

第1回 乳幼児のアミン系神経を考える研究会

テーマ「少量L-ドパ療法を再考する」

平成26年 3月1日

国立成育医療研究センター 1階12号会議室

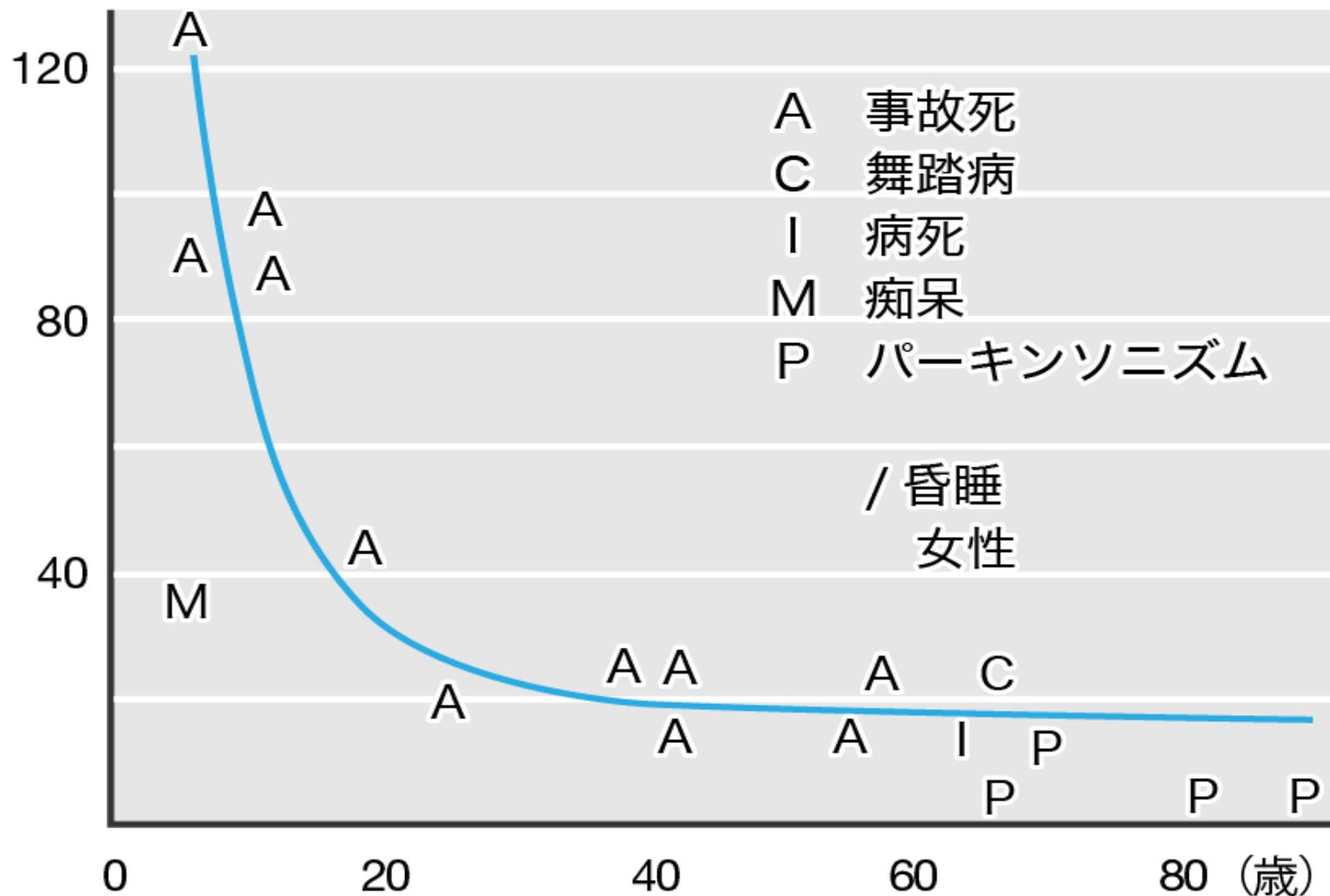
どのような症例・症状に有効か ～症例検討～

南和歌山医療センター小児科
星野 恭子

前提 ～仮説～

- 1 チロシン水酸化酵素は年齢とともに低下する
- 2 ドパミン神経は幼児期から学童にかけて発達する
(ドパミンD2受容体の増加も伴う)
- 3 発達障害児にはドパミン神経の低下症状がある
- 4 故に受容体過感受性が発現し、神経症状を発現する
- 5 少量L-ドパ療法は受容体過感受性を改善させる

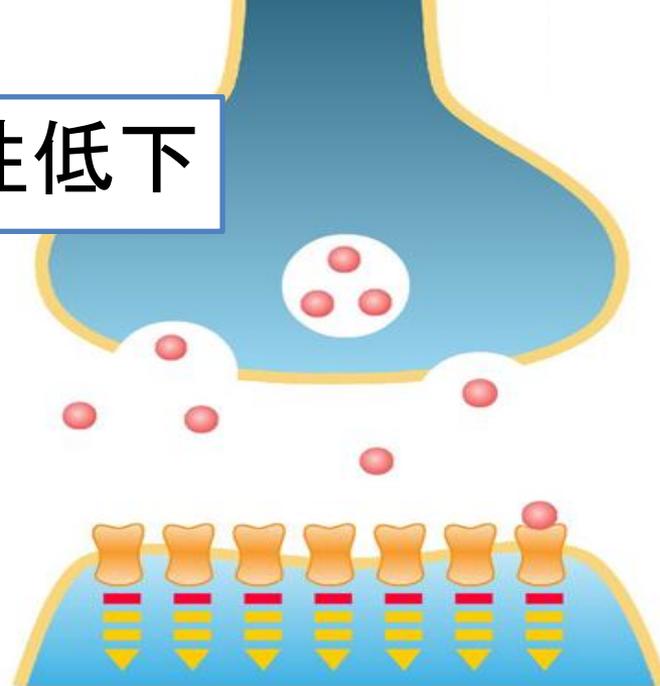
チロシン水酸化酵素の活性



MacGeer & MacGeer

尾状核チロシン水酸化酵素活性経年齢変化

ドーパミン神経活性低下



中途覚醒・チック・多動

受容体過感受性 = 受容体の数が増加
or 受容体の親和性が増加
→ 過剰のDA神経興奮症状が惹起される

臨床神経学的DA神経活性低下症状

眼球運動異常

上下肢筋緊張亢進・左右差

Induced rigidity 陽性

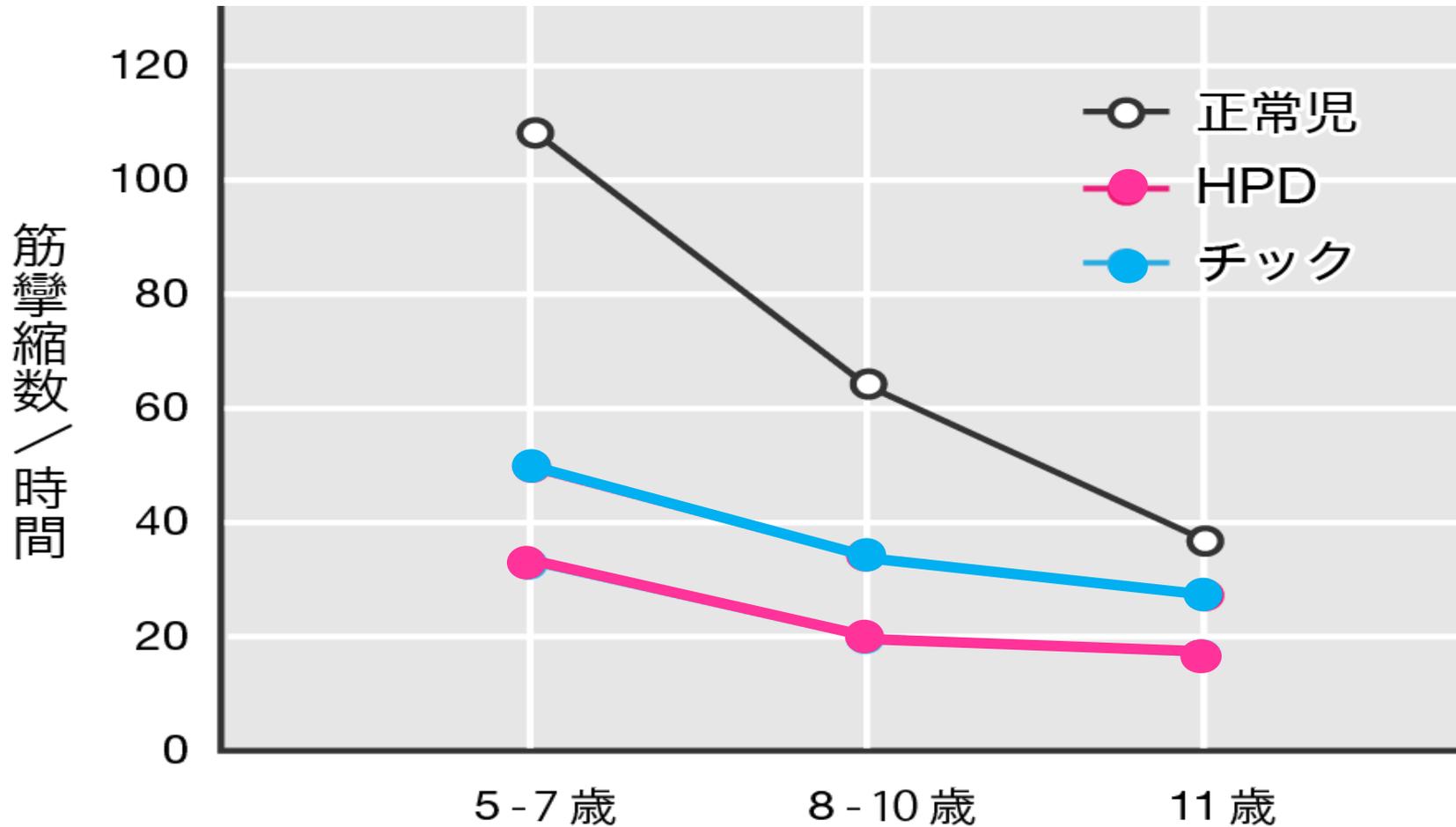
Dysdiadochokinesis

側彎・姿勢の左右差

閉眼足踏み検査にて回転

前頭葉症状 (tonic foot 陽性)

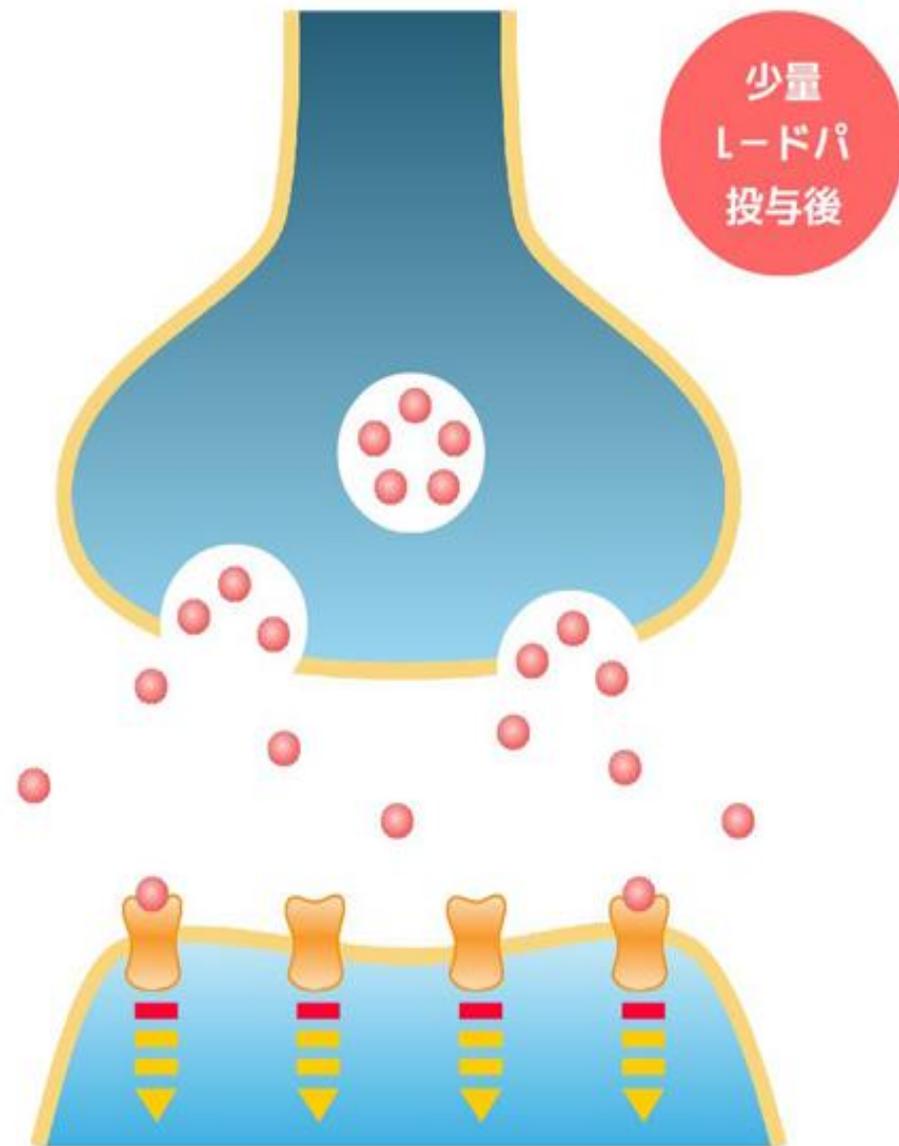
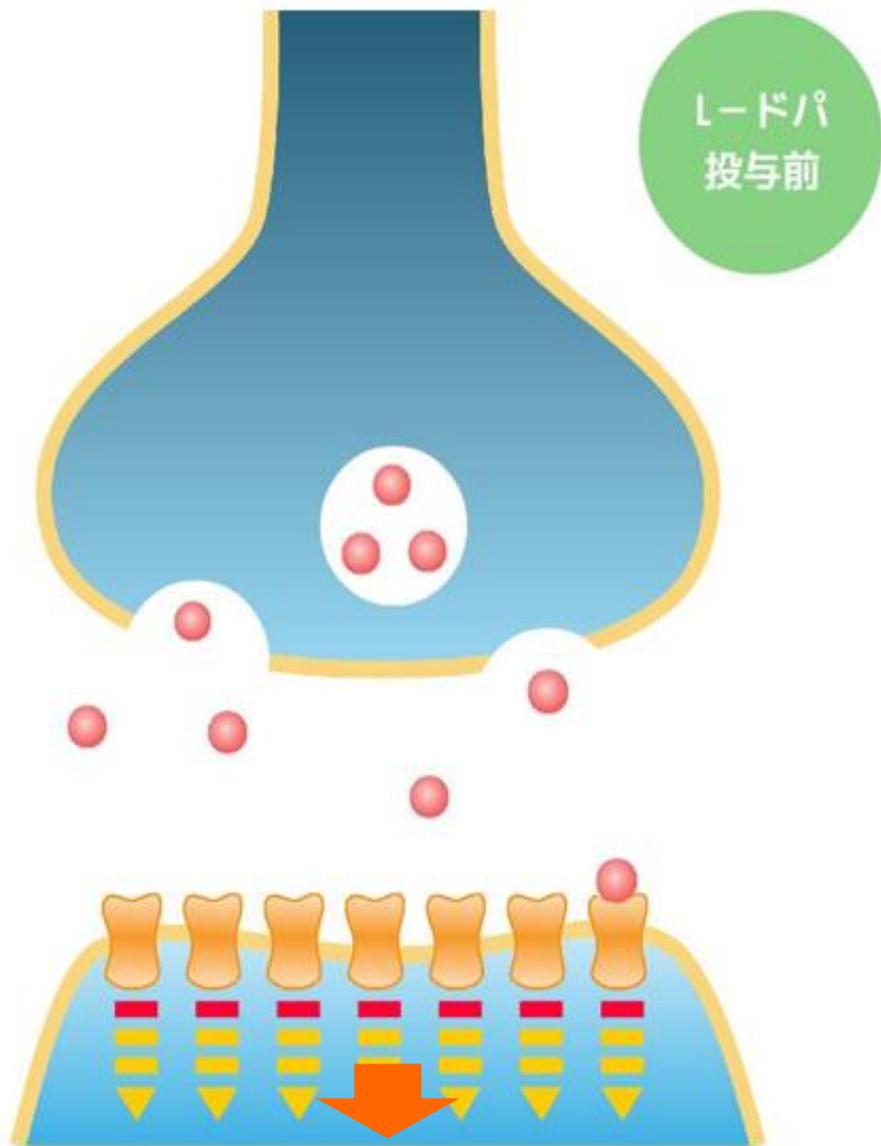
神経生理学的検査によるDA低下症状



REM 期筋肉攣縮の経年齡的变化

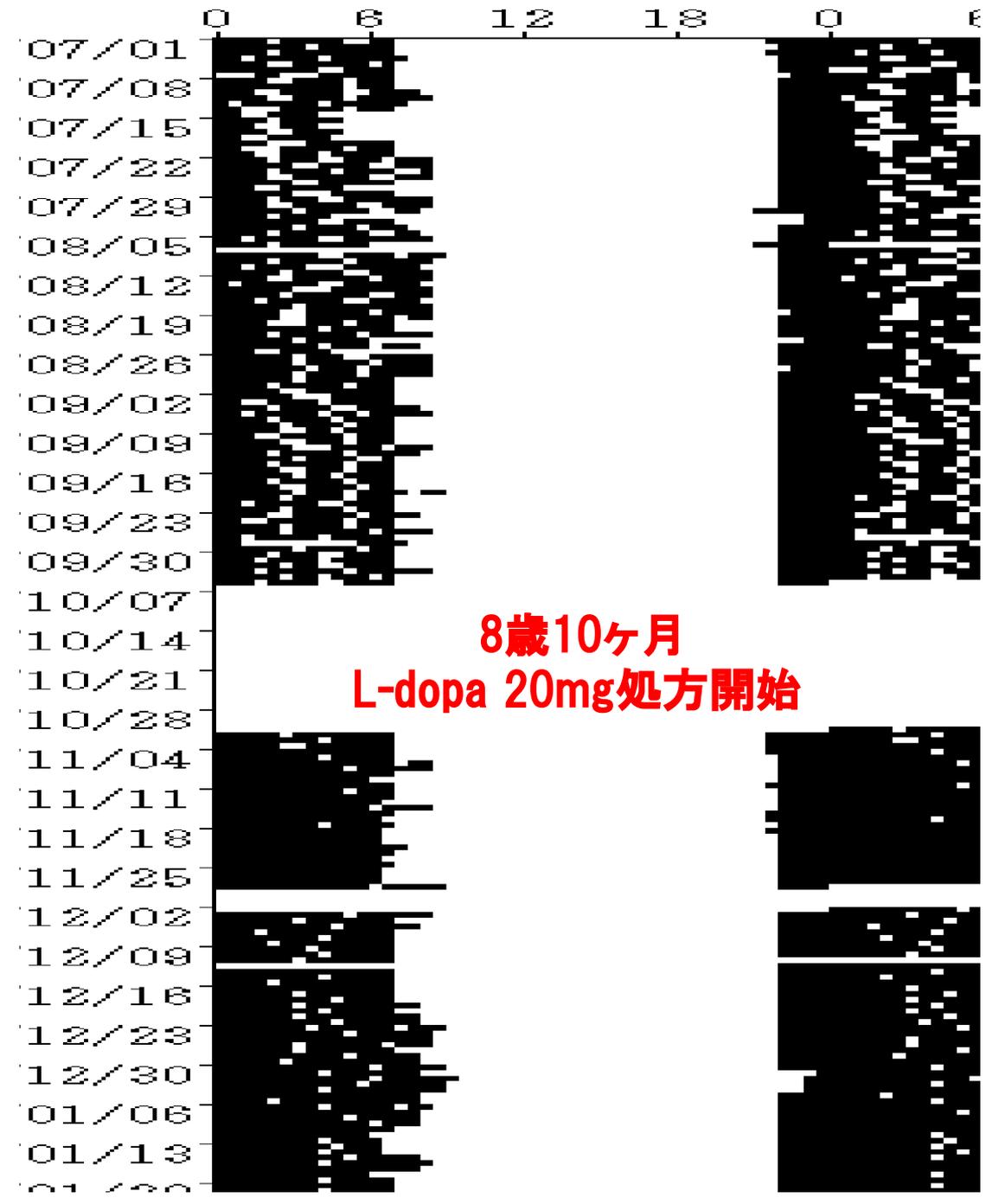
瀬川小児神経学クリニック(SNCC)の研究より DA受容体過感受性により惹起される症状

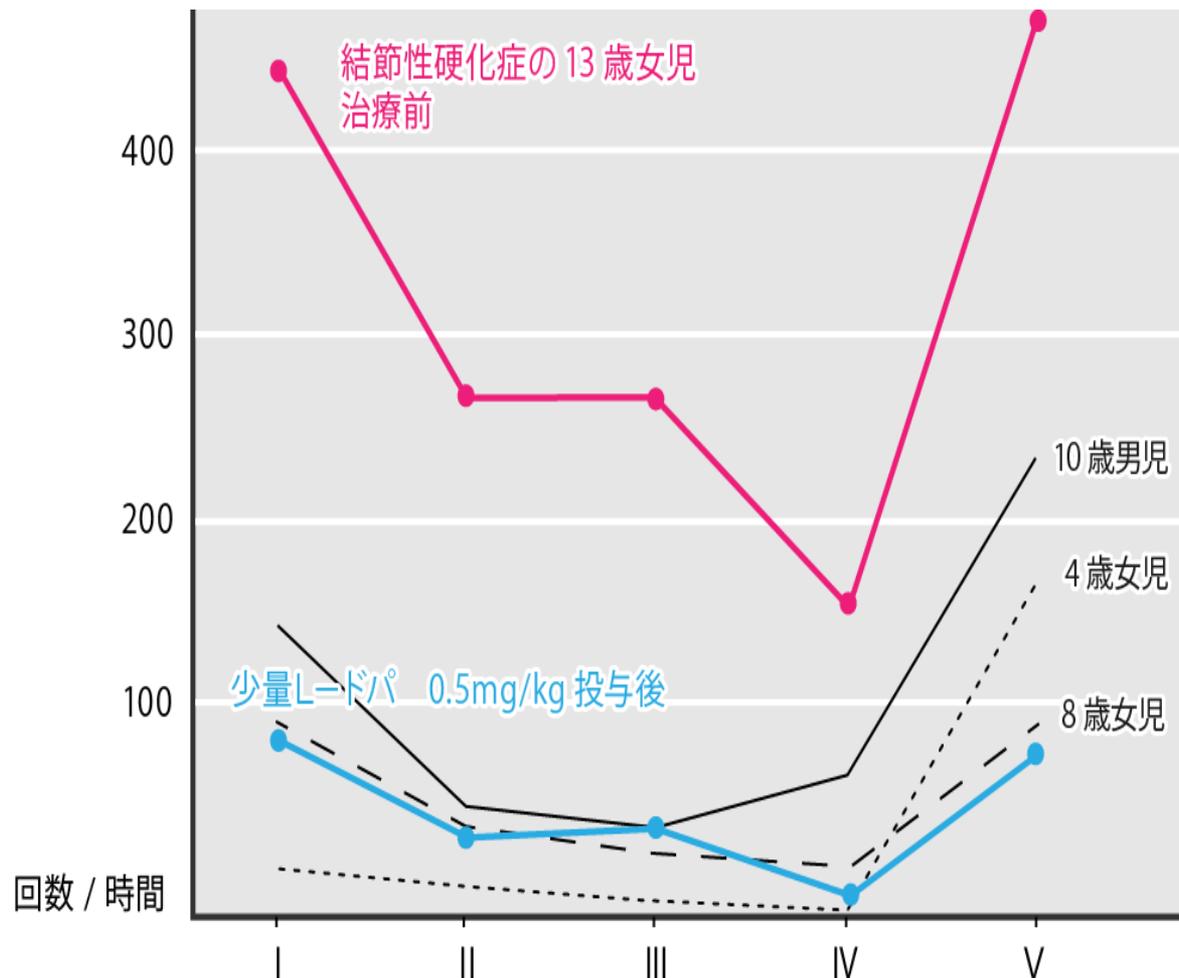
<u>睡眠症状</u>	REM期に関連した中途覚醒 体動・寝相
<u>運動症状</u>	チック 不随意運動
<u>行動症状</u>	多動 衝動性 パニック 自傷 他害 集中力低下



中途覚醒・チック・多動

SNCC症例
8歳6か月 男児
自閉性障害
↓
中途覚醒に有効





各睡眠段階の Twitch Movement 数と
ドパミン 0.5mg/kg 投与後の変化

SNCC
TS 13歳女児例

SNCC ASD152例

少量L-ドパ療法の効果

年齢 (例数)	自傷・多動等	%	睡眠	%	言語	%	意欲 活気	%
5歳未満 (45)	20	44.4	13	28.9	10	22.2	2	4.4
5-9歳 (59)	27	45.0	13	21.7	9	15.0	2	3.3
10-14歳 (31)	11	35.5	3	9.7	1	3.2	1	3.2
15歳以上 (17)	7	41.2	1	5.9				

FMS 25例
多動 29例
パニック 10例

情緒が安定 5例
笑顔が増えた 1例
大声が減った 1例

枠内は全年齢での
症状の詳細を示す

睡眠リズム・寝つき 16例
中途覚醒 11例
夜間体動↓ 3例

表出性言語 20例
単語16(3例指示理解増えた)
二語文1例・会話2例

社会性 模倣 1例 指さし 1例
他児への興味・要求 1例

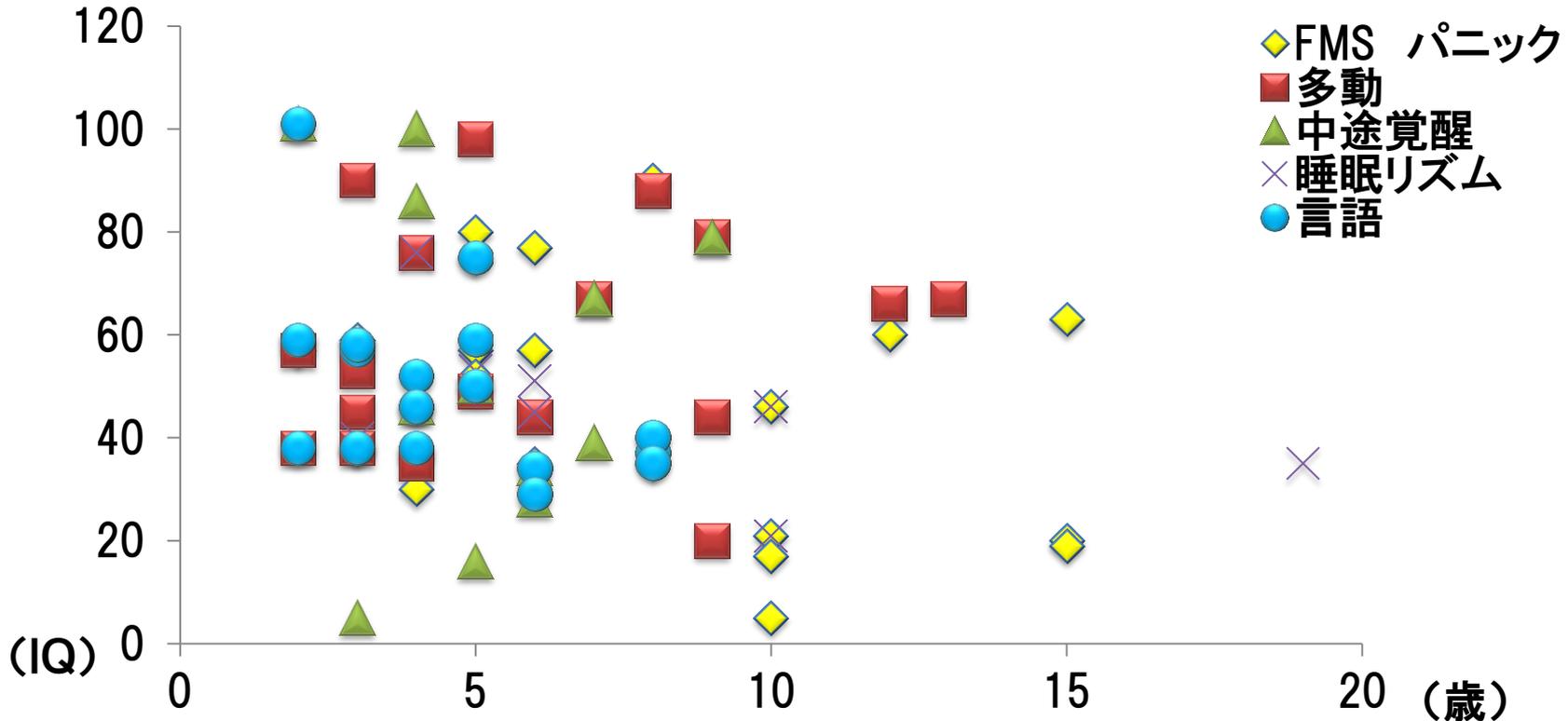
意欲あがる 2例
覚醒↑昼寝↓ 3例
集中力あがる 1例

その他
常同運動 1例
こだわり 1例

(重複症例あり)

瀬川クリニック 152例

有効性を認めた症例の改善症状と年齢・IQとの関係



- 有効例の年齢は10歳以下が多く、IQは30以上が多かった
- 多動の改善はIQが比較的高い症例に多く、FMSはIQの低い10歳以上の症例にもみられた
- 言語の変化は5歳以下、IQ40-60前後に集中していた
- 中途覚醒の改善は5歳前後が多かった

(SNCCでの治療経験より)
受容体過感受性が原因と思われる症状

- 睡眠障害 REM期に関連した中途覚醒
- 行動症状 多動 衝動性 パニック
- 運動症状 チック 不随意運動

発達が伸びる項目

社会・言語面

(言葉が出る 二語文が増える 同世代に関わる)

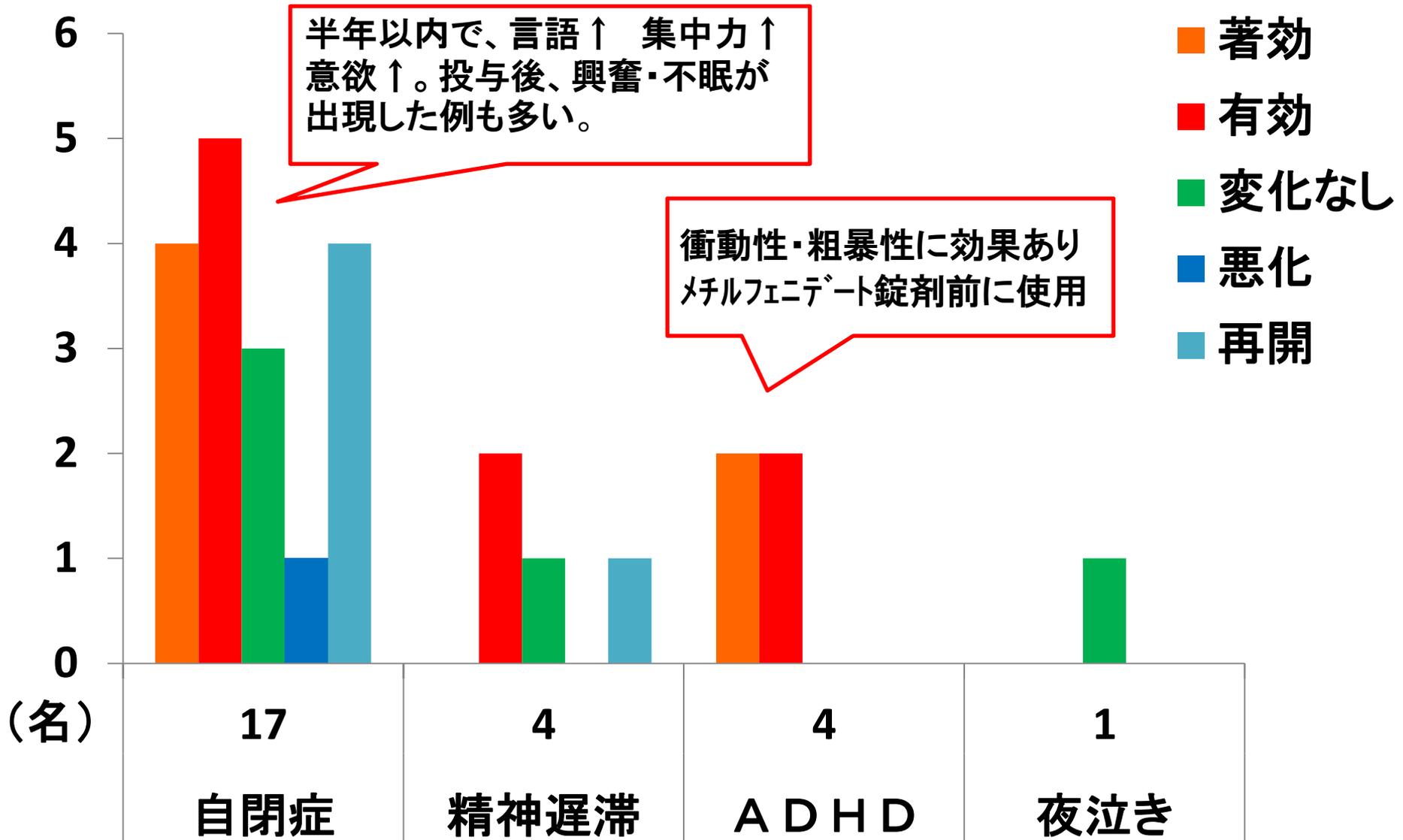
情緒面

(機嫌がよくなる 意欲が上がる 笑顔増える こだわりが減る)

認知面(指示理解増える 知能指数が上がる)

南和歌山医療センター 疾患別効果

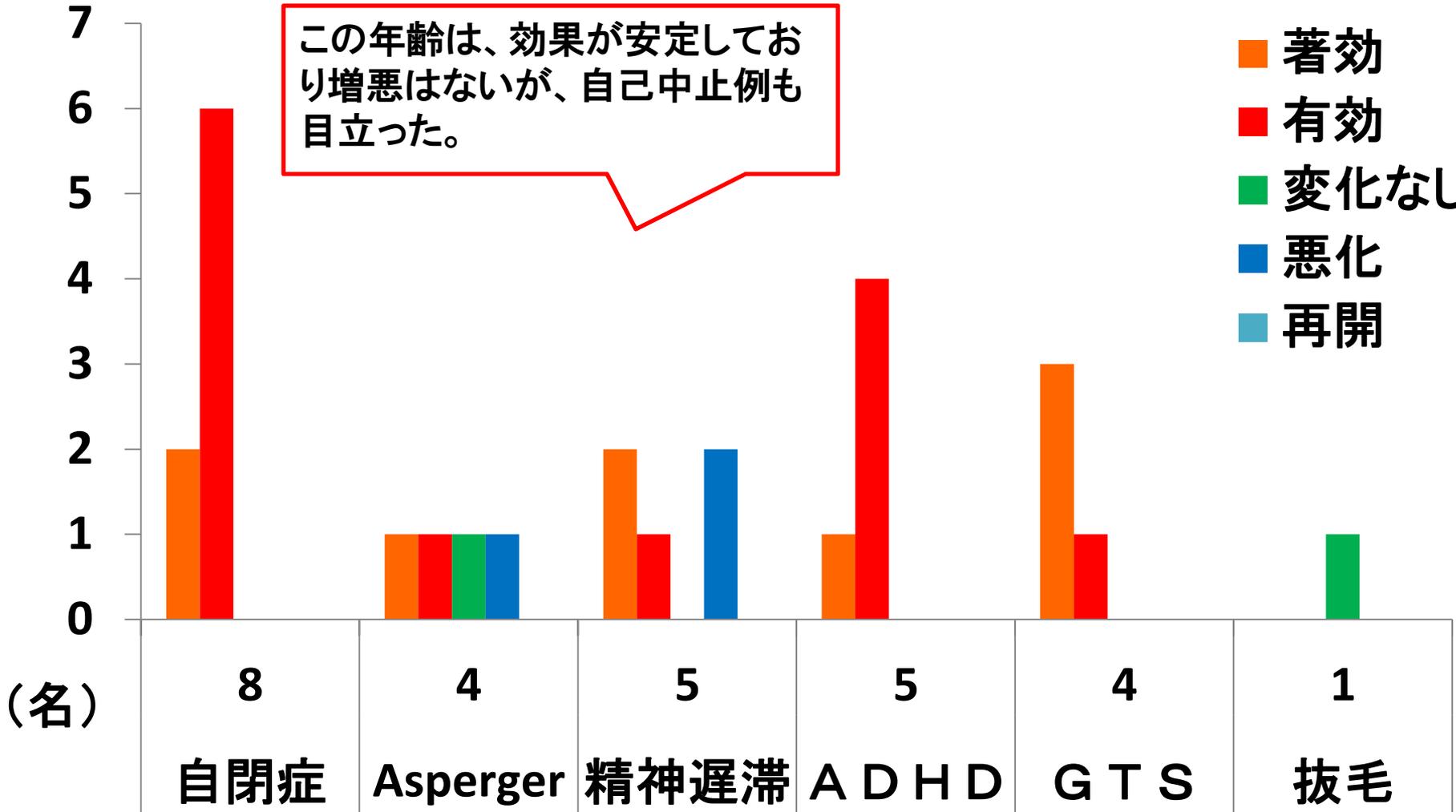
5歳未満 26名



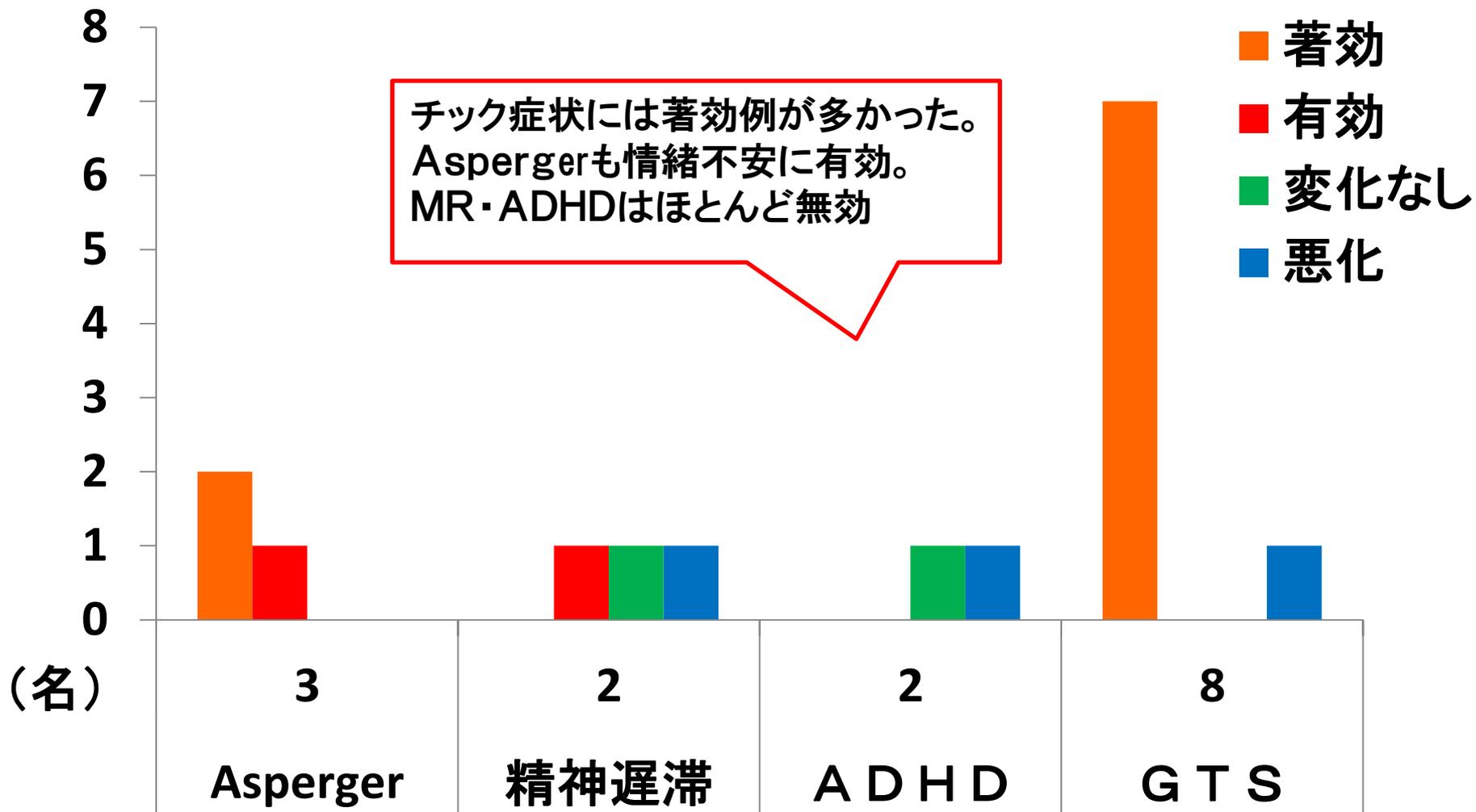
5歳～9歳 24名

この年齢は、効果が安定しており増悪はないが、自己中止例も目立った。

- 著効
- 有効
- 変化なし
- 悪化
- 再開



10歳以上 15名



PARS/自閉症行動評価法を用いた検討

1) PARS・自閉症行動評価法(小児行動異常表を改変 脳と発達30.50;1998 杉山らによる)により、少量L-ドパ療法の効果を後方視的に評価(あくまでも試験的)

2) 2014年2月に当科受診し現在少量L-ドパ療法中・もしくは過去に受けていた症例

ASD 25名 (うち4名はMR>ASD)

ADHD 7名

3) 保護者がドパストン投与1-2か月後に変化したと思われる項目を記載(その時を振り返って評価)

1.	視線が合わない
2.	他の子どもに興味がない
3.	名前を呼んでも振り向かない
4.	見せたい物を持ってくることがない
5.	指さしで興味のあるものを伝えない
6.	言葉の遅れがある
7.	会話が続かない
8.	一方通行に自分の言いたいことだけと言う
9.	友達とごっこ遊びをしない
10.	オウム返しの応答が目立つ
11.	CMなどをそのままの言葉で繰り返し言う
12.	感覚遊び(砂など物の感触や音などの感覚を楽しむ、何でも口に入れてなめる、匂いを嗅ぐなど)に没頭する
13.	道路標識やマーク、数字、文字が大好きである
14.	くるくる回るものを見るのが好きである
15.	物を横目で見たり、極度に目に近づけて見たりする
16.	玩具や瓶などを並べる遊びに没頭する
17.	つま先で歩くことがある
18.	多動で、手を離すとどこに行くかわからない
19.	食べ物でないものを食べたり呑み込んだりする
20.	抱っこされるのを嫌がる
21.	ビデオの特定場面を繰り返し見る
22.	ページめくりや紙破りなど、物を同じやり方で繰り返しいじる
23.	全身や身体の一部を、同じパターンで動かし続けることがある
24.	身体に触れられることを嫌がる
25.	同じ質問をしつこくする
26.	普段通りの状況や手順が急に変わると、混乱する
27.	生活習慣が乱れ、身辺自立ができなくなる
28.	過去の嫌なことを思い出して、不安定になる
29.	偏食が激しく、食べ物のレパートリーが極端に狭い
30.	特定の音を嫌がる
31.	痛みや熱さなどに鈍感であったり、敏感である
32.	何でもないものをひどく怖がる
33.	急に泣いたり怒ったりする
34.	頭を壁に打ちつける、手を咬むなど、自分が傷つくことをする

自閉症行動評価法

表情・視線

- 1) 表情の自然な変化が少ない
- 2) 表情が不自然
- 3) 視線の対人的接触がない
- 4) 視線が浮動的に動く

感情・気分

- 5) 感情の自然な表出が少ない
- 6) 感情の変化が不適當
- 7) 気分が不安定・易變的

関心・意欲

- 8) 特定の物や遊びや課題に固執する
- 9) 働きかけや課題への興味や関心を示さない

行動

- 10) 落ち着きがない
- 11) 動きが少ない

注意

- 12) 注意の適切な転換ができない
- 13) 集中力がない
- 14) 注意が持続しない

対人性

- 15) 他人の存在や働きかけに無頓着・無関心
- 16) 他人への接し方が特異的
- 17) 大人に対して自発的に関わろうとしない
- 18) 子どもに対して自発的に関わろうとしない

言語

- 19) 発語(発声)を独語的に使用する
- 20) 言語指示に対して無関心・無視・無理解でいる

	ASD 25名	ADHD 7名
男女比	男児 17名 女児 8名	男児 7名
年齢	2y11m～17y9m (平均 4y11m)	4y0m～6y6m (平均 5y2m)
FDQ(FIQ)	43～97 (平均 65.8)	62～109 (平均 90.7)
PARS ピーク	17～54 (平均 36)	
評価時期 開始後	3年 8名 2年 5名 1年 6名 6ヵ月以内 6名	3年 1名 1年 2名 6ヵ月以内 4名

PARS	若干改善	顕著に改善	増悪	「改善」以上	「改善」以上%
1. 視線が合わない	8	6		14	56.0
2. 他の子どもに興味がない	7	3		10	40.0
3. 名前を呼んでも振り向かない	8	6		14	56.0
4. 見せたい物を持ってくることがない	7	7		14	56.0
5. 指さして興味のあるものを伝えない	7	4		11	44.0
6. 言葉の遅れがある	11	6		17	68.0
7. 会話が続かない	9	5		14	56.0
8. 一方通行に自分の言いたいことだけを言う	8	2	1	10	40.0
9. 友達とごっこ遊びをしない	7	4		11	44.0
10. オウム返し of 応答が目立つ	9	4		13	52.0
11. CMなどをそのままの言葉で繰り返し言う	5	3		8	32.0
12. 感覚遊び(砂など物の感触や音などの感覚を楽しむ、何でも口に入れてなめる、匂いを嗅ぐなど)に没頭する	10	1		11	44.0
13. 道路標識やマーク、数字、文字が大好きである	6	3		9	36.0
14. くるくる回るものを見るのが好きである	6	2		8	32.0
15. 物を横目で見たり、極度に目に近づけて見たりする	4	1		5	20.0
16. 玩具や瓶などを並べる遊びに没頭する	8	1		9	36.0
17. つま先で歩くことがある	4	2		6	24.0
18. 多動で、手を離すとどこに行くかわからない	8	5		13	52.0
19. 食べ物でないものを食べたり呑み込んだりする	1	4		5	20.0
20. 抱っこされるのを嫌がる	3	4		7	28.0
21. ビデオの特定場面を繰り返し見る	8	0		8	32.0
22. ページめくりや紙破りなど、物を同じやり方で繰り返しやる	5	2		7	28.0
23. 全身や身体の一部を、同じパターンで動かすことがある	6	0		6	24.0
24. 身体に触れられることを嫌がる	3	4	1	7	28.0
25. 同じ質問をしつこくする	8	0		8	32.0
26. 普段通りの状況や手順が急に変わると、混乱する	7	3		10	40.0
27. 生活習慣が乱れ、身辺自立ができなくなる	4	5		9	36.0
28. 過去の嫌なことを思い出して、不安定になる	7	0		7	28.0
29. 偏食が激しく、食べ物のレパートリーが極端に狭い	7	2		9	36.0
30. 特定の音を嫌がる	3	2		5	20.0
31. 痛みや熱さなどに鈍感であったり、敏感である	6	1		7	28.0
32. 何でもないものをひどく怖がる	7	2		9	36.0
33. 急に泣いたり怒ったりする	7	3		10	40.0
34. 頭を壁に打ちつける、手を咬むなど、自分が傷つくことをする	6	2	1	8	32.0

自閉症行動評価法	若干改善	顕著に改善	増悪した	「改善」以上の%	大項目%
表情・視線	29	13			42.0
1)表情の自然な変化が少ない	6	5		44	
2)表情が不自然	8	2		40	
3)視線の対人的接触がない	7	3		40	
4)視線が浮動的に動く	8	3		44	
感情・気分	22	16			50.7
5)感情の自然な表出が少ない	7	6		52	
6)感情の変化が不適當	7	5		48	
7)気分が不安定・易变的	8	5	1	52	
関心・意欲	21	11			64.0
8)特定の物や遊びや課題に固執する	11	4		60	
9)働きかけや課題への興味や関心を示さない	10	7		68	
行動	17	8			50.0
10)落ち着きがない	11	5		64	
11)動きが少ない	6	3		36	
注意	32	8			53.3
12)注意の適切な転換ができない	9	3		48	
13)集中力がない	11	4		60	
14)注意が持続しない	12	1		52	
対人性	43	11			54.0
15)他人の存在や働きかけに無頓着・無関心	10	5		60	
16)他人への接し方が特異的	13	1		56	
17)大人に対して自発的に関わろうとしない	10	3		52	
18)子どもに対して自発的に関わろうとしない	10	2		48	
言語	17	13			60.0
19)発語(発声)を独語的に使用する	8	4		48	
20)言語指示に対して無関心・無視・無理解でいる	9	9		72	

PARSにて50%以上が「改善」以上とした項目

	%
1. 視線が合わない	56
3. 名前を呼んでも振り向かない	56
4. 見せたい物を持ってくることがない	56
6. 言葉の遅れがある	68
7. 会話が続かない	56
10. オウム返しの応答が目立つ	52
18. 多動で、手を離すとどこに行くかわからない	52

PARSにて「改善」以上が30%未満の項目

	%
15. 物を横目で見たり、極度に目に近づけて見たりする	20
17. つま先で歩くことがある	24
19. 食べ物でないものを食べたり呑み込んだりする	20
20. 抱っこされるのを嫌がる	28
22. ページめくりや紙破りなど、物を同じやり方で繰り返しいじる	28
23. 全身や身体の一部を、同じパターンで動かし続けることがある	24
24. 身体に触れられることを嫌がる	28
28. 過去の嫌なことを思い出して、不安定になる	28
30. 特定の音を嫌がる	20
31. 痛みや熱さなどに鈍感であったり、敏感である	28

多く「改善」と評価した例と少ない例の比較

	PARS 50%以上	50%未満
男女比	男児 6名 女児 5名	男児11名 女児 3名
PARSピーク平均	33.2(±5.3)	39.2(±14.6)
	25~44	17~54
PARS2回目	16.2(±6.0)	19.8(±5.0)
開始年齢	3.6歳	5.9歳
	(2y10m~5y0m)	(2y11m~17y9m)
開始時IQ	67.3	64.7
開始後評価年齢	1.75年	2.3年

少量L-ドパ療法により IQが上昇したと考察された症例

	開始前		開始後	
ADHD	4y	<u>CA 49</u> LS 62	6y	<u>CA 79</u> LS 91 FDQ 86
MR	4y	<u>CA 72 LS 68 FDQ 70</u>	6y	<u>VIQ 92 PIQ 99 FIQ 93</u>
ASD	8y	<u>VIQ 58</u> PIQ 68 FIQ 57	8y6m	<u>VIQ 76</u> PIQ 78 FIQ 70
MR	6y	<u>CA 55</u> LS 71 FDQ 64	8y6m	<u>VIQ 80</u> PIQ 67 FIQ 73
ASD	3y	CA 77 <u>LS 54</u> FDQ 66	7y	CA 85 <u>LS 77</u> FDQ 81

副作用あり 4名の詳細

便秘

ASD+MR 2歳 内服すぐに便器

頭痛

ADHD 5歳 内服して1か月半、頭痛が出現しすぐに中止。

DA過敏症状(中途覚醒・興奮・奇声など)

①ASD 5歳 (体重20kg)

内服して2年半後、急に中途覚醒が出現、ドパストン中止改善。
行動に有効なため、朝5mgで継続するも夜興奮するので減量。
朝3.5mgが今は至適量。

②ASD+MR 5歳

3歳開始するも興奮症状あり1か月で中止。

6歳 自傷、中途覚醒あり、ドパストン4mg(体重16kg)

興奮し朝1回1mgに減量、1週間後興奮中止。

中止後に、内服前の自傷・癩癢・中途覚醒が改善、機嫌よくなる

考察(1) 変化した項目について

- PARSでは、言葉・会話・視線が合う、社会性に関する項目が高く、感覚過敏・自己刺激・こだわりに関する項目は低かった。
- 自閉症行動評価法にて、言語・関心・意欲・落ち着き・集中に関する項目であった。一方、表情・視線に関する項目は比較的低かった。
- 少量L-ドーパ療法では、前頭葉ドーパミン神経と関連する言語・社会性・意欲関心を伸ばす可能性が示唆された。一方で、過敏や自己刺激などセロトニン神経系に関連する項目は低かった。
- 今回の調査は、あくまでも傾向をみるための「後方視的」調査で前方視研究が今後必要。

考察(2)有効・無効例の差について

ASD

- DQ65前後、3歳前後の幼児例に効果あり
- PARSはピークが30前後(高い⇒重度、低い⇒ASDの傾向が低い)
- 学童以降、重度MR、基礎疾患がある例は難しい

ADHD

- 顕著な有効性には乏しいが、ひどい多動・乱暴・興奮状態は徐々に軽快する。
- 緩徐な経過ではあるが、認知面・集中力・言語面も軽快する例もある。

病態についての考察

- 言語や社会性・意欲の改善は、前頭葉に投射するドパミン神経活性が改善されたと考える。
- 知能指数が上昇した症例は、意欲の改善が顕著で前頭葉のみでなく広範囲の高次脳機能が改善した可能性がある(抗うつ剤的な作用)
- 初期に効果があるが、内服中効果消失・症状増悪する例がある。そもそも効果がない場合もあるが、発達に伴うドパミン神経の時々刻々の変化と、それに伴う受容体過感受性の変化の可能性もある
- 受容体過感受性ではなく、低下そのものによって症状が発現している可能性もあり、少量L-ドパで増加させている可能性もある

当院で少量L-ドーパ療法の説明

- 今、考察される自閉症の病態について自分の考えを説明（セロトニン神経低下、ドーパミン神経低下による受容体過感受性の存在を考察している）
- 睡眠覚醒リズムの是正・様々なリハビリテーションがあるが、薬物療法として当院では少量L-ドーパ療法使用
- 薬剤としては非常に弱く「サプリメント」的な役割。効果は30%程度でゆっくり改善する。副作用は少なく「言葉・社会性が増える可能性がある」唯一に等しい薬剤。数か月は継続していただく。
- 内服してから1-2週間後に一過性に興奮することがあるが、その時には中止し病院に連絡を。
- 「リハビリや養育者の愛情が発達に最も必要な栄養、少量L-ドーパ療法はそれを少し手伝うと考えてください」

処方に至るまでの診療の実際

- 患者との信頼関係がもっとも重要であるため、初診で処方しない。
- 睡眠覚醒リズム・昼間の活動を上げる。各リハビリは積極的に開始してもらう
- 少なくとも数か月は睡眠表を記載して頂く。保護者の生活パターンや接し方・問題点なども理解できる
- 環境整備にても多動など改善しない、言葉が出ない場合、インフォームドコンセント後に開始する。
- 最初は、0.3mg/kg/日から開始、2週間後副作用がなければ 0.5mg/kgに増量

適応について

- 2歳半以降の発達障害児 (ASD/ADHD/MR)
- 生活環境が整っている例が望ましい
- 重度MR症例は変化は乏しいが、何らかの変化がある可能性はある

少量L-ドパ処方の利点

- 薬価が安い (1g = 65.6円)
- 飲みやすい、乳糖が入っているので甘い
- 何に混ぜても問題ない (お茶・味噌汁・ご飯など)
- 幼児・小児に安全 (0.3mg/kgが良いのではないか)

副作用

- 一過性に過敏症状が出現するが速やかに改善
- 長期（当科では最長3年、瀬川クリニックでは31年）内服しても内科的副作用はなく安全
- 最年少は2歳10ヵ月、特に問題はなかった
- 同量内服中でも症状が増悪（発達による変化）、効果がわからなくなる、副作用がでることがある（DA過剰？）。明らかに内服で症状増悪する場合は中止すべき。

お願い

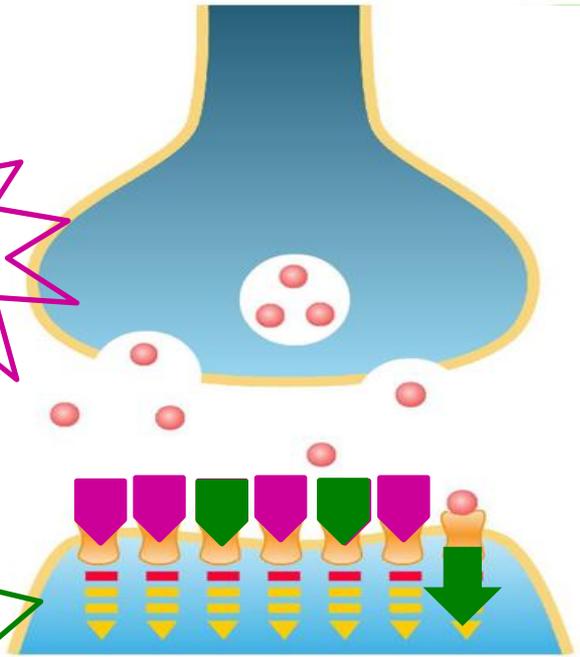
- 倫理委員会の承認
同意書を必ずお願いいたします

さらなる考察

- ASDやADHDに見られる症状(奇声、パニック、中途覚醒など)は、健常児でもみられる。発達過程においては、健常児も多かれ少なかれ受容体過感受性が存在するが、外的刺激(養育環境・学習)よりドパミンを増加させ自然に軽快しているのではないか。発達の過程で、それを繰り返しているのではないか。
- 発達障害児は、種々の原因でドパミン神経低下が存在することから、受容体過感受性は起こりやすく、しかも自力で回復することが出来ない。その結果、強い適切な外的刺激(リハビリ)・養育者の関わり・薬物療法が必要となる。
- 発達障害の薬物治療は、DA(のみではなく5HT・NA dも)受容体の調整が中心。その手段として、agonistか、antagonist を選択するかは、患者の状態や養育環境により決定すべきと考える

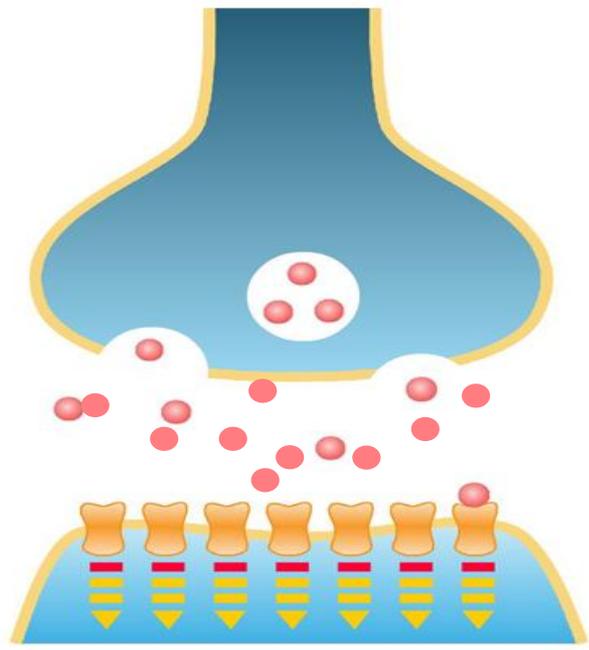
DA遮断薬

DA部分刺激薬



リハビリテーション
昼間の活動
養育者のかかわり

DA刺激剤



5HT・NA・Ach
も考慮しなければならない！
その他数多ある神経伝達物質にも考慮が必要。