

多動に対する刺激剤の有効性に関する研究

東京大学医学部

太田 昌孝 渡辺 義文
本多 裕

学齢に達した児童において、多動（を示す児童）の出現頻度は高く、かつこれらの児童においては、多動以外に学習障害、衝動性、爆発性によって示される情緒の障害など、重大な問題を同時にかかえている場合が極めて多い。¹⁾ その対策は小学校教育の場で緊急に解決が要請されている課題のひとつである。また、その予後についても、衝動性のコントロールのまずさ、注意力、集中力に関連した問題等が持続する場合が多いために、必ずしも佳良とはいえず、長期にわたる治療がしばしば必要となっている。多動児の治療については、治療教育、行動療法などとともに薬物療法が大きな柱のひとつになっており、外国では薬物療法に関する臨床研究が数多く集積されている。

中枢刺激剤の臨床研究

多動児に適用されている薬物としては、中枢刺激剤以外に、三環系抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン薬と多種にわたっているが、臨床研究が最もさかんに行なわれ、治療薬剤として頻用されているという点で、中枢刺激剤は他にぬきでている。1937年Bradleyが脳炎後遺症の多動児に対するd・l-amphetamineの有効性を報告して以来、amphetamine, methylphenidateという中枢刺激剤については数多くの臨床研究が集積され、その有効性と安全性が確認されている。ちなみにmethylphenidateは、現在アメリカにおいては多動児における第一選択薬剤としての位置を獲得している。

現在までの中枢刺激剤に関する臨床研究を概括すると、その効果については、学校場面、家庭場面各々における教師、両親による行動評価、WISCを主とする知能テスト、WRAT (wide range achievement test) を主とするachievement test, reaction time・continuous performance test を主とする注意の持続性・集中力に関するテスト、行動レベルの客観的測定などを指標として用いているが、およそ次のような結果となっている。すなわち、行動評価については、主に多動についての改善が大半の研究に共通して認められている。知能テストにおける改善の有無は相半ばし、subtestの中で、注意に関するものに改善が認められるという注目すべき結果も散見されているが、いまだ一定の見解に達していない。achievement testでは、改善を示唆する少数の報告もあるが、大半は否定的な結果となっている。また、reaction time・continuous performance testについては、大半において改善が認められ、その集中力・注意の持続への効果が強調されている。行動レベルの客観的測定では、多くの研究において行動レベルの低下、すなわち多動の改善が報告されているが、結果のばらつきも多く、その要因として、測定対象となる動き、測定法、測定環境による変動が強調されている。

以上より、中枢刺激剤の作用機序として、現在、多動の軽減というよりは、注意の持続・集中力の増強がより本質的なものと考えられている。改善率を通覧すると、効果判定の指標に差異はあるものの、すべての報告にお

表 1 Drug Response Rates by Drug Type

Author(s)	No. of Subjects	Judge	Percentage Improved	Percentage Unchanged or Worsened
<u>Amphetamines</u>				
Bradley, 1937-38	30	Hospital Staff	76	24
Bradley, 1950	275	Hospital Staff	73	27
Bradley & Bowen, 1941	100	Hospital Staff	79	21
Comly, 1971	40	Teacher	78	22
Connors, 1972a	81	Clinician	96	4
Connors et. al., 1967	37	Teacher	81	19
Connors et. al., 1972	27	Clinician	96.3	3.7
	22	Teacher	77.3	22.7
Epstein et. al., 1968	10	Parent	70	30
	10	Clinician	70	30
Knopp et. al., 1973	22	Clinician	64	36
	22	Parent	67	33
Rapoport et. al., 1971	16	Teacher	69	31
Steinberg et. al., 1971	46	Teacher	79	21
Weiss et. al., 1968	26	Parent	85	15
Winsberg et. al., 1972	32	Parent	44	56
Winsberg et. al., 1974	18	Teacher	78	22
<u>Zrull et. al., 1963</u>	<u>91</u>	<u>Clinician</u>	<u>57</u>	<u>43</u>
Total: 15 studies	915	18 Judges	74 (Mean)	26 (Mean)
<u>Methylphenidate</u>				
Comly, 1971	134	Parent	88	22
Hoffman et. al., 1974	34	Physician	84	16
	34	Parent	77	23
Knights and Hinton, 1969	40	Teacher	88	12
	40	Parent	73	27
Knobel, 1962	150	Clinician	90	10
Lytton & Knobel, 1959	20	Clinician	75	25

いて70%を越える値が得られており、平均はほぼ75%に及んでいる。²⁾ (表-1)

副作用としては、不眠、食思不振、腹痛、いらつきなどが一時的に出現するが、服用量を減じることにより消失するものであり、ただ、長期服薬による身長、体重の発育抑制が現在問題となっている。

pemoline についての臨床研究

1975年アメリカにおいて、多動児を対象として市販された中枢刺激剤の一種であるPem-

oline については、外国でも臨床研究は数少なく、日本においては、いまだ臨床研究が行われていない。placebo control, double blind による methylphenidate, amphetamine との比較研究によると、pemoline は、両薬剤とほぼ同様かつ同程度の有効性が確認されている。^{3) 4) 5)} また、副作用は、不眠、食思不振が主で、他の中枢刺激剤に比べてやや軽度であること、血中濃度の半減期が8~12時間と長く、朝1回の服薬ですむという臨床上の有用性を示唆する特徴が報告されている。

さらに、効果発現時期が他の中枢刺激剤に比べて遅く、断薬後の効果持続が見られる、という興味ある特徴も報告されている。⁶⁾ pemoline の1日平均服用量はおよそ60~80mgであり、methylphenidateのほぼ倍量に相当し、最大量は約110mgとなっている。

薬物血中濃度と効果の関連

薬物の血中濃度測定は、有効濃度範囲および副作用出現範囲の決定、反応群・無反応群の識別による治療方針の決定、病態生化学的仮説への寄与とその意義は大きく、近來臨床薬理学的研究の注目される課題のひとつとなっている。最近、種々の薬物の血中濃度測定がさかんに行なわれており、抗てんかん薬など、日常臨床に血中濃度測定がとり入れられるものも出て来つつある。

しかし、多動児の薬物療法においては、最近になってわずかにBrownらが⁷⁾amphetamineを用いてsingle dose studyを行ない、薬物動態と多動を標的の症状とする臨床効果との関連について、行動評価表を用い検討している。そこには、多動に対する臨床効果は、薬物血中濃度が最大に達するまでの服薬後1~4時間の吸収相においてのみ発現するという興味ある知見が報告されているが、この分野の研究は、いまだ端緒についたにすぎない状態である。

pemolineの薬物動態については、子どもの場合、服薬後3~4時間で血中濃度は最大となり、半減期は8~12時間と長く、24時間以内に約48%が尿中に排泄されるとの報告がある。また、連続服用では、2~3日で血中濃度は定常状態に達し、以上のことは、健常成人のデータとほぼ類似している。本多らは、⁸⁾10年以上にわたる臨床研究の中で、ナルコレプシーのねむ気や気力の低下にpemolineが有効であり、副作用が比較的少ないことを述べているが、血中濃度に関して、服薬量との間に直線的な比例関係があると同時に、唾液中濃度との間にも高い相関性があること

を見出し、唾液中濃度で十分代用可能であることを確認している。この唾液中濃度を用いることについての研究報告は外国でもなされている。⁹⁾児童を対象とした研究の場合、特に採血を避け唾液採取のみですませられることは、実地上きわめて有利なことであり、その観点からも、pemolineは臨床研究上有利な側面をもっているといえる。

研究目的

以上より、多動児に関する臨床研究の数少ない日本において、中枢刺激剤の有効性、安全性を検討することは临床上重要なことであり、さらに臨床知見の少ないpemolineについては、その临床上の有用性から見ても、有効性・安全性に検討を加えることは意義深いことと思われる。また、臨床研究を薬物の血中濃度との関連で行なうことは、この分野における研究が端緒についたばかりという現状では、極めて意味のあることと考えられる。

そこで私達は、pemolineの多動児における認知面、行動面への効果を血中濃度と関連させて検討すること、pemolineの有効濃度範囲および副作用出現範囲を検討すること、single dose studyによって薬物動態と臨床効果の推移を検討することなどを目的とした臨床研究を計画している。

研究方法および対象

診断はその客観性を保つため、1980年アメリカ精神医学会より出されたDSM-III¹⁰⁾(Diagnostic and statistical manual of mental disorders 3rd ed)のattention deficit disorder with hyperactivityの診断基準にとることとした。^(表-2)さらに、IQは80以上の小学校中~高学年という限定を設けた。また、neurological hard signおよび明らかでないかん発作のある者は除外することにした。研究に用いる指標として、行動面については、Connersによる教師・親用の行動評価表¹¹⁾を参考にして、日本においても適用できるよう

表 2

Diagnostic criteria for Attention Deficit Disorder with
Hyperactivity

The child displays, for his or her mental and chronological age, signs of developmentally inappropriate inattention, impulsivity, and hyperactivity. The signs must be reported by adults in the child's environment, such as parents and teachers. Because the symptoms are typically variable, they may not be observed directly by the clinician. When the reports of teachers and parents conflict, primary consideration should be given to the teacher reports because of greater familiarity with age-appropriate norms. Symptoms typically worsen in situations that require self-application, as in the classroom. Signs of the disorder may be absent when the child is in a new or a one-to-one situation.

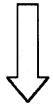
The number of symptoms specified is for children between the ages of eight and ten, the peak age range for referral. In younger children, more severe forms of the symptoms and a greater number of symptoms are usually present. The opposite is true of older children.

- A. Inattention. At least three of the following:
 - (1) often fails to finish things he or she starts
 - (2) often doesn't seem to listen
 - (3) easily distracted
 - (4) has difficulty concentrating on schoolwork or other tasks requiring sustained attention
 - (5) has difficulty sticking to a play activity
- B. Impulsively. At least three of the following:
 - (1) often acts before thinking
 - (2) shifts excessively from one activity to another
 - (3) has difficulty organizing work (this not being due to cognitive impairment)
 - (4) needs a lot of supervision
 - (5) frequently calls out in class
 - (6) has difficulty awaiting turn in games or group situation
- C. Hyperactivity. At least two of the following:
 - (1) runs about or climbs on things excessively
 - (2) has difficulty sitting still or fidgets excessively
 - (3) has difficulty staying seated
 - (4) moves about excessively during sleep
 - (5) is always "on the go" or acts as if "driven by a motor"
- D. Onset before the age of seven.
- E. Duration of at least six months.
- F. Not due to Schizophrenia, Affective Disorder, or Severe or Profound Mental Retardation.

変形を試みている。また認知面については、Continuous performance test, porteus mazeを参考に、注意に関する測定法を検討するとともに、実施する心理テストについても、これまでの中枢刺激剤を用いた臨床研究のデータを参考に検討している。

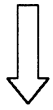
参考文献

- 1) 太田昌孝「小児の精神医学」In; 森温理, 野口拓郎, eds,「現代の精神科臨床」東京; 金剛出版, 1980; 157-190
- 2) Barkley R.A.A review of stimulant drug research with hyperactive children. In: Chess S. and Thomas A. Annual-progress in child psychiatry and child development 1978. Brunner/Mazel, 1978: 345-381.
- 3) Conners C. K., Taylor E., Meo G. et al. Magnesium pemoline and dextroamphetamine: A controlled study in children with minimal brain dysfunction. *Psychopharmacologia (Berl)* 26: 321-336, 1972.
- 4) Dykman R. A. et al. a double blind clinical study of pemoline in MBD: comments on the psychological test result. pp. 125-129 in Conners. C. K. ed. clinical use of stimulant drugs in children. Excerpta Medica, Amsterdam, 1974.
- 5) Page, J. G., et al. a multi-clinical trial of pemoline in childhood hyperkinesis pp. 98-123. in. Conners C. K. ed clinical use of stimulant drugs in children. Excerpta Medica, Amsterdam, 1974.
- 6) C. Keith Conners, PhD, Eric Taylor, MD. pemoline, methylphenidate, and placebo in children with minimal brain dysfunction. *Arch. Gen. Psychiatry* 37: 922-930, 1980.
- 7) Brown G. L., Hunt R. D., Ebert M. E. et al. Plasma level of d-amphetamine in hyperactive children Serial behavior and motor response. *Psychopharmacology* 62: 133-140, 1979.
- 8) Honda, Y., Nishihara, K., Kohoda, Y., Saitoh, Y. Plasma and saliva concentration of pemoline in narcoleptic patients *Folia psychiatricae et neurologica Japonica*. 34: 188-189, 1980.
- 9) N. P. E. Vermeuler, M. W. E. Teunissen and D. D. Breimer Assay of pemoline in human plasma, saliva, and urine by capillary gas chromatography with nitrogenselective detectione *J. of chroasetogrephy* 157: 133-140, 1978.
- 10) American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Third edition (DSM-III), 1980.
- 11) Conners, K. Rating Scales for use in Drug Studies with Children. *Psychopharmacology Bulletin* 9: 24-84, 1973.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

以上より,多動児に関する臨床研究の数少ない日本において,中枢刺激剤の有効性,安全性を検討することは临床上重要なことであり,さらに臨床知見の少ない pemoline については,その临床上の有用性から見ても,有効性・安全性に検討を加えることは意義深いことと思われる。また,臨床研究を薬物の血中濃度との関連で行なうことは,この分野における研究が端緒についたばかりという現状では,極めて意味のあることと考えられる。

そこで私達は,pemoline の多動児における認知面行動面への効果を血中濃度と関連させて検討すること,Pemoline の有効濃度範囲および副作用出現範囲を検討すること,single dose study によって薬物動態と臨床効果の推移を検討することなどを目的とした臨床研究を計画している。