

多動に対する刺激剤の有効性に関する研究

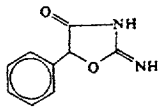
東京大学医学部

渡辺義文 齊藤正彦
太田昌孝 清水康夫
本多 裕

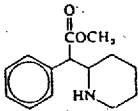
〔研究目的〕

多動児に対する薬物療法において中枢刺激剤が中心的位置を占めており、methylphenidate, amphetamine が頻用されてきた。最近登場した、従来の中枢刺激剤とは構造を異にする pemoline (図1)は、臨床効果は従来

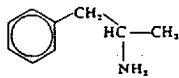
図1.



Pemoline



Methylphenidate



Amphetamine

の中枢刺激剤とほぼ同様、且つ同程度でありながら、^{1), 2), 3), 4)}嗜癖をつくりにくい、^{5), 6)}交感神経刺激作用が殆ど無い、半減期が長く朝1回の服用で済むなどの臨床的有用性から注目を集めている。pemolineの臨床知見も次第に集積され、その有効性と安全性が確立されつつある。しかし、pemolineを用いた臨床研究は日本では全く行なわれておらず、又薬物の体液中濃度をとりいれた臨床研究は諸外国においても極めて少ない。⁷⁾

そこで私達はpemolineを用い、その唾液中濃度をとりいれた臨床研究を以下の目的を持って行なった。

〔長期投与試験の目的〕

- pemoline の有効性と安全性の検討
- 日本人児童における pemoline 服用量の検討
- 唾液中 pemoline 濃度における、有効範囲と副作用出現範囲の検討

〔1回投与試験の目的〕

- 唾液中 pemoline 濃度推移と臨床効果との関連の検討

〔以上の2試験を通して〕

- 反応群、無反応群の鑑別

尚、今回は症例数が少なくデータ不十分の観は否めず、今後の研究の予備的研究という位置づけで報告する。

〔対象〕

対象はDSM-III⁸⁾の「多動を伴う注意欠陥障害」の診断基準⁹⁾にのっとり、WISC-R IQが80以上、且つ小学校中～高学年という条件に、明らかでないかん発作や neurological hard signs を示す児童は除外するという制限を加え、東大病院精神神経科通院児童の中から選択した。

表1に示したように、対象児5名全例に注意散漫、落ちつきが無い、衝動的、短気、不器用と主症状は共通している。「乳幼児期までの異常」では、SFD、仮死分娩、分娩遅延など全例に周産期の異常が認められ、5例中4例が発作性異常脳波を示し、14歳の症例3を除く4例に neurological soft signs が顕著に認められた。

長期投与試験は症例1～3の3例に、1回投与試験は全例に行なった。

表 1. 対 象 リ ス ト

	sex	age	WISC-R IQ	主症状	乳幼児期までの異常	小児期の既往	EEG	neurological soft signs	遺伝負因
1. S. A.	M	9	121	落ちつきがない 注意散漫 不器用	母体発熱 分娩せん延 かん子分娩 斜けい 大泉門閉鎖2歳	4歳半、 大発作	epileptic abnormal	++	母の次兄 小児期 ひきつけ
2. K. S.	M	10	100	落ちつきがない 注意散漫 不器用 衝動的		2歳までオムツ 高熱多し	epileptic abnormal	++	-
3. M. T.	F	14	77	落ちつきがない 注意散漫 不器用 短気、乱暴	微弱陣痛 早期破水 仮死分娩 始歩、 初語の遅れ	熱性痙攣 3回	epileptic & continuous abnormal	-	父、弟 epilepsy
4. K. T.	M	8	79	落ちつきがない 注意散漫 不器用 やや衝動的	微弱陣痛 早期破水 帝王切開	-		++	-
5. F. N.	M	11	100	落ちつきがない 注意散漫 不器用 やや衝動的	言語の遅れ 前置胎盤 胎盤はく離 SFD(1900) 2カ月保育器	-	epileptic & continuous abnormal	++	-

表 2. 行 動 評 価 項 目

Conners ASQ (Abbreviated Symptom Questionnaire)

観 察 事 項	全くない	少しある	かなりある	非常にある
1. 落ちつきがない、必要以上に動く				
2. 興奮しやすい、衝動的				
3. 他の子どもにちょっかいをだす				
4. やり始めた事が最後までできない				
5. いつもそわそわしている				
6. 注意散漫、気が散りやすい				
7. 欲求がおきると待てない すぐ欲求不満になる				
8. 泣き虫				
9. 気分のムラが大きい				
10. 突然かんしゃくをおこす、暴発的 で予期できない行動をする				

〔方 法〕

多動児の示す多彩な症状への効果測定方法として以下の方法を用いた。

1. 情緒・行動面：Connersの親用及び教師用質問表¹⁰⁾を翻訳して用いた。1回投与と試験での行動評価はConnersの縮約版質問表¹⁰⁾

(表2)を用い、重みづけをして評価点を算出した。縮約版の10項目は親用及び教師用質問表にも含まれており、長期投与試験の際の評価点もこの10項目を用い同様に算出した。

2. 注意面：注意の持続力を測定するcontinuous performance test^{11),12)}(以下CPT

と略す)を用いた。スペードとクラブの2から10まで、18種類のトランプを呈示時間500 msec、刺激間隔1300 msecでランダムに240枚(約8分間)眼前約1.5mのスクリーンに縦42cm、横30cmの大きさで写す。その中で、数も記号も同じトランプが2枚連続して写ったら(正刺激)手許のブザーを押すように教示した。240枚のトランプ中、正刺激30組60枚、数は同じだが記号の異なる2枚のトランプ(ワナ刺激)30組60枚をランダムに組み入れた。慣れを防ぐ意味で、パターンを2種類用意し交互に用いた。

3. 認知面: WISC-R, Bender Gestalt Test, Frostig Testを用いた。

(長期投与スケジュール)(表3)

期間は通学中の8週間とし、服薬開始前と服薬終了直前に表3左欄の項目を行なった。2週間ごとに外来受診させ、CPTを行なうと同時に病状や副作用などをチェックし、親

と教師に行動評価を行なってもらった。服用量は1日量20mgから始め、最大1日量を70mgとし、十分な効果が認められるか、副作用の増量不可能と医師が判断するまで毎週10mgずつ増量した。唾液は朝服薬直前に3~4ml隔日採取した。

(1回投与スケジュール)(表4)

第1日は午前9時半に pemoline(三和化学研究所製 Betanamin)25mg錠と同型の偽薬(三和化学研究所製)を服用させ、服薬1時間後より午後4時半を除き1時間ごとにCPTと行動評価を行なった。第2日も同条件で pemoline(三和化学研究所製 Betanamin)25mg錠を服用させ、CPTと行動評価に加わえ唾液採取を行なった。唾液中濃度と血中濃度の関係¹³⁾をチェックするため、約2回採血も行なった。

唾液中 pemoline 濃度は東大病院薬剤部で、西原・幸田の方法により高速液体クロマトグラフを用いて測定した。

表 3. 長期投与スケジュール

	0	第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週	第7週	第8週
外来受診	*		*		*		*		*
行動評価(親)	*		*		*		*		*
行動評価(教師)	*		*		*		*		*
CPT	*		*		*		*		*
WISC-R	*								*
Bender Gestalt Test	*								*
Frostig Test	*								*
EEG	*								*
血液生化学	*				*				*
Neurological Soft Signs	*								*
副作用チェック			*		*		*		*
唾液採取	隔日採取								

CPT: Continuous Performance Test

表 4. 1 回投与スケジュール

第1日														
CPT		*	*	*	*	*	*		*					
行動評価		*	*	*	*	*	*		*					
Placebo														
	9:30	10:00	10:30	11:30	0:30	1:30	2:30	3:30	4:30	5:30	7:30	9:30	8:30	
	am	am	am	am	pm	pm	pm	pm	pm	pm	pm	pm	am	
pemoline														
第2日														
25mg														
CPT		*	*	*	*	*	*		*					
行動評価		*	*	*	*	*	*		*					
唾液採取		*	*	*	*	*	*		*	*	*	*		

CPT: Continuous Performance Test

〔結果〕

(長期投与試験) (図2)

症例2, 3, では第2週より教師による行動評価, CPTともに改善が見られてきており, その変化はほぼ平行している。症例3, では親による行動評価の変化も, 教師による行動評価及びCPTの変化と平行している。症例1では第2週よりCPTにおいて著明な改善が見られ, 教師による行動評価も第2週より徐々にではあるが改善傾向が認められる。又, 親による行動評価も第8週では多少の改善が見られる。

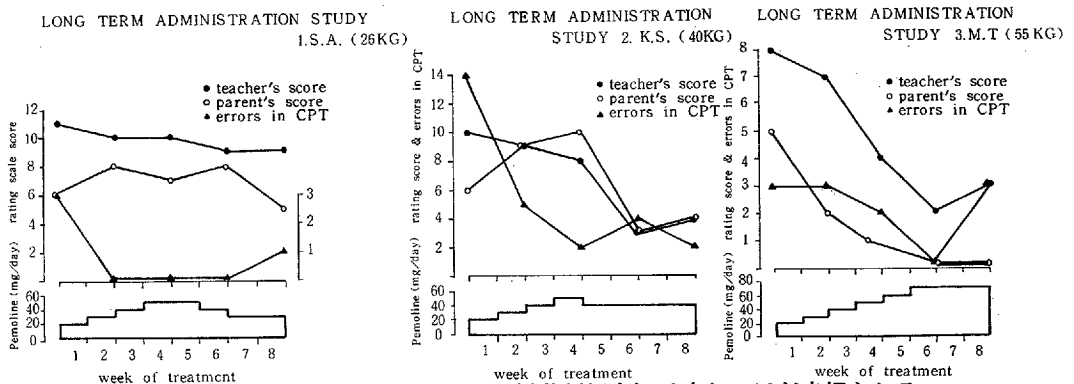
症例1, 2, では1日服用量50mgで攻撃

的態度・いらつきという副作用が出現したが, 減量によりすみやかに消失した。Pemoline維持量は各症例1.0~1.3mg/kg/dayとよく一致しているが, 唾液中pemoline濃度は0.1~0.2µg/mlと極めて低値で, 服用量による変化は見られなかった。

副作用は表5に示すように, 少量の服用時から寝つきの悪さが出現している。一定量以上の服用量で攻撃的態度・いらつきが出現したが, 前述したように減量によりすみやかに消失した。血液生化学では特に変化は認められなかった。

WISC-R, Bender Gestalt Test, Frostig Test, 脳波及びneurological soft signs い

図2 長期投与試験の結果

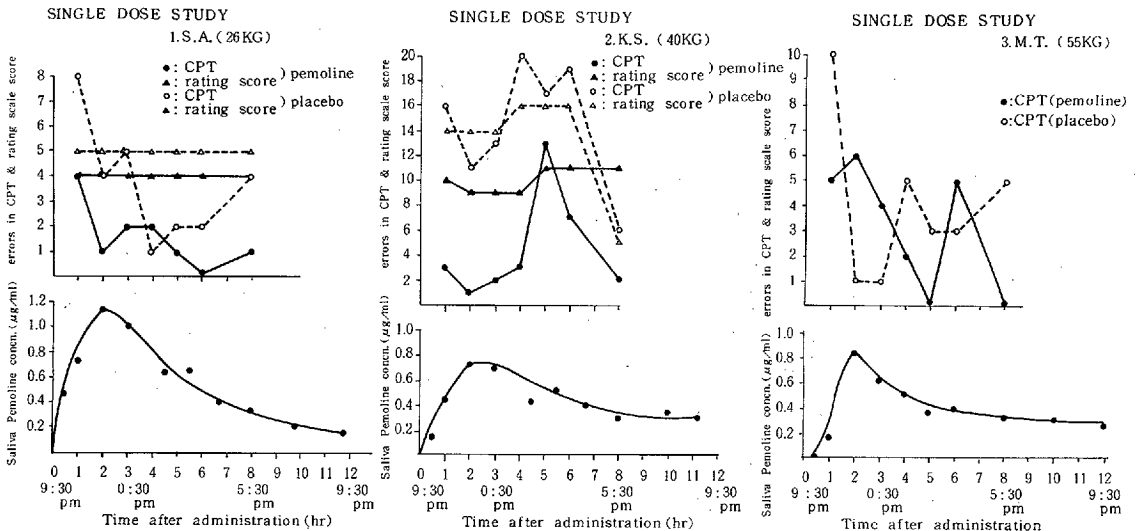


CPTのエラー数及びrating score (行動評価点) は少ないほど良好となる。

表 5. 長期投与における副作用

	服薬期間	服用量	寝つきが悪い	攻撃的 いらつき 暴力的	食欲低下	頭痛	胃痛	吐気	口渇
1. S. A.	第2週	20-30mg	+						
	第4週	40-50mg	++	++					
	第6週	40mg	++	+					
	第8週	40mg	++						
2. K. S.	第2週	20-30mg	++	++					
	第4週	40-50mg	++	++		+	++	+	
	第6週	50-40mg	++			++	+		+
	第8週	30mg	+						
3. M. T.	第2週	20-30mg							
	第4週	40-50mg							
	第6週	60-70mg			+				
	第8週	70mg		+	+				++

図 3 1回投与試験の結果



CPTのエラー数及び rating score (行動評価点)は少ないほど良好となる。

ずれにおいても変化は認められなかった。

(1回投与試験) (図3)

CPTと行動評価における改善、及びそれらの変化と唾液中 pemoline 濃度推移との関連について、各症例で結果にバラツキが大きくははっきりしたことは言えない。しかし、pemoline 25mg 服用により、placebo に比べ CPT、行動評価ともに改善を示す傾向が見られた。唾液中 pemoline 濃度推移は各症例間でほぼ一致したパターンを示しており、最

高濃度到達時間は約2時間、半減期は約10時間であった。

〔考 察〕

(長期投与試験)

注意面及び情緒・行動面については、各々 CPT、行動評価という測定方法において効果が認められた。CPTは2種類のパターンを交互に用いており、「馴れ」という問題はおそらく生じていないだろう。従って、我々

の選択基準による対象児のレベルでは、今回程度の難易度で十分な感度を有しているものと思われる。今回の結果より、CPTは注意面の測定において1つの客観的指標になり得るものと考えられる。教師による行動評価は親によるそれよりも採点が厳しく(評価点が高く)、変化をより鋭敏に反映しており、これは従来より指摘されているように、多動児は家庭より学校場面で問題を露呈し易いという特徴を裏付けているものと思われる。又、子供の問題に対する親の許容度が高く、評価が教師に比べ客観性を欠き、甘くなるという要素も無視できない。従って、親のみの行動評価では不十分であり、教師による行動評価が不可欠であろう。

これまでの研究で意見の一致を見ていない認知面に対する効果については、3種類の心理テストバッテリーにおいて否定的な結果を得た。同様に議論のわかれている neurological soft signs についても今回の研究では改善は認められなかった。

副作用は寝つきの悪さ、攻撃的態度・いらつきが主で、これらは全て服用量の減量によってすみやかに消失し得る可逆的なものであり、他に幻覚や不可逆的な副作用は全く出現しなかった。pemoline について時に指摘されている GOT, GPT の上昇は認められなかった。従って、今回少数例ではあるがある程度の安全性は確かめられたものと考えられる。
(長期投与試験に関する今後の問題)

今回唾液中 pemoline 濃度は最低値を得る為24時間値を測定したが、 $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ と極めて低い値で服用量による変化が見られず、有効濃度範囲や副作用出現範囲の検討は行なえなかった。今後は平均濃度に近い値が得られる可能性の大きい6~8時間値に注目する必要があるだろう。

(1回投与試験に関する今後の問題)

今回の長期投与試験での日本人児童における pemoline 服用適量は約 1mg/kg/day とい

う結果からすると、1回投与試験で用いた服用量25mg は効果を見るには少なすぎる量と考えられる。今回の結果を生かし、今後は各人の体重に応じて服用量を算出することが必要と思われる。

更に、データーのバラツキのもう1つの原因と考えられる、2日連続ではほぼ毎時間行なうCPTの「馴れ」と動機づけ(倦き)の問題も重大である。placebo-placeboの1回投与試験をバックグラウンドとして行なうことや、CPTへの動機づけの工夫やCPT施行回数などについて検討を加えていきたい。

〔要 約〕

DSM-IIIの「多動を伴う注意欠陥障害」の診断基準の通りに、いくつかの条件を付加して選択した多動児5名に対し、pemolineの1回投与試験、内3名に長期投与試験を行なった。

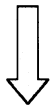
- 1) 長期投与試験において、continuous performance test (CPT), Connersの行動評価表によって測定された注意面、情緒・行動面への効果が認められた。WISC-R, Bender Gestalt Test, Frostig Testによって測定された認知面への効果、及び neurological soft signの改善は認められなかった。副作用は、寝つきの悪さ、攻撃的態度・いらつきが主であり、服用量の減量によりすみやかに消失した。維持量は $1.0 \sim 1.3 \text{mg/kg/day}$ と各症例でよく一致していた。
- 2) 1回投与試験では、注意面、情緒・行動面への効果、及び効果の変化と唾液中 pemoline 濃度推移との関連についての結果にばらつきが大きくはつきりしなかった。唾液中 pemoline 濃度推移のパターンはよく一致しており、最高濃度到達時間は約2時間、半減期は約10時間であった。

今後、長期投与試験における唾液採取時間

の問題, 1回投与試験における pemoline 服用量, CPTの「馴れ」, 動機づけの問題について検討を加え, 症例数を増やして, 唾液中 pemoline 濃度の有効範囲と副作用出現範囲, 唾液中 pemoline 濃度推移と臨床効果との関連, 更には反応群・無反応群の鑑別などの問題について研究を進めていきたい。

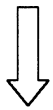
引用文献

- 1) Conners, C.K., Taylor, E., Meo, G. et al: Magnesium pemoline and dextro-amphetamine: A controlled study in children with minimal brain dysfunction. *Psychopharmacologia*. (Berl. 1) 26: 321-336, 1972
- 2) Page, J. G. et al: A multi-clinical trial of pemoline in childhood hyperkinesis, in Conners, C.K. (ed) *Clinical use of stimulant drugs in children*. Excerpta Medica, Amsterdam, 98-123, 1974
- 3) Dykman, R. A. et al: A double-blind clinical study of pemoline in MBD children: comments on the psychological test results, in Conners, C. K. (ed) *Clinical use of stimulant drugs in children*. Excerpta Medica, Amsterdam, 125-129, 1974
- 4) Conners, C. R., Taylor, E.: Pemoline, methylphenidate, and placebo in children with minimal brain dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 37: 922-980, 1980
- 5) Dren, A. T. et al: Comparison of pemoline, cocaine, methamphetamine and methylphenidate self-administration in monkeys. *Pharmacologist* 13: 281, 1971
- 6) Dren, A. T. et al: Comparison of pemoline with other psychostimulants as reinforcers of self-administration behavior in rhesus monkeys. *Pharmacologist* 14: 59, 1972
- 7) Brown, G. L., Hunt, R. D., Ebert, M. H., et al: Plasma levels of d-amphetamine in hyperactive children (serial behavior and motor response). *Psychopharmacology* 62: 133-140, 1979
- 8) American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorder, third edition (DSM-III)*, 1980
- 9) 太田昌孝ほか: DSM-III, 診断基準の適用とその問題点 その14, 発達障害—いわゆる「小児分裂病」と関連して—*臨床精神医学* 10: 1387-1408, 1981
- 10) Conners, C. K.: Rating scale for use in drug studies with children. *Psychopharmacology Bulletin* 9: 24-84, 1973
- 11) Rutschmann, J., Cornblatt, B., Erlemeyer-Kimling, L.: Sustained attention in children at risk for schizophrenia (report on a Continuous Performance Test). *Arch Gen Psychiatry* 34: 571-575, 1977
- 12) Kornetsky C., Orzack, M. H.: Physiological and behavioral correlates of attention dysfunction in schizophrenic patients. *J Psychiat Res* 14: 69-79, 1978
- 13) Honda, Y., Nishihara, K., Kohoda, Y.: Plasma and saliva concentration of Pemoline in narcoleptic patients. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 34: 189, 1980



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



〔要約〕

DSM- の「多動を伴う注意欠陥障害」の診断基準にのっとり,いくつかの条件を付加して選択した多動児 5 名に対し, pemoline の 1 回投与試験, 内 3 名に長期投与試験を行なった。

1)長期投与試験において, continuous performance test (CPT), Conners の行動評価表によって測定された注意面, 情緒・行動面への効果が認められた。WISC-R, Bender Gestalt Test, Frostig Test によって測定された認知面への効果, 及び neurological soft sign の改善は認められなかった。副作用は, 寝つきの悪さ, 攻撃的態度・いらつきが主であり 1 服用量の減量によりすみやかに消失した。維持量は 1.0 ~ 1.3mg/kg/day と各症例でよく一致していた。

2)1 回投与試験では, 注意面, 情緒・行動面への効果, 及び効果の変化と唾液中 pemoline 濃度推移との関連についての結果にばらつきが大ききはっきりしなかった。唾液中 pemoline 濃度推移のパターンはよく一致しており, 最高濃度到達時間は約 2 時間, 半減期は約 10 時間であった。今後, 長期投与試験における唾液採取時間の問題, 1 回投与試験における pemoline 服用量, CPT の「馴れ」, 動機づけの問題について検討を加え, 症例数を増やして, 唾液中 pemoline 濃度の有効範囲と副作用出現範囲, 唾液中 pemoline 濃度推移と臨床効果との関連, 更には反応群・無反応群の鑑別などの問題について研究を進めていきたい。