状を有する単一遺伝子障害

Protein name	Protein symbol	Condition
<i>Synaptic proteins</i>		
Glutamate receptor, ionotropic, AMPA 3	GRIA3 (AMPA receptor subunit)	X-linked mental retardation
Cadherin 9, cadherin 13	CDH9, CDH13	Landau–Kleffner syndrome
Contactin 4	CNTN4	Autism spectrum disorder
Homer homologue 1	HOMER1	Autism spectrum disorder
Neurexin 1	NRXN1	Pitt–Hopkins-like mental retardation
Neurologin 3, neurologin 4	NLGN3, NLGN4	X-linked mental retardation
Postsynaptic density protein 95	PSD95 (also known as DLG4)	Autism spectrum disorder
Synapse-associated protein 97	SAP97 (also known as DLG1)	Autism spectrum disorder
SAP90/PSD95-associated protein 2	SAPAP2 (also known as DLGAP2)	Autism spectrum disorder
SH3 and multiple ankyrin repeat domains 2	SHANK2	Autism spectrum disorder
SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3	SHANK3	Phelan–McDermid syndrome (22q13 deletion syndrome)
<i>Cytoplasmic proteins</i>		
Fragile X mental retardation protein	FMRP	Fragile X syndrome
Neurofibromin 1	NF1	Neurofibromatosis (NF1 may also act at the synapse)
Phosphatase and tensin homologue	PTEN	Cowden syndrome
Tuberous sclerosis 1, tuberous sclerosis 2	TSC1, TSC2	Tuberous sclerosis
Harvey rat sarcoma viral oncogene homologue	HRAS	Costello syndrome
Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue	KRAS	Cardio-facio-cutaneous syndrome
<i>Nuclear proteins</i>		
CREB-binding protein	CBP (also known as CREBBP)	Rubinstein–Taybi syndrome
Cyclic AMP-response element-binding protein	CREB	Rubinstein–Taybi syndrome
Dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1A	DYRK1A	Autism spectrum disorder and Down’s syndrome
Euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 1	EHMT1	Kleefstra syndrome (9q subtelomeric deletion syndrome)
E1A binding protein p300	EP300	Rubinstein–Taybi syndrome
Histone deacetylase 4	HDAC4	Brachydactyly mental retardation syndrome (2q37 deletion syndrome)
Methyl CpG binding protein 2	MECP2	Rett syndrome

# 自閉性症状を有する発達障害関連遺伝子

Gene	Gene product	Associated with disease
<b>Cell adhesion and scaffolding</b>		
<i>NLGN3, NLGN4X</i>	Neuroligin 3, neuroligin 4	Autism
<i>NRXN1</i>	Neurexin 1	Autism
<i>SHANK3</i>	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3	Autism
<i>CNTN3</i>	Contactin 3	Autism
<i>CNTNAP2</i>	Contactin-associated protein 2	Autism
<i>CDH9, CDH10</i>	Cadherin 9, cadherin 10	Autism
<i>PCDH10</i>	Protocadherin 10	Autism
<i>L1CAM</i>	L1 cell adhesion molecule	Autism
<i>NRCAM</i>	Neuronal cell adhesion molecule	Autism
<b>Signal transduction, transcription/translation</b>		
<i>FMR1</i>	Fragile X mental retardation protein 1	Fragile X Syndrome
<i>TSC1, TSC2</i>	Tubertin, hamartin	Tuberous sclerosis
<i>PTEN</i>	Phosphatase and tensin homolog	Autism
<i>mTOR</i>	Mammalian target of rapamycin	Autism
<i>NF1</i>	Neurofibromin 1	Neurofibromatosis type 1
<i>MECP2</i>	Methyl CpG binding protein 2	Rettsyndrome
<i>A2BP1</i>	Ataxin 2-binding protein 1	Amyotrophic lateral sclerosis
<i>ZNF533</i>	Zinc finger protein 385B	Mental retardation
<i>BFAR</i>	Bifunctional apoptosis regulator	Autism
<i>CREBBP</i>	CREB-binding protein	Autism
<i>MRTF-B</i>	Myocardin-related transcription factor B	Autism
<i>TBX6</i>	T-box protein 6	Autism
<i>UBN1</i>	Ubinuclein-1	Autism
<b>Receptors and enzymes</b>		
<i>TAS2R1</i>	Taste receptor type 2 member 1	Autism
<i>GRIN2A</i>	Glutamate receptor subtype 2A	Autism
<i>SSTR5</i>	Somatostatin receptor subtype 5	Autism
<i>UBE3A</i>	Ubiquitin-protein ligase E3A	Angelman syndrome
<i>ABAT</i>	4-Aminobutyrate aminotransferase	Autism
<b>Transport and trafficking</b>		
<i>NHE9/SLC9A9</i>	(Na <sup>+</sup> ,K <sup>+</sup> )/H <sup>+</sup> exchanger isoform 9	Autism
<i>NHE6/SLC9A6</i>	(Na <sup>+</sup> ,K <sup>+</sup> )/H <sup>+</sup> exchanger isoform 6	Autism
<i>DIA1</i>	Deleted in autism-1	Autism
<i>NOSTRIN</i>	Nitric oxide synthase trafficker	Schizophrenia
<i>EMP2</i>	Epithelial membrane protein 2	Autism
<b>Unknown</b>		
<i>AUTS1</i>	Autism susceptibility 1	Autism
<i>AUTS5</i>	Autism susceptibility 5	Autism

Synapse dysfunction in autism: a molecular medicine approach to drug discovery in neurodevelopmental disorders. Sporens W et al. [Trends Pharmacol Sci](#). 2012 Dec;33(12):669-84.

# 脆弱X症候群 (Fragile X syndrome)

## ・疾患の概要

通常男児で典型的、その特徴は、知的障害・長い顔・大きな耳・下顎突出・巨大睪丸。自閉性障害・多動・注意障害・ぎこちない話し方が特徴。女児にも発症することがあるが、男児に比較して軽症。

## ・発症機序

原因は、X染色体上の*FMR1*遺伝子の機能不全とされる。罹患男児の母親に中等度の反復配列伸長を認める。*FMR1*遺伝子の機能不全の原因は、この遺伝子の第一エクソンにあるCGGトリプレットリピート反復配列の異常な伸長と考えられている。*FMR1*タンパク(FMRP)は、シナプスの樹状突起の形成や**グルタミン酸の興奮性を抑制する**重要な働きをしている。



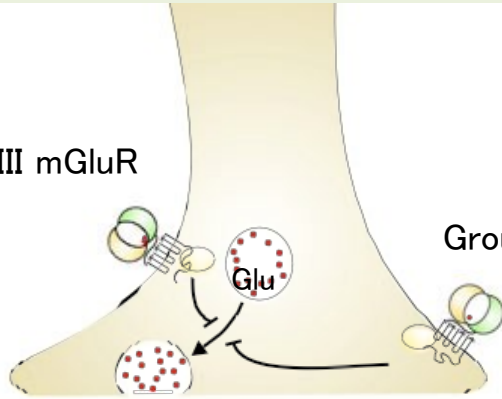
**グルタミン酸受容体**は生体内に存在するグルタミン酸を主として受容する受容体群。シナプスに多く発現しており、シナプス可塑性、形成と記憶、学習に深く関わる

# 病態に基づいた治療戦略 : 脆弱X症候群の薬物治療

metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) 拮抗薬により過度なグルタミン酸の興奮性を抑制する

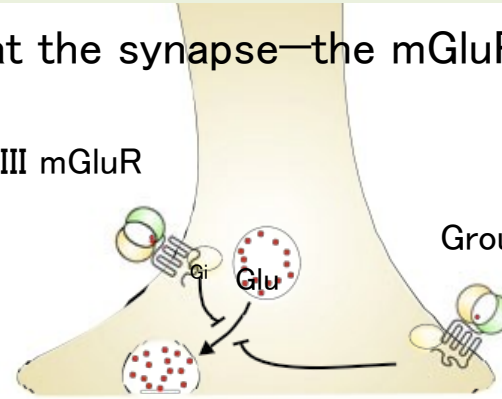
Role of FMRP at the synapse—the mGluR theory

Group II/III mGluR



Group II/III mGluR

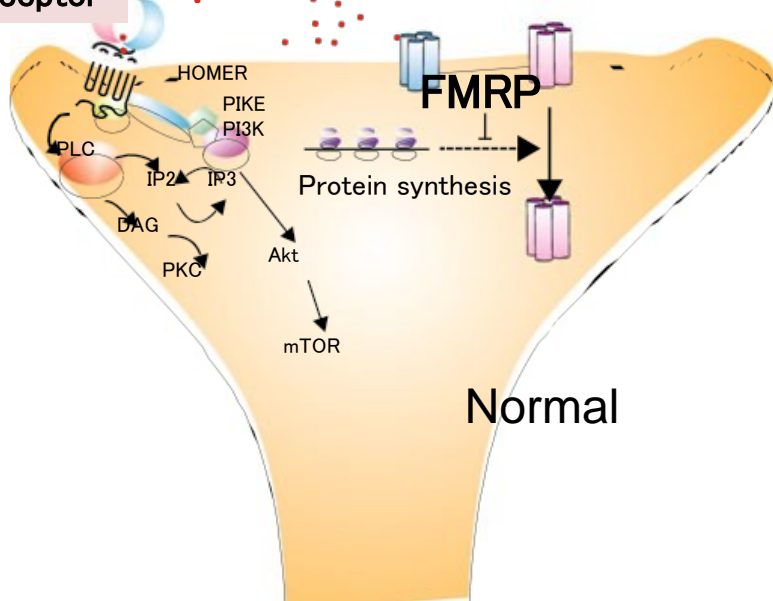
Group II/III mGluR



Group II/III mGluR

mGluR5 receptor

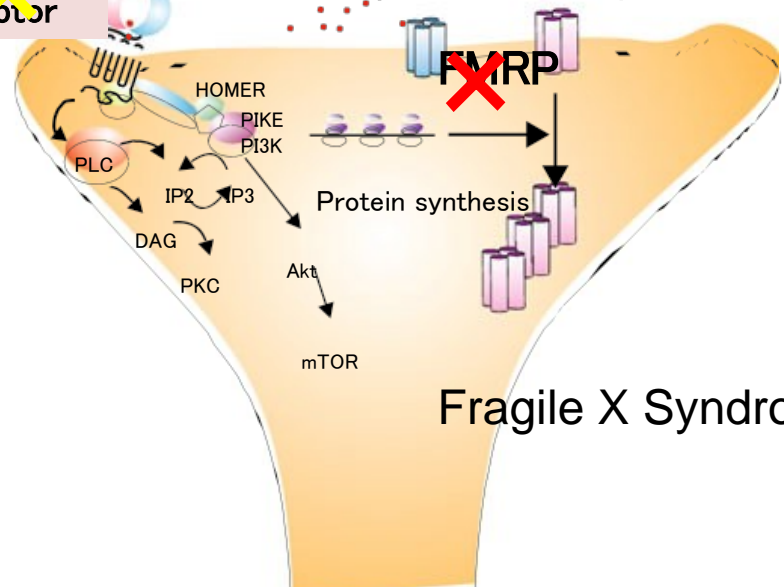
NMDA receptor  
AMPA receptor



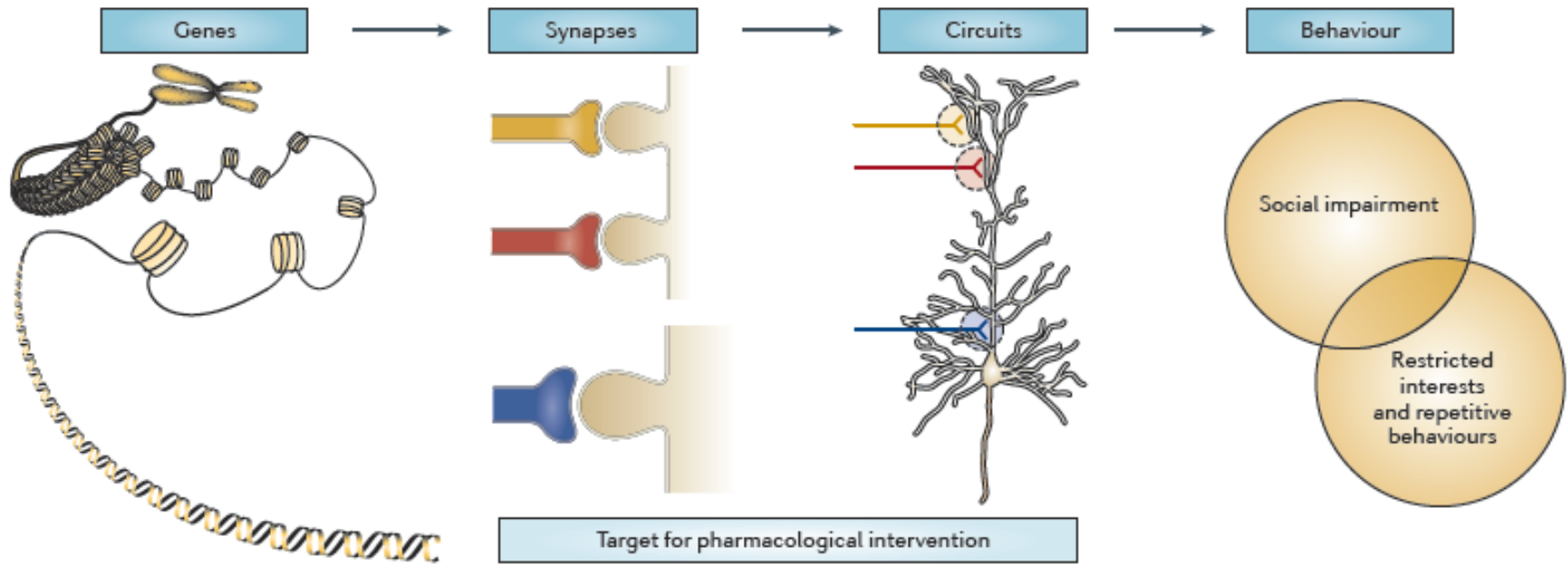
Normal

mGluR5 receptor

NMDA receptor  
AMPA receptor



Fragile X Syndrome



[Drug discovery for autism spectrum disorder: challenges and opportunities.](#)  
 Ghosh A, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2013 Oct;12(10):777-90.

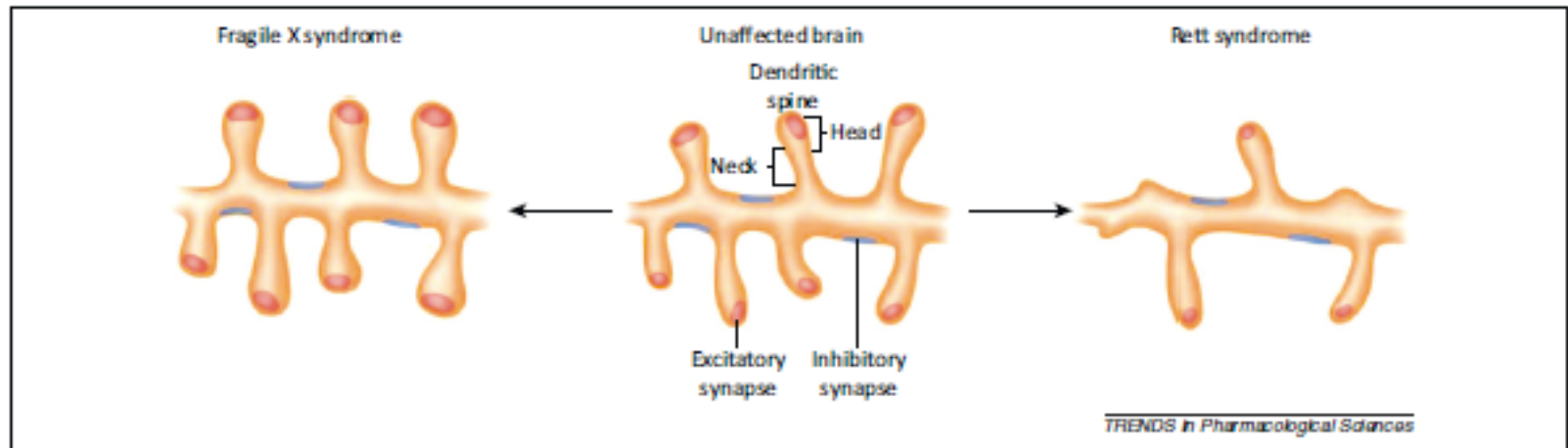
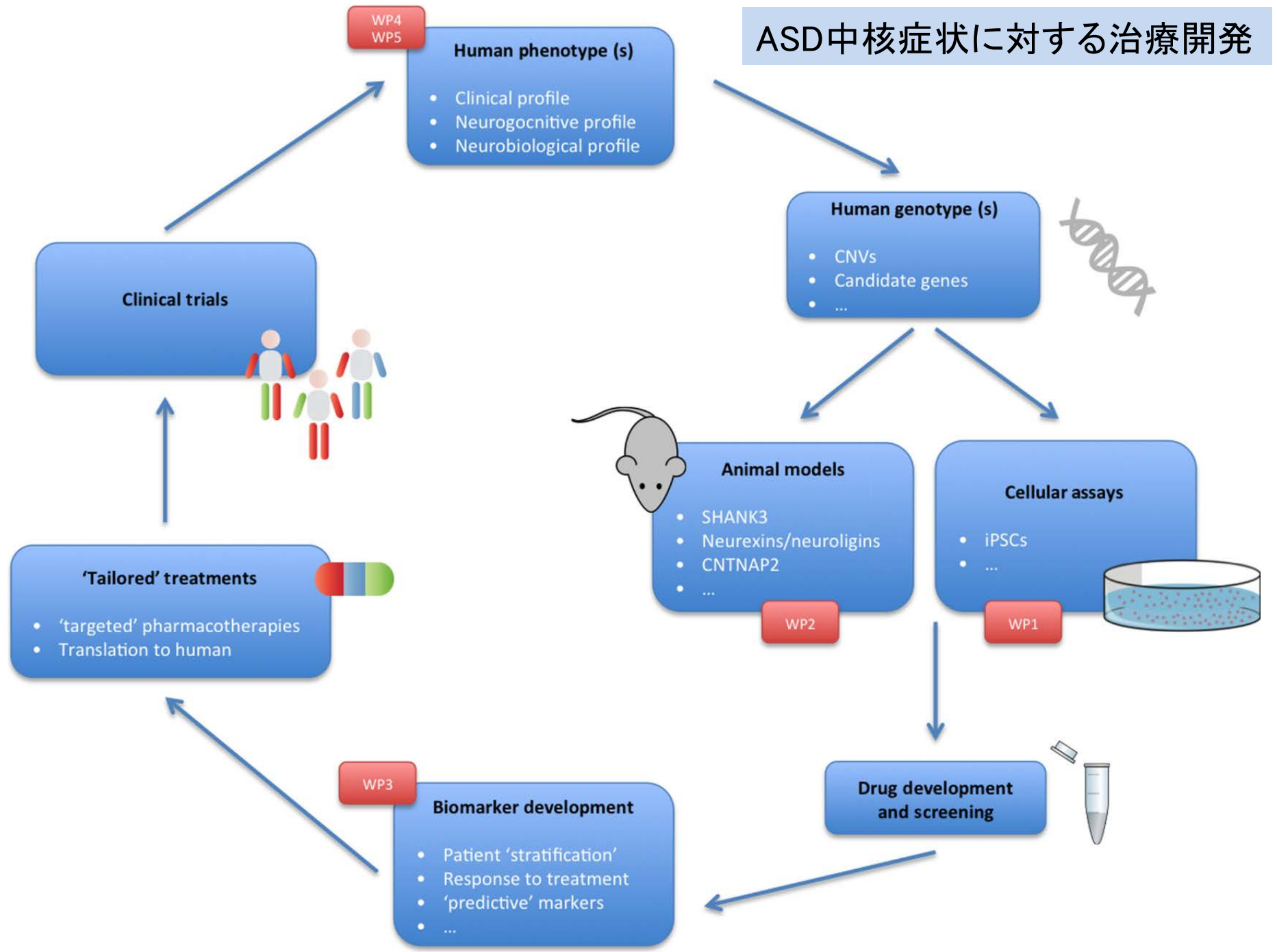


Figure 4. Spine density in fragile X and Rett syndrome. Modified, with permission, from [89].

Synapse dysfunction in autism: a molecular medicine approach to drug discovery in neurodevelopmental disorders. Spooren W et al. [Trends Pharmacol Sci.](#) 2012 Dec;33(12) :669-84.



# ASD中核症状に対する治療開発



# ASD併存症状に対する治験薬開発状況

	Indication: target	Stage of development	Mechanism of action	Approved in
Fluoxetine	Autism: repetitive behavior	Pre-registered	Selective serotonin reuptake inhibitor	
Citalopram	Autism: repetitive behavior	Phase II	Selective serotonin reuptake inhibitor	
Riluzole	Autism: repetitive behavior	Phase II	Glutamate antagonist	ALS
Atomoxetine	Autism: ADHD symptoms	Phase III	Selective norepinephrine reuptake inhibitor	
Methylphenidate	Autism: ADHD symptoms	Phase II	Norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor	
Guanfacine	Autism: ADHD symptoms	Phase II	$\alpha_2$ -Adrenergic agonist	
Risperidone	Autism: irritability	FDA-approved	Dopamine D2 antagonist, 5-HT2A antagonist	
Aripiprazole	Autism: irritability	FDA-approved	Dopamine D2 partial agonist, 5-HT1A partial agonist, 5-HT2A antagonist	
Paliperidone	Autism: irritability	Phase III	5-HT2A antagonist, Dopamine D2 antagonist	
Arbaclofen	Autism: irritability	Phase II	GABA-B agonist	
Secretin	Autism: social impairment	Phase III	Secretin agonist	
Memantine hydrochloride	Autism: social impairment	Phase II	NMDA antagonist, glutamate release antagonist	Compound
D-Cycloserine	Autism: social impairment	Phase III	NMDA modulator	
Lamotrigine	Autism: social impairment	Phase II	Glutamatergic modulator	
Amantadine	Autism: social impairment	Phase II	NMDA antagonist	
AFQ-056	Autism	Preclinical	Metabotropic glutamate 5 antagonist	
CM-AT	Autism: core symptoms	Phase III	Digestive supplement	
Pioglitazone	Autism: core symptoms	Suspended	PPAR $\gamma$ inhibitor	Multiple sclerosis, type 2 diabetes
Galantamine	Autism – communication		Acetylcholinesterase inhibitor	
Ziprasidone	ASD: irritability	Phase II		Schizophrenia
Olanzapine	ASD: irritability	Phase II/III		Schizophrenia
Divaloprex sodium	ASD: irritability	Phase II/III/IV		Epilepsy, major depressive disorder
Buspirone	ASD: anxiety			

# 我が国の自閉性障害薬物治療の現状

小児の自閉性障害や知的障害に伴う不安、焦燥、興奮、多動、常同行動、その他の異常行動に対して向精神薬の投与は高頻度で認められ、投与されている薬剤も抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬、抗てんかん薬など多岐にわたっている。





# 国外での小児自閉症の薬物治療

## ▪ Risperidone (リスペリドン) RIS

小児の自閉性障害の薬物治療に関しては、米、豪、韓国、中国等で適応が認められ、破壊的行動障害に関しては、英、仏、独等で適応が認められている。

## ▪ Aripiprazole (アリピプラゾール) ARP

小児の自閉症の興奮性に関して米国で承認された。

我が国において、小児の自閉性障害や精神遅滞に伴う精神症状や異常行動に対して、薬物投与の適応を有しているのは pimozide (オーラップ®) 1剤のみである。

# 【適応外使用(off-label use)】

- 承認を受けている効能・効果以外を目的とした使用
- 承認を受けている用法・用量以外を用いた使用

- 添付文書に小児についての効能・効果、用法・用量、安全性などの記載が充分にない薬が多い:約70%以上
- 安全性が確立されていない:約40%、禁忌:約3%
- 保険で切られる可能性のある医薬品:約30%
- 多くの薬について標準化され、安定性、吸収率等を評価された製剤がない

Off-label use(適応外使用)にもかかわらず薬は投与されている



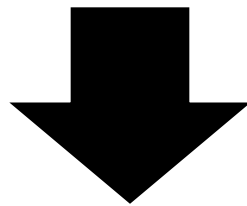
適応外使用が保険審査上認められる

例:けいれん重積におけるミダゾラムの静注療法



# 自閉性症状に対する薬物療法の実態調査

小児の自閉性症状薬物治療の多くは有効性や安全性について適切な検証が行われたうえで承認された適応薬として投与されているわけではなく、いわゆる適応外使用という形で臨床医の経験に従って投与されているのが現状である



## 小児の発達障害にみられる自閉性症状 に対する薬物療法の実態・疫学調査

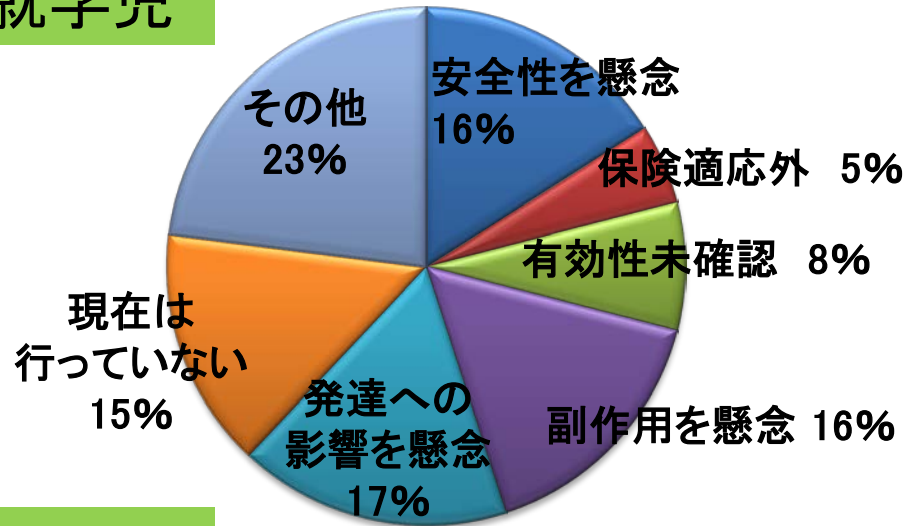
# 薬物投与経験あり医師の意見

## <自由記載>

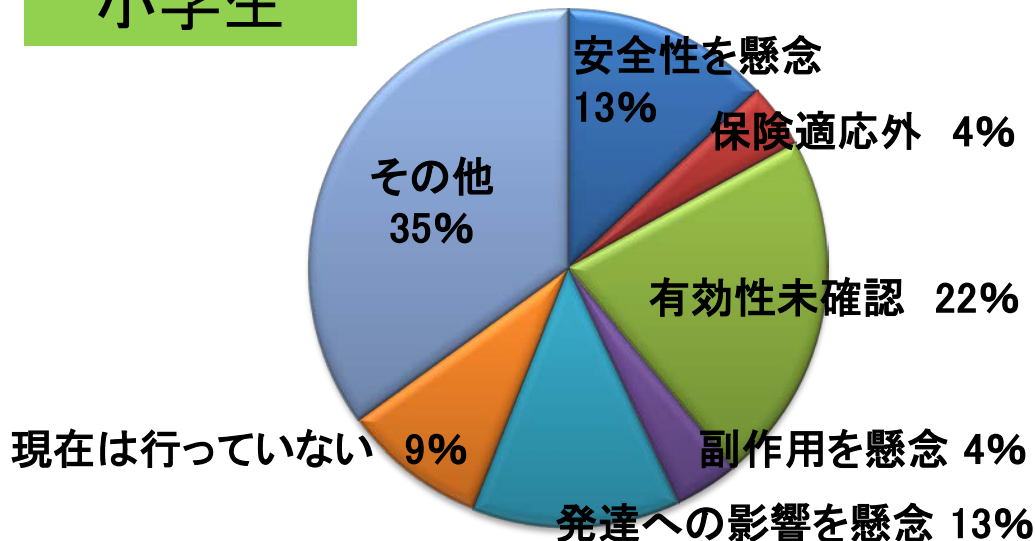
- 家族指導や環境調整が第一である
- 家族への負担が過剰な際に、やむを得ず
- 薬物治療併用で、環境調整がより上手いく
- 虐待予防につながる
- あくまで症状緩和目的で使用
- 長期使用にならないよう注意している
- 適切なガイドライン作成を望む
- 保険適応を望む

# 薬物投与を行わない理由

## 未就学児



## 小学生

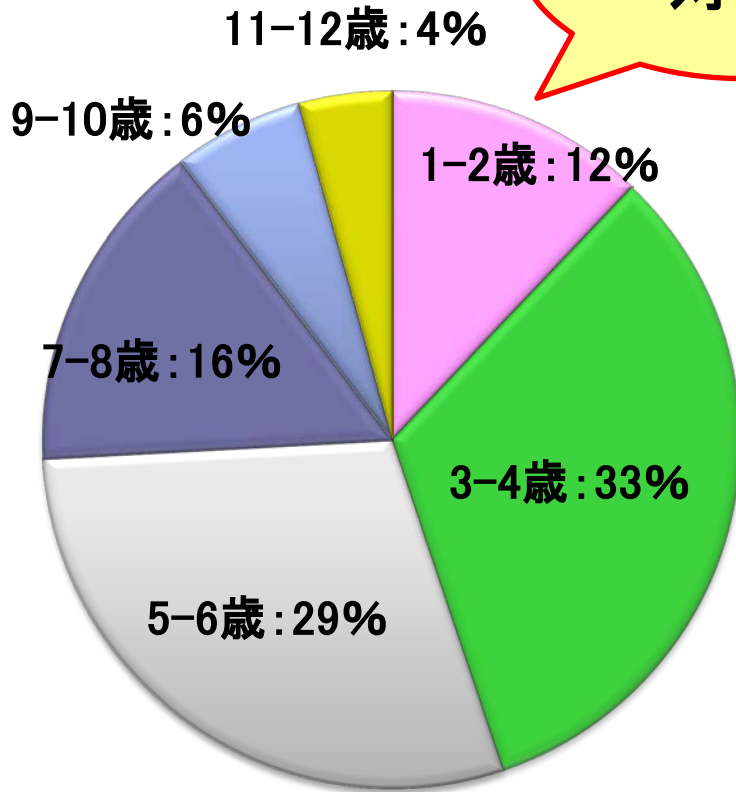


## 具体的な意見

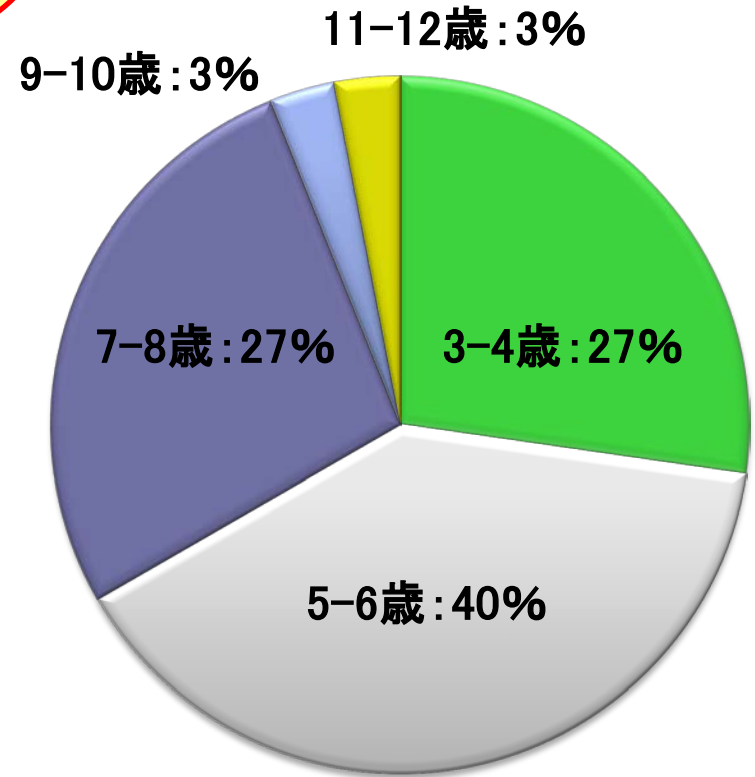
- ・環境調整、療育で対応可能
- ・発達とともに軽快するケースが多い
- ・勤務形態・診療体系の都合上、不可能
- ・経験がない
- ・情報が乏しい
- ・適当な剤型がない
- ・必要時は、児童精神科医に紹介する

# 薬物投与の最低年齢

## 小児神経科



## 児童精神科



# 薬物治療アンケートまとめ

- 環境調整や療育だけでは対応しきれないケースに薬物投与を行うという意見が多かった
- 薬物投与最小年齢 最多回答
  - 興奮性・睡眠障害 → 3～4歳
  - 衝動性・多動性・自傷他害 → 5～6歳
- 第一選択薬 最多回答
  - 興奮性・自傷他害 → リスペリドン(RIS)
  - 睡眠障害 → メラトニン、RIS
  - 多動性・不注意性 → メチルフェニデート(MPH)
  - 衝動性 → 未就学児RIS、MPH 小学生にMPH

# 症状別投与薬剤

## ①未就学児：症状別投与薬剤

	興奮性(薬剤選択率)	睡眠障害(薬剤選択率)	衝動性(薬剤選択率)	多動性(薬剤選択率)
第1選択薬	リスペリドン68% カルバマゼピン8% バルプロ酸 6%	リスペリドン29% メラトニン25% トリクロリール20%	リスペリドン35% *メチルフェニデート27% カルバマゼピン15%	*メチルフェニデート50% リスペリドン20% カルバマゼピン10%
	自傷・他害(薬剤選択率)	不注意性(薬剤選択率)	抑うつ(薬剤選択率)	感覚異常(薬剤選択率)
第1選択薬	リスペリドン71% カルバマゼピン9% ピモジド 7%	*メチルフェニデート80% *アトモキセチン12%	フルボキサミン77% セルトラリン7% オランザピン7%	リスペリドン56% ピモジド17% バルプロ酸11%

\*(5-6歳)

## ②小学生：症状別投与薬剤

	興奮性(薬剤選択率)	睡眠障害(薬剤選択率)	衝動性(薬剤選択率)	多動性(薬剤選択率)
第1選択薬	リスペリドン75% メチルフェニデート7% カルバマゼピン7%	メラトニン36% リスペリドン28% トリクロリール11%	メチルフェニデート47% リスペリドン31% アトモキセチン6%	メチルフェニデート77% リスペリドン11% アトモキセチン6%
	自傷・他害(薬剤選択率)	不注意性(薬剤選択率)	抑うつ(薬剤選択率)	感覚異常(薬剤選択率)
第1選択薬	リスペリドン81% ピモジド5% カルバマゼピン3%	メチルフェニデート91% アトモキセチン17%	フルボキサミン73% セルトラリン12% バルプロ酸 5%	リスペリドン61% フルボキサミン11% ピモジド8%



# 薬剤投与量と副作用

薬物名	対象とした 症状	未就学児 (mg/日)	小学生 (mg/日)	経験された 副作用
		初期投与量	初期投与量	
		最大投与量	最大投与量	
①リスペリドン	興奮性 自傷他害 衝動性	0.3	0.5	眠気 体重増加
		1.0	2.1	
②メチルフェニデート	多動性 不注意 衝動性	16.7	17.8	食欲減退 体重減少 不眠
		26.6	38.8	
③アトモキセチン	多動性 不注意 衝動性	8.0	28.6	頭痛 食欲減退 なし
		10.5	44.1	
④メラトニン	睡眠障害	1.1	1.7	なし
		3.1	4.1	
⑤アリピプラゾール	興奮性 自傷他害	1.2	2.0	眠気 なし
		3.4	8.8	

# 漢方薬

興奮、攻撃性、自傷、多動、衝動性、こだわりが強い場合、乳幼児には抑肝散、甘麦大棗湯、柴胡清肝湯、学童に抑肝散、抑肝散加陳皮半夏、小学校高学年以降に大紫胡湯などが使用される。

漢方的に、“肝”は心や精神をあらわす。抑肝散は、その意味での“肝”、つまり精神神経症状を抑えるための方剤。これに、健胃薬の“陳皮”と、吐き気をおさえ気分を落ち着ける“半夏”を加えたものが抑肝加陳皮半夏。

成人1日7.5gを2～3回に分割し、食前又は食間に経口服用する。ふつう、漢方薬は食前もしくは食間(空腹時)に飲みます。食欲がなくなったり、吐き気を催すようであれば食後でもよい。

## 小児の投与量の目安:0.3g/kg/日

- ・15歳未満7歳以上...成人用量の2/3
- ・7歳未満4歳以上...成人用量の1/2
- ・4歳未満2歳以上...成人用量の1/3
- ・2歳未満.....成人用量の1/4以下

# 小児の自閉性障害の興奮性に対する 薬物治療の治験が開始された

- ・リスペリドン
- ・アリピプラゾール



# 自閉症:オキシトシン点鼻

自閉症やアスペルガー症候群など「自閉症スペクトラム障害」に、「オキシトシン」の点鼻薬を投与すると、一時的にコミュニケーション障害が改善したと、東京大の山末准教授(精神医学)らが報告。

知能指数が比較的高い20~40代の男性40人に、オキシトシン約0.048ミリグラムを鼻から1回だけ吸入してもらう臨床試験を実施。その結果、コミュニケーションに関する心理検査では、相手の言葉より表情や声色から相手の気持ちを推し量る傾向が見られた。他人とのコミュニケーションなどに関わる脳の部位が、投与前より活性化していることも画像で確かめられた。



シントシノン点鼻薬(オキシトシン)  
(ポルトガル製)

オキシトシン (Oxytocin) は脳の神経分泌細胞で合成され、下垂体後葉から分泌されるホルモンで、9個のアミノ酸からなるペプチドホルモン。平滑筋の収縮に関与するので、分娩時の子宮収縮させたり、また乳腺の筋線維を収縮させて乳汁分泌を促すなどの働きを持つ。男女において愛情、他人への信頼といった心理作用にかかわっているとされることから、「love hormone(愛のホルモン)」と言われている。

# 小児自閉症の病態にもとづく少量L-ドパ療法

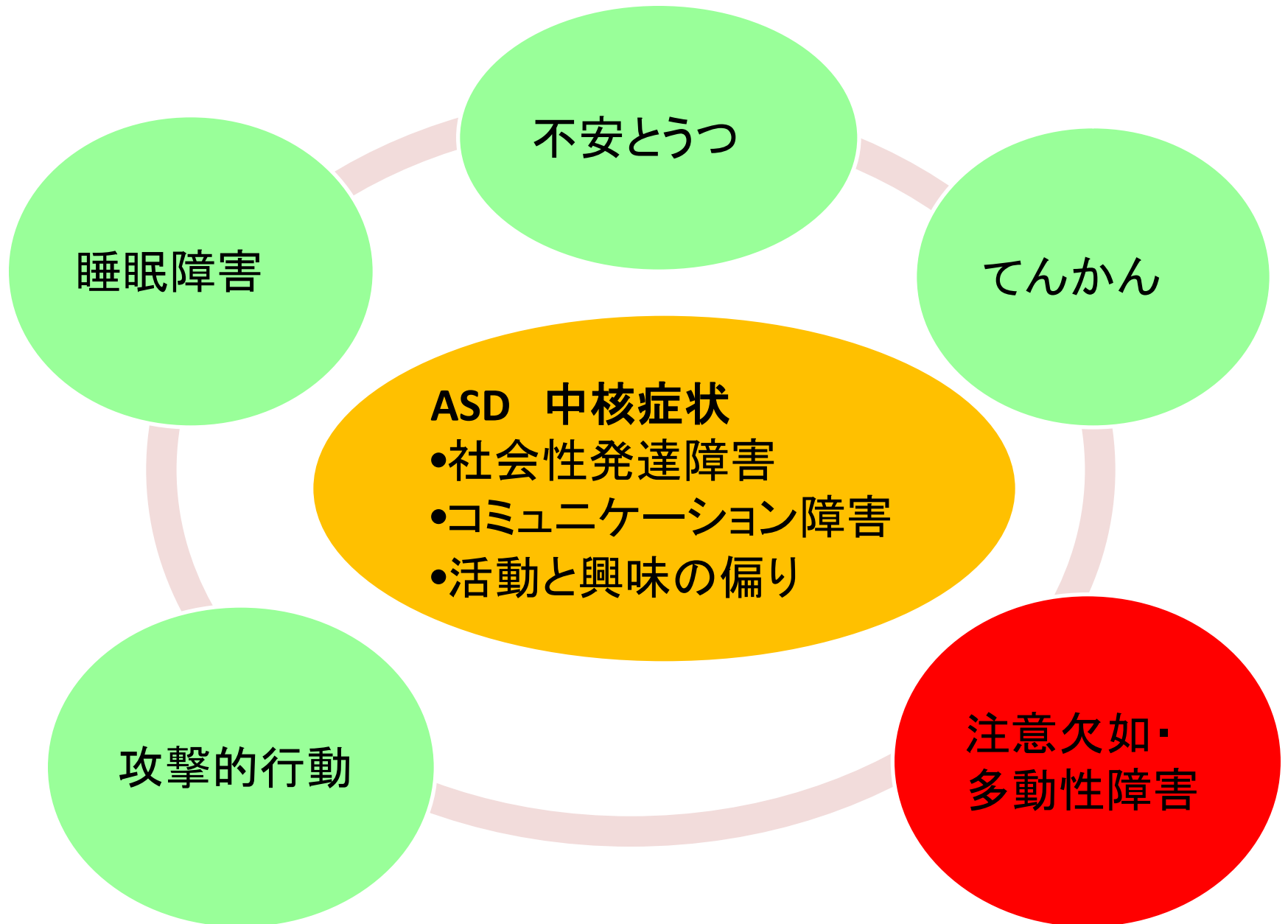
自閉症の病因としての脳内セロトニン、カテコラミンの代謝低下

- ・病変の主座は背側縫線核にあり、出生後早期に臨界齢をもつ
- ・発達および機能発現に環境要因が作用し、脳幹・中脳・大脳、下位の脊髄レベルの機能調整に関与する
- ・縫線核セロトニン神経系の障害と中脳(黒質,腹側被蓋)ドパミン神経系の障害が、それぞれ年齢依存性と症状をあらわす

前駆物質であるldopa (0.5mg/kg/日)を少量投与することにより、ドパミン神経活性低下に伴う発達性ドパミン受容体過感受性に起因し、ドパミン神経を抑制することなく過感受性を改善させる



# ASDの中核症状と併存症状



## ADHDの薬物療法

覚醒水準を引き上げることで症状を防ごうという理由で、治療には中枢神経興奮薬が用いられる。対症療法であり根治を目指すものではない。

1. メチルフェニデートの徐放剤（商品名「コンサータ®」）が小児期におけるADHDの適応薬として認可されている。小児期から使用している患者は、18歳に達しても継続的に内服可能。成人適応可能。

2. ノルアドレナリンの再取り込みを阻害作用を有するアトモキセチン塩酸塩製剤（商品名「ストラテラ®」）が認可されている。成人での適応が認められている。シロップ剤の販売が開始された。

### 3. $\alpha$ 2ノルアドレナリン受容体アゴニスト: 治験中

特に破壊的(反抗的)症状に対する治療薬として他のADHD治療薬との併用として米国で認可されている。

S-877503(Intuniv®)概要

製品(成分) Intuniv® (グアンファシン塩酸塩)

処方 徐放錠, 1日1回

適応患者 注意欠陥・多動性障害(ADHD):6歳から17歳までの子供と青年期患者

作用機序  $\alpha$ 2ノルアドレナリン受容体アゴニスト

特徴 特に破壊的(反抗的)症状を呈する患者への新たな選択肢

規制 規制対象外で処方医登録制度や保管管理は要求されない。

・他のADHD治療薬(中枢刺激薬)との併用として米国で承認  
(2011年2月)・EU:Ph-3

その他 ・速放性製剤(Tenex®)として1986年に米国食品医薬品局(FDA)によって高血圧の治療に承認

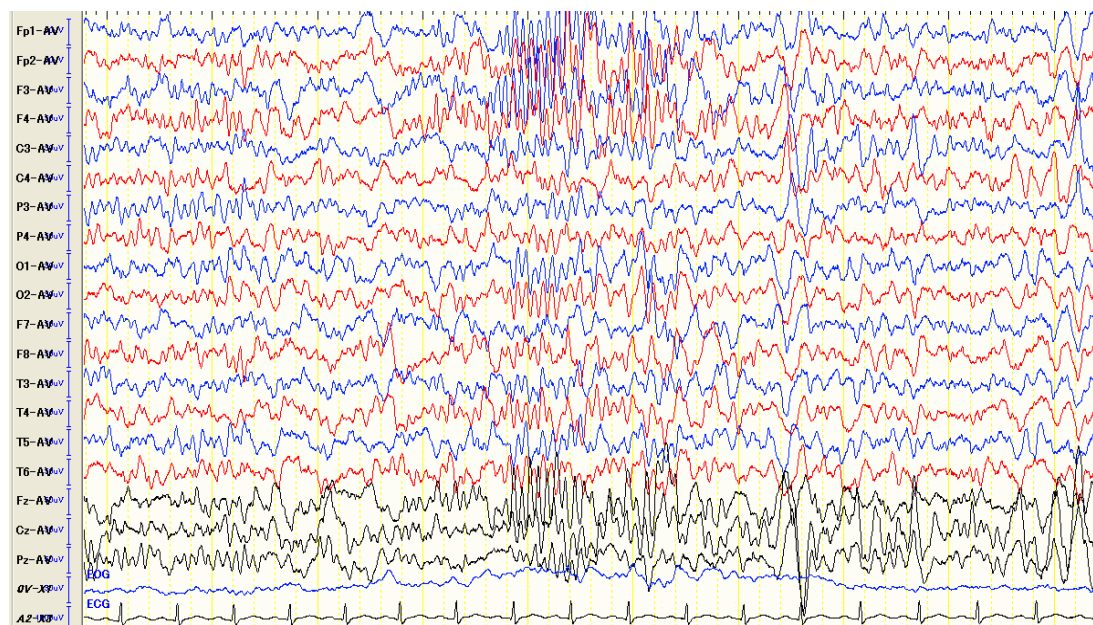
・日本でも降圧薬として販売名「エスタリック」で2005年まで販売



- 診断基準のあいまいさによる患者の増加
- 根拠のないまま薬物投与の増加が問題になっている

- 米食品医薬品局 (FDA) は、ADHDの脳波検査を承認
- NEBA (Neuropsychiatric EEG-Based assessment Aid) によるθ波およびβ波解析

➡ バイオマーカーを用いた診断

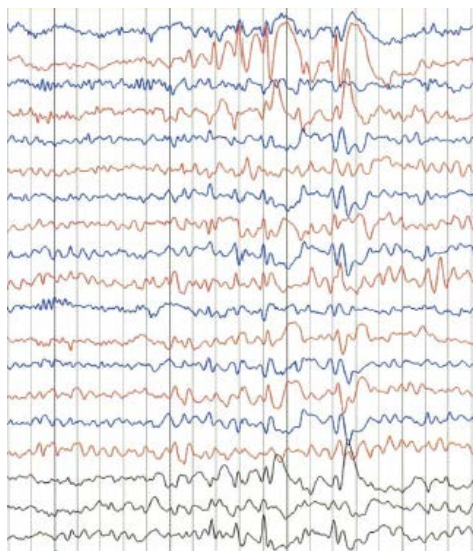


# ASDとてんかん

- ・小児期にASDと診断された例のうち成人期に調査したところ、約30数% (1/3)で、てんかんの合併が認められた
- ・その1/3が、2歳までにてんかんを発症した
- ・3人に1人が小児期・青春期からてんかんがあった

# ADHDとてんかんとの関係

- ・ADHDを持つ児童のうち約30(～60)%が脳波異常、特にてんかんに似た脳波を記録することが確認されている
- ・**脳の部位**  
前頭前皮質 注意をそらさずに我慢すること、集中力の持続や抑性に関連している



前頭部に異常波を認める

# 発達障害と脳波異常

## ・ASDと脳波異常に関する報告

脳波異常:27.0%～60.7%      てんかん合併:27.0%

(Reinhold JA *et al.*2005)

脳波異常:82.0%

脳磁図異常:82.0%

(Lewine JD *et al.*2006)

## ・ADHDと脳波異常に関する報告

脳波異常:47.0%

てんかん合併:13.6%

(安原昭博ら.2008)

発達障害においててんかん合併の頻度は高いが  
脳波異常の頻度はさらに高い。

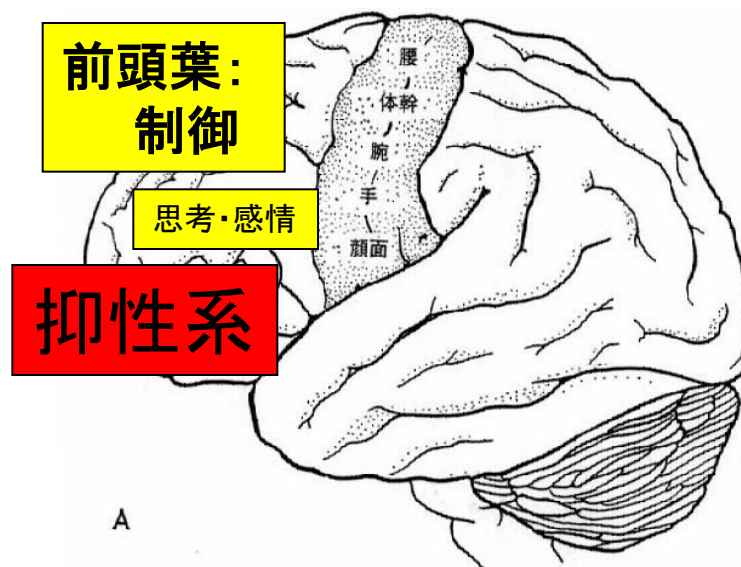
# 発達障害の病態に関する報告

## ・Functional MRIによる研究

ASD: 表情認知や視線・共同注視に関する脳領域に機能不全  
(小坂浩隆ら.2013) (Dapretto M et al.2006) (Tanabe HC et al.2012)

ADHD: 実行機能や報酬系に関する脳領域に機能不全  
背外側前頭前皮質、腹外側前頭前皮質の機能不全  
注意制御・運動制御・意思決定などに関わる背側前部帯状  
回報酬系の機能不全  
(Shaw P et al.2007)(Bush G et al.2005)

脳波異常は皮質神経活動における異常放電と考えられ、前頭葉の機能的障害を生じうると推測される



## 脳波異常を伴った発達障害に対する薬物治療の検討

発達障害では、てんかんの合併を認めることが多くまた脳波の異常を認める割合はさらに高いと考えられている。発達障害に対する薬物治療として、抗精神病薬のみならず、抗てんかん薬の併用が精神症状や睡眠障害に治療効果を認めることがある。

しかしながら、脳波異常を伴う発達障害に対する薬物治療の一定の見解は得られていないのが現状である。脳波異常を伴った発達障害に対する薬物治療の検討をおこなった。

# てんかんを伴わない脳波異常を伴った 発達障害児(者)・30例の検討

年齢	平均10.8(±5.3)	4~25歳
男女比	男性22人(73.3%)	女性8人(26.7%)

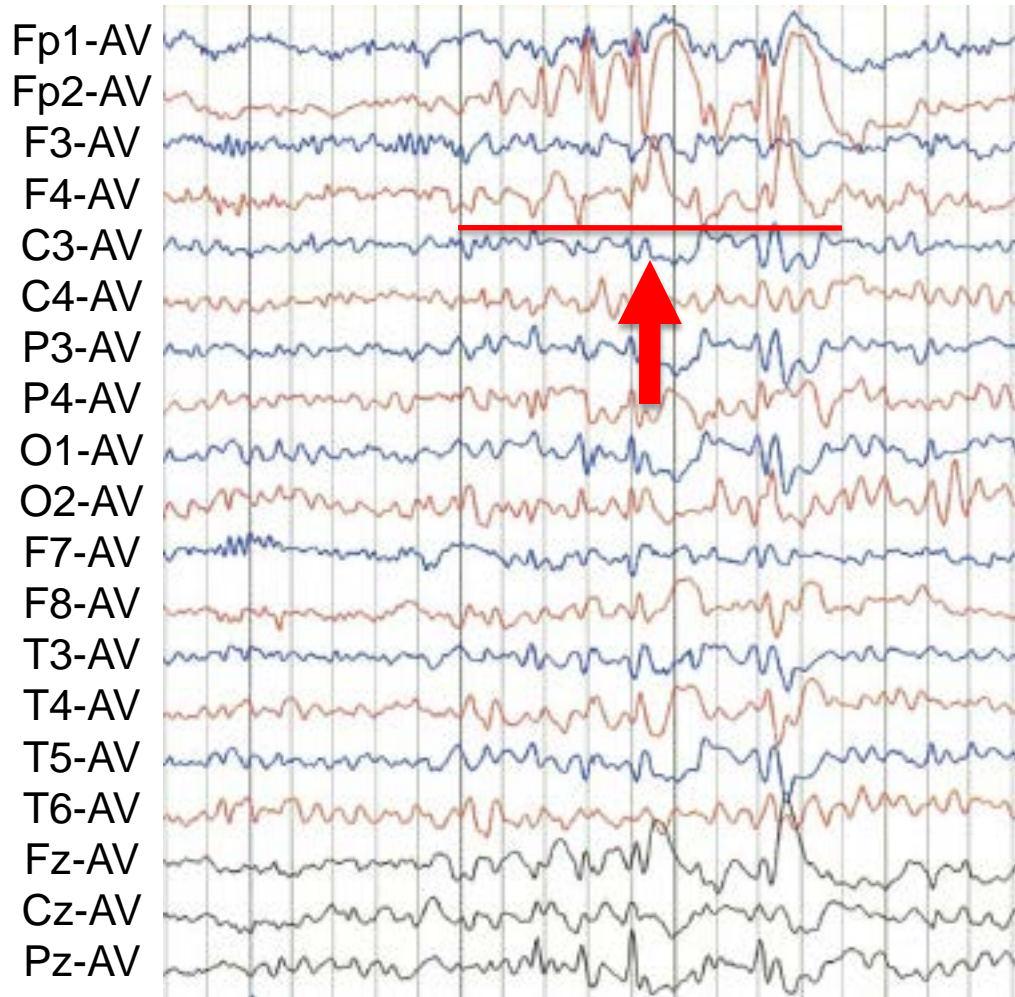
発達障害	症例数	知的障害合併
ASD	18人	6人
ADHD	17人	3人
ASD+ADHD	5人	0人

脳波異常部位：前頭部

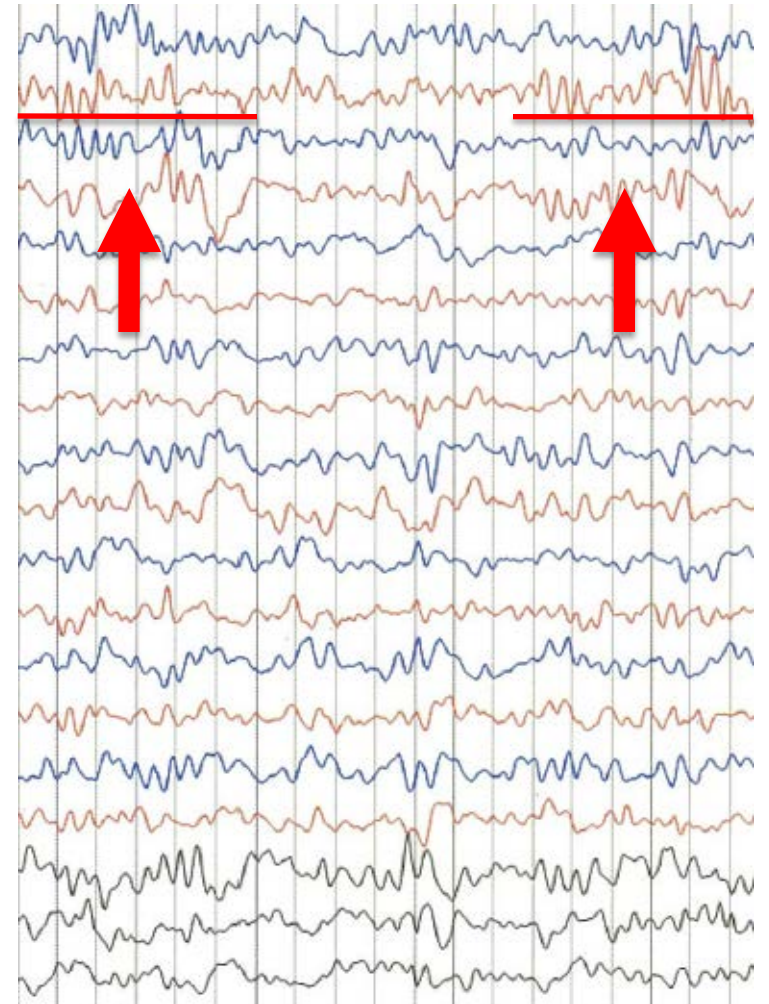
脳波異常：棘波、鋭波、棘徐複合、異常徐波、異常速波



# 脳波異常所見例



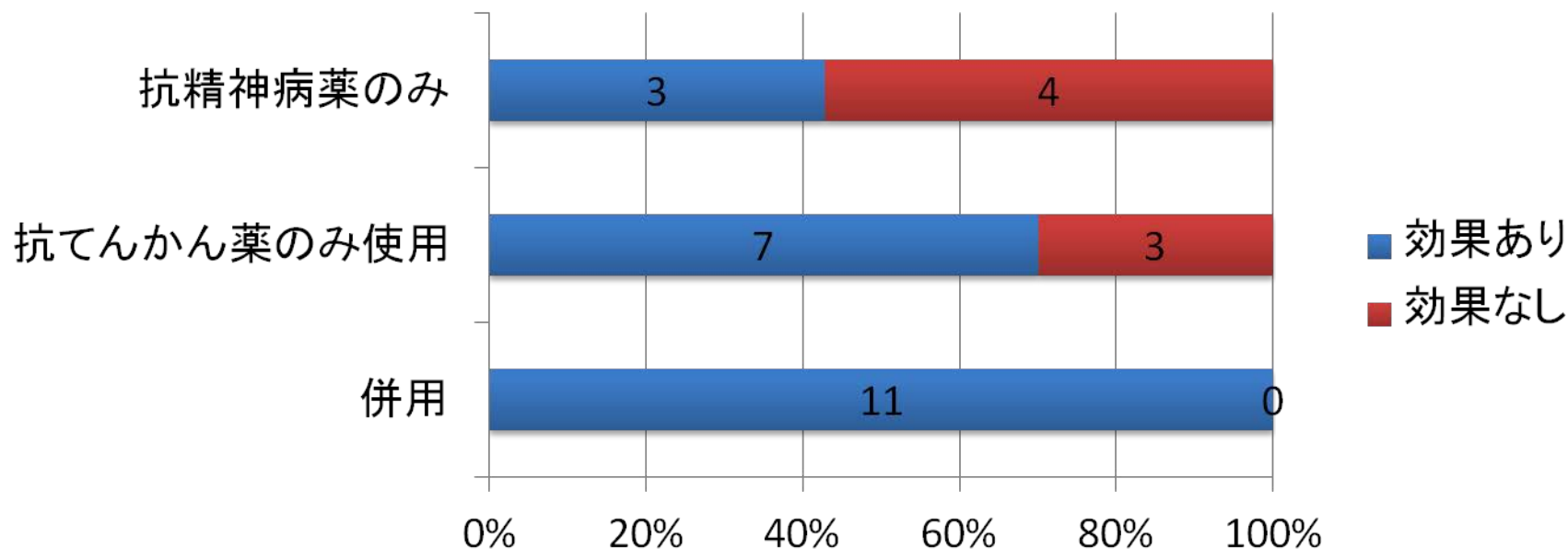
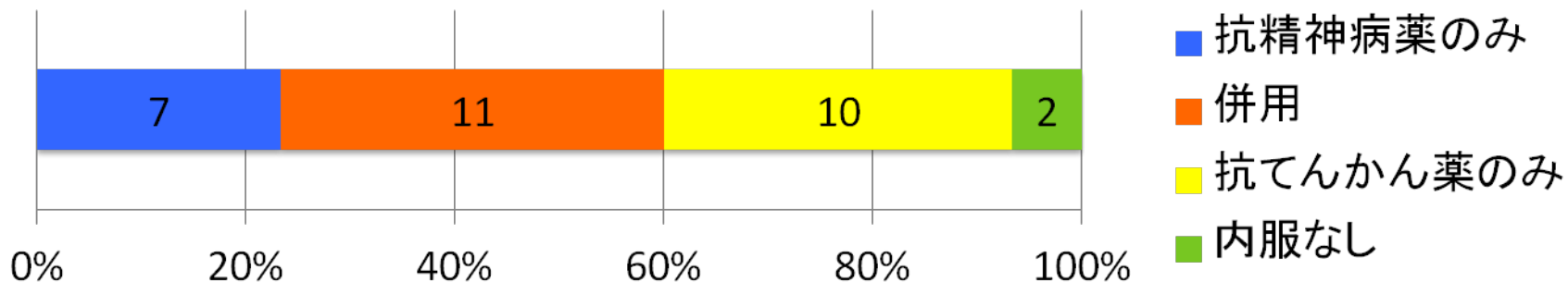
右前頭部に極徐波



前頭部速波

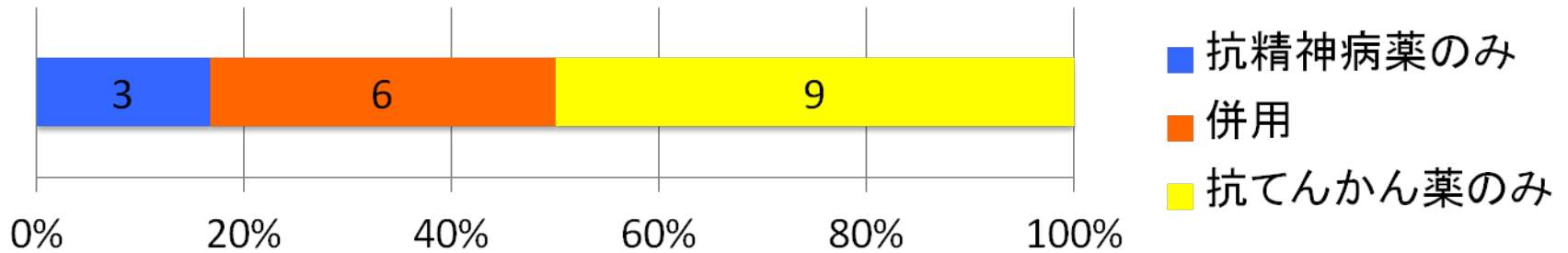


# 脳波異常を伴った発達障害の治療



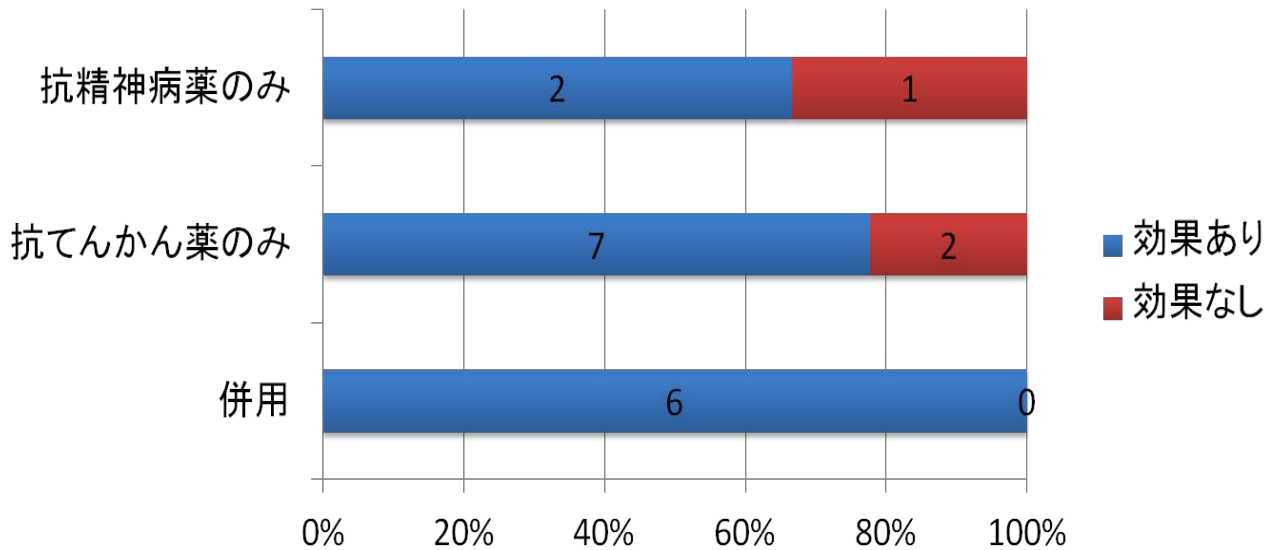
抗てんかん薬を使用する割合が多く、抗精神病薬単剤の群より治療効果が高かった。併用している群は全例で効果を認めた

# 脳波異常を伴ったASDの治療



発達障害125人  
脳波異常 95人 (76.0%)  
てんかん合併 73人  
(58.4%)

ASD 70人  
脳波異常 54人 (73.9%)  
てんかん合併 38人  
(55.0%)



効果を認めた割合は抗てんかん薬 (CBZ, CZP, VPA, LTG) と抗精神病薬 (RIS, ARP, ATX, MPH) で同等で、併用群は全例改善を認めた。

# 発達障害と脳波異常

## ・ASDと脳波異常に関する報告

脳波異常 : 27.0%~60.7%      てんかん合併 : 27.0%

(Reinhold JA et al.2005)

脳波異常 : 68.0%

脳磁図異常 : 82.0%

(Lewine JD et al.2006)

## ・ADHDと脳波異常に関する報告

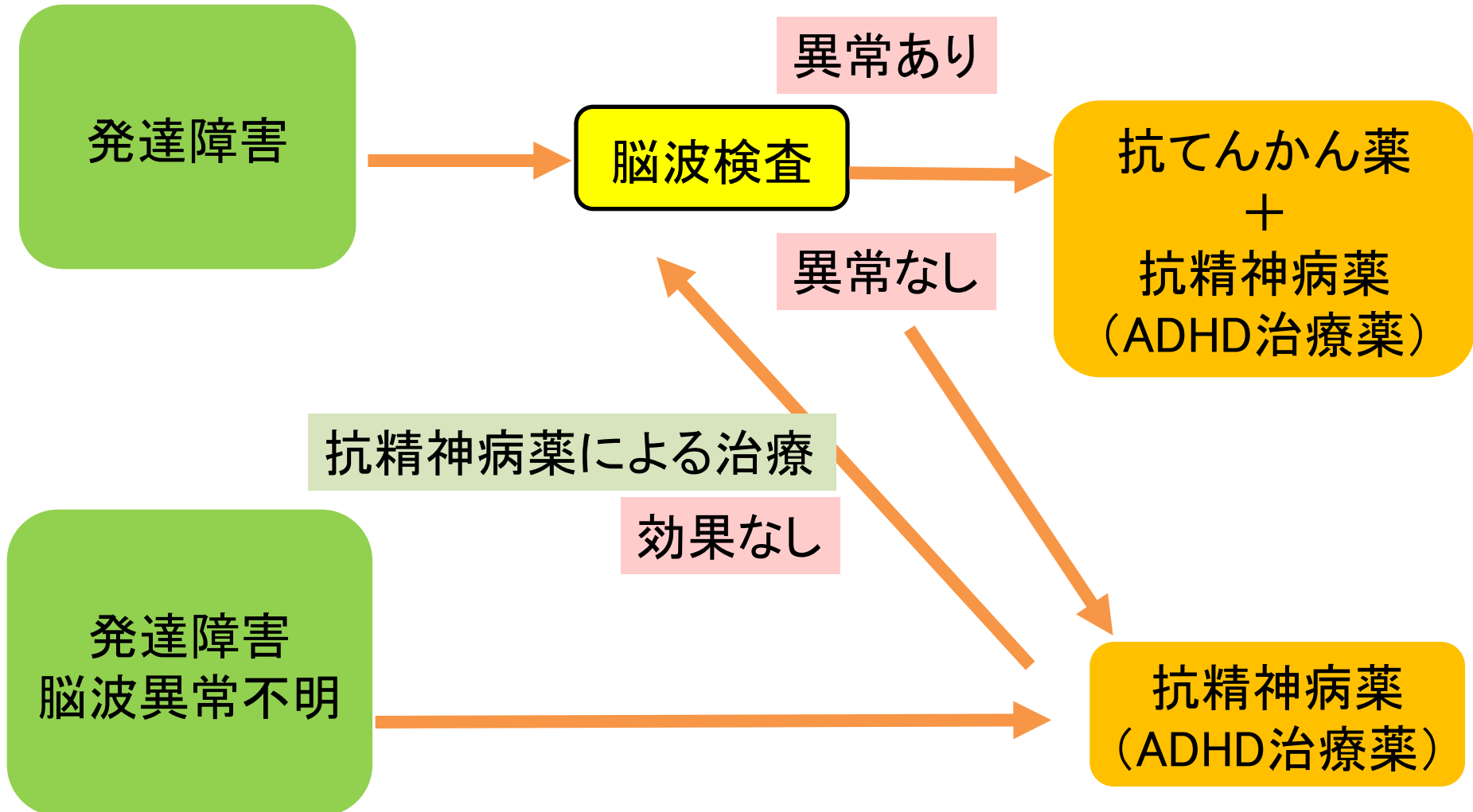
脳波異常 : 47.0%      てんかん合併 : 13.6%

(安原昭博ら.2008)

→発達障害においててんかん合併の頻度は高いが脳波異常の頻度はさらに高い。

- ・発達障害の診療において、多動や衝動性の強い症例に対して情動調節作用を有するCBZやVPAが投与されている
- ・てんかんでない症例に対して抗てんかん薬の治療効果については、十分に検討されていないが、抗てんかん薬と抗精神病薬との併用がより効果を認める

# 発達障害に対する薬物治療案



できるだけ心電図、脳波検査を行う

# 発達障害、てんかんの薬物治療

1. 作用機序を考慮した薬剤選択
2. 可能なかぎりてんかん診断を明確にし、その発作型に応じた薬剤を選択
3. 併存する精神・神経症状を考慮した薬剤選択  
精神症状(うつ状態)、行動障害、  
睡眠障害、食欲、自律神経症状、  
眠気

 包括的な生活の質の改善を目指した治療

# 脳波異常を伴う発達障害の治療

1. 発達障害では、てんかんの合併を認めることが多く、また脳波の異常を認める割合はさらに高いと考えられる
2. 発達障害に対する薬物治療として、抗精神病薬のみならず、抗てんかん薬の併用が精神症状や睡眠障害に治療効果を認めることが多い
3. 脳波異常を伴う発達障害に対する薬物治療の一定の見解は得られていないのが現状であり、治療プロトコルの確立が必要である

# まとめ

## 自閉性スペクトラム障害の薬物療法ガイドライン確立

- ・自閉性スペクトラム障害の薬物療法の主なターゲットは、併存障害や合併症状、関連症状に対する治療であり、患者や家族の生活の質の向上が目標となる
- ・広い視点から症状の把握と診断、薬剤特性を考慮した治療が必要である

小児の発達障害にみられる自閉性症状に対する薬物療法の有効性や安全性に関する臨床調査、薬物療法の有効性、安全性に関して信頼できる評価尺度の検証を行い、わが国における安全で有効な小児の発達障害における自閉性症状に対する治療指針の作成を目指したい