

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

原 仁 渡辺義文 太田昌孝
 清水康夫 齊藤正彦 本多 裕
 西原カズヨ 幸田幸直

はじめに

中枢刺激剤 Pemoline の「多動児」に対する有効性は、前年度報告の通りであるが、今年度は、7例の対象児について、1回投与試験と長期投与試験の関連性、Continuous Performance Test (CPT) の意義、臨床薬理学的検討を中心に報告する。

対象

DSM-III¹⁾ の「多動を伴う注意欠陥障害」の診断基準に適合した7例の男子を対象とした。

表1 対象児の概要

ATTENTION DEFICIT DISORDER WITH HYPERACTIVITY (DSM-III)

Case	Age	Pah	Neurological Soft Sign				WISC-R TIQ (VIQ, PIQ)	EEG	Effect of PML Treat.
			MIP	PMC	DRLI	ATR			
1	7y6m		++	±	+	++	86 (87, 88)	w.n.l.	○ (=fair)
2	7y8m	asthma	++	±	±	±	56 (65, 59)	w.n.l.	⊙ (=good)
3	9y5m	aeoifit atlayofaga	-	++	+	-	121 (122, 114)	sl.epi.ab.	× (=not resp.)
4	10y1m	breath holding spont.	++	±	-	-	76 (72, 88)	w.n.l.	⊙
5	10y4m		±	++	-	-	100 (98, 101)	sl.epi.ab.	○
6	10y6m	GOT 71 GPT 134	+	++	++	++	89 (104, 75)	border- line	△ (=part.resp.)
7	11y7m		+	++	-	-	75 (80, 77)	sl.epi.ab.	×

MIP = motor impersistence PMC = poor motor coordination
 DRLI = difficulty with right-left identification ATR = abnormal tactile recognition

年齢は7歳6か月から11歳7か月、平均9歳8か月である。全例に何らかの神経学的徴候を認めた。症例2が軽度精神遅滞であったが、他6例は境界または正常知能を示した。7例とも普通学級に通学中の小学生である。脳波は正常範囲3例、境界1例、軽度てんかん性異常3例であった。

尚、症例3, 5は昨年度報告例と同一である。

方法

対象児にWISC-R, EEG, 血液検査等を実施したのち、1回投与試験を2日間にわたって行った。第1日目は偽薬を、第2日目はPemoline (1 mg/kg) を投与し、それぞれ1時間おきに、CPT (7回) と濃度測定のための唾液採取を行った。

年齢をほぼつりあわせた健康学童男児7名 (平均9歳10か月。8歳5か月から11歳8か月) に、同様な方法でCPTのみ7回行った。

長期投与試験には、通学中の8週間を使用し、2週ごとに行動評価、外来診察をおこなった。行動評価には、親用、教師用のConners行動評価表²⁾を用い、医師も縮約版を使って評価に参加した。縮約版の10項目は、親用、教師用にも共通であるので、それぞれの項目に0-3点の得点を付けて加算し、評価点とした。最高得点は30点となる。

2週おきのCPTは服薬8-11時間後に行った。8週間の服薬が終了後2週目に、再度CRT, Conners行動評価を行った。この時点で親、教師、医師が長期投与試験の結果を、それぞれ独立に、以下の基準にしたがって判定した。すなわち、1) 非常に改善、2) 改善、3) 不変、4) 悪化の4段階である。この結果から、著効 (三者とも非常に改善と判定したもの)、有効 (三者が非常に改善または改善)、やや有効 (三者が改善または不変と評価がわかれたもの)、無効 (三者とも不変) に分類し、長期投与試験の総合的評価とした。

服薬量は、朝1回服用で、20mg/日から始め、副作用が出現し増量が不可能と判断されるまで、毎週10mgずつ増量した。ただし最高量は70mg/日とした。

0, 4, 8週目に血液検査を実施した。

以上基本的には、1回投与試験、長期投与試験とも前年度報告の通りであるが、1回投与試験でのPemolineの投与量を一律25mgから、散剤として1mg/kgとした点、長期投与試験で、濃度測定のための唾液採取時間を、服薬直前から服薬8-12時間後とし、また唾

液採取日を隔日から各投与量の終了前3日間連続とした点、一部症例で長期投与試験の前、中で、後でWISC-Rの迷路図テストを行い、独自の採点を試みた点が主な変更である。

結果

長期投与終了後の総合的判定では、著効2例、有効2例、やや有効1例、無効2例であった。尚、悪化例はなかった。

著効例(症例2)、無効例(症例7)を提示する。(図1, 2)

図1 著効例(症例2)

上段は経時的に行ったCPTの1回の試行の結果を示す。0週の値には、偽薬投与時の第6回目の試行の結果を用いた。この試行の時刻と長期投与中のCPTの実施時刻がほぼ一致している。

下段は服薬8-12時間後の唾液中濃度であり、各週の数値は3日間連続記録の平均値を示す。

Case 2 male 7y8m 25kg

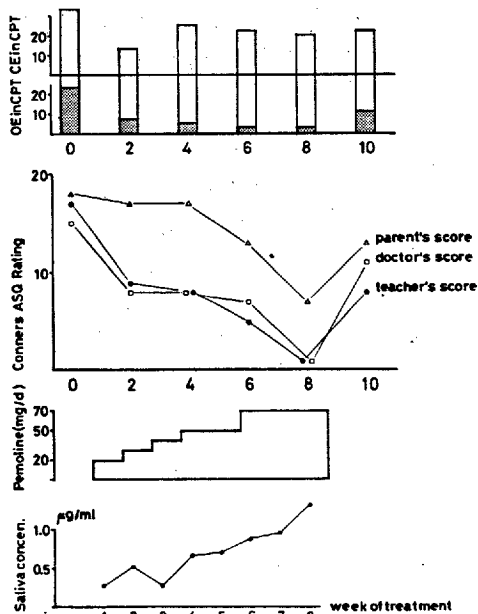
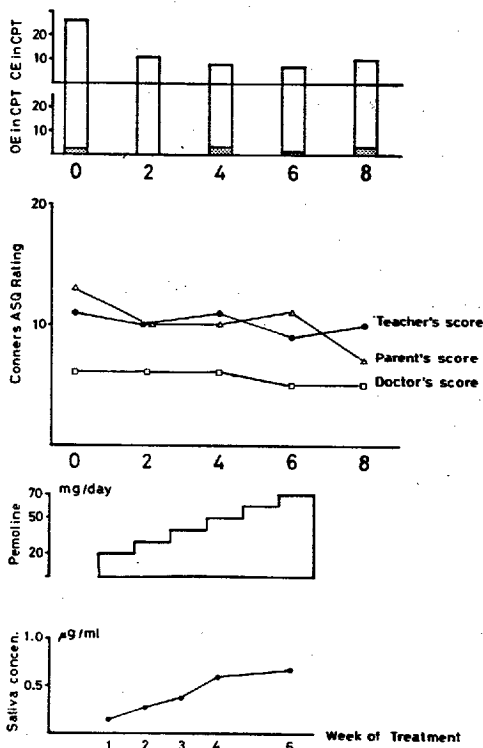


図2 無効例(症例7)

本来は8週間投与し服薬を中止するのであるが、無効であるので、6週間で治療を中止し、2週間後つまり8週目に再評価を行った。

Conners行動評価点では、教師、医師ともほとんど変わらず、親は服薬中止でむしろ行動改善と評価している。

Case 7 male 11y7m 42kg

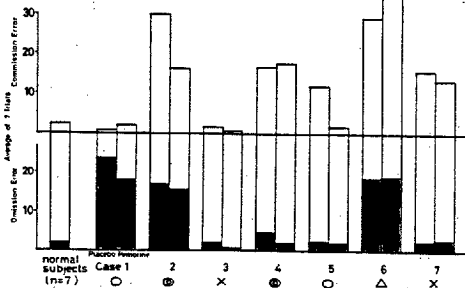


I. 1回投与試験 (図3)

図3 1回投与試験でのCPT

各種グラフの下段の灰色の部分に平均OEを、上段の白抜き部分に平均CEを示す。今回のCPTでは、1回の試行の正答数は30個であり、下段の白抜き部分は対象児が正確に反応した数を示す。すなわち白抜き全体は、被験児の正答・誤答をあわせた全反応数である。
 症例1、4は5回、他は7回の試行の平均値である。
 左端は健康学童7名のそれぞれ7回の試行の平均値を示す。次から各症例の、左が偽薬投与時、右がPemoline (1 mg/kg) 投与時の結果である。尚症例5のみPemolineは0.6 mg/kg投与されている。
 各症例の下には長期投与試験の結果を示す。

CONTINUOUS PERFORMANCE TEST AFTER A PLACEBO AND PEMOLINE ADMINISTRATION



CPTの Omission Error (反応すべき刺激に反応しない誤り; OE) と Commission Error (反応すべきでない刺激に反応した誤り; CE) と、同時に採取した唾液中の Pemoline 濃度との関連性は明らかでなかった。

健康学童7名の7回の試行の平均OE (2.3回) 平均CE (2.3回) と、対象児の偽薬投与時の試行の平均OE, 平均CEを比較すると、症例3を除いて、平均OE, 平均CEのどちらかが、健康学童の平均値より著明に多かった。

長期投与試験の著効、有効例の1回投与試験をみると、症例1、4のように、偽薬投与時より Pemoline 服用時の方が、平均OEは減少するものの若干平均CEが増加する反応と、症例2、5のように、平均OEはあまり変化しないで平均CEが著明に減少する反応との二種のパターンが認められた。

II. 長期投与試験

1. Conners 行動評価

縮約版10項目の評価点を表2に示す。

開始前の評価点では、全例で親または教師が10点以上であり、症例3、5を除くと親の方が評価点が悪い傾向を認めた。投与中の評

表2 長期投与試験のConners 行動評価点

Week of Treatment		Week of Treatment						
		0	2	4	6	8	10	
Case 1 ○	P	16	10	11	0	3	4	
	T	13	11	10	5	-	12	
	D	8	5	7	5	7	4	
Case 2 ◎	P	18	17	17	13	7	13	
	T	17	9	8	5	1	8	
	D	15	8	8	7	1	11	
Case 3 ×	P	6	8	7	8	5	-	
	T	12	10	10	9	9	-	
	D	-	-	-	-	-	-	
Case 4 ◎	P	20	19	17	15	18	21	
	T	12	1	9	11	9	12	
	D	13	5	4	4	3	13	
Case 5 ○	P	6	9	10	3	4	-	
	T	10	8	8	3	4	-	
	D	-	-	-	-	-	-	
Case 6 △	P	17	16	10	11	10	-	
	T	15	18	15	-	12	9	
	D	9	10	4	7	7	6	
Case 7 ×	P	13	10	10	11	7	/	
	T	11	10	11	9	10	/	
	D	6	6	6	5	5	/	

P = Parent's score
 T = Teacher's score
 D = Doctor's score

価点では、著効、有効例で三者のうちどれかが5点以下となった。

2. CPT

OEの減少と唾液中濃度の上昇、臨床上の改善とは若干の関連性を示したが、CEについては一定の結果は得られなかった。

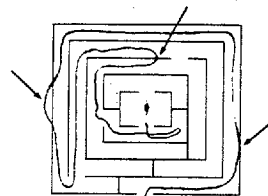
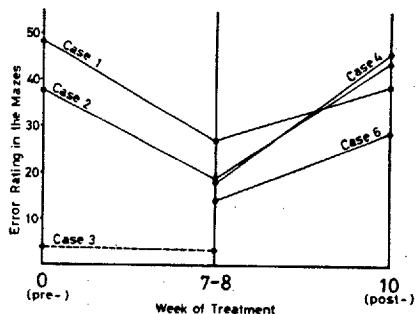
3. 迷路図評価

図4 WISC-Rの迷路図を用いた

Pemolineの薬効評価

下段に矢印で例示してあるように、壁に接したものはみ出したものをそれぞれ1点とし、9個の迷路図の中で共通に実施された図を選んで各得点を加算し比較したものである。

ASSESSMENT OF PEMOLINE-INDUCED CHANGE



(Subtest of WISC-R)

WISC-Rの迷路図を用い、独自の評価法で採点した結果では、投与前、中、中止後2週目で図4に示すような変化を認めた。著効例では、投与中の改善と中止後の悪化が著明であった。

4. 投与量

表3 長期投与試験でのRemoline

の投与量と出現した副作用

副作用の強さは観音に基づいて3段階(+++, ++, +)にわけた。
()内の数値は分母が副作用出現時の投与量、分子がその時点で重症中程度の表わす。

Case	Weight (kg)	max dose of the treat.	Side Effect (saliva concn. (µg/ml) / pemoline (mg/d))			Effect of Prol. Treat.
			Inanmia	Irritability	Loss of Appetite	
1	24	60mg/ds	+++	-	+++ (0.97/60)	○
2	25	70	-	-	++ (0.87/70)	◎
3	26	50	** (-/30)	**	-	×
4	26	40	+++ (0.89/30)	*	-	◎
5	40	50	** (-/30)	**	-	○
6	59	60	+++ (1.02/30)	-	-	△
7	42	70	-	-	* (0.87/70)	×

表3に示すように、年齢や体重と有効と思われる投与量とに関連性を認めなかった。20mg/日投与時よりも、それ以上の投与量の方がより有効と評価された。同一症例においては、40-60mg/日の投与時の臨床効果に著明な差はなかった。

5. 副作用

血液一般、血液生化学検査では、Pemoline服用によると思われる変化は認めなかった。症例6はGOT、GPTの高値が投与前より明らかであったが、Pemoline服用によって、GOT、GPTの上昇は認めなかった。

不眠、いらつきは7例中5例に認めた。これらは比較的少量の服用で出現したが、増量が続けてもそれ以上の増悪はみられず、むしろ減少傾向を示した。

食欲低下は3例で認め、比較的大量投与時に出現した。その投与量を継続すると食欲低下は持続し、減量によらなければ消失しなかった。

考案

CPTについて

CPTはRosvold³⁾によって注意力または覚醒度を評価する手技として考案されたものである。いわゆる多動児を対象としたCPT研究はいくつか報告⁴⁾⁵⁾され、正常対照群のOEまたはCEより、多動児のそれらは多いとされている。しかし、薬効との関連性、しかも1回投与時の変化についての定説はまだない。

我々のCPTは、Rutschmannらの方式⁶⁾を基礎として渡辺⁷⁾が改定したもので、注意持続力の測定を目的とした。この方式でも、年齢をほぼ一致させた対照群と比較して多動児群の方が平均OE、平均CEのどちらかが多いという傾向であった。また1回投与試験において、偽薬投与時よりPemoline投与時の方が平均OEまたは平均CEが減少した4例が、長期投与試験において効果ありと判定され、CPTにはPemolineの薬効の予測性があることが示唆された。しかもその4例のうち平均OEが減少し平均CEが若干増加する2例(症例1, 4)、平均CEが減少し平均OEは著変のない2例(症例2, 6)の二種の反応パターンを示したことは興味深い点である。

Bakay Pragey⁸⁾らは、猿を使用したCPT研究で、中脳、橋の一部を刺激してCPTを行い、OEが増加する部位とCEが増加する部位があることを指摘している。おそらくOEとCEとは、それぞれに関与する機構に差異があるのであろうが、現在のところその臨床上の意味づけが明らかでない。

我々のCPTによって明らかにされる注意持続力に影響する要因は、薬物のみでなく、種々あることは容易に想像されるところである。例えば、年齢、性別、検査に対する動機づけ前日の睡眠時間、体調、検査室の環境などが考えられる。得られる結果はこれらの複合されたものであろう。

薬物に対する反応の差、CPTの測定結果

にパタンが存在することなどから「多動を伴う注意欠陥障害」として診断される対象児の注意機構に関する脳機能障害が一様でないことが想定されよう。

1回投与試験でのCPTでは、Pemoline服用後7回の試行の平均値にてある適度の傾向が認められるものの、それぞれ1回の試行のみの数値は、必ずしもPemolineの薬効や唾液中濃度と相関しているわけではなかった。CPTは多動の本体解明には一つの有力な手段となり得るだろう。しかし何回も試行を重ねる必要があるならば、臨床応用という観点からは簡便といえるものではない。

長期投与試験でのCPTの経時変化については、CEよりもOEの減少の方が薬効と関連していると思われる症例(症例2)もあったが、CPTの実施か服薬8-11時間後という本来の薬効を期待する時間よりも若干遅く、症例も少いことから、明確な結論は見い出せなかった。

行動評価について

本研究の特徴は、薬効評価に医師のみでなく、親、教師も参加した点にある。三者が独自に評価を行い、最終的に医師が臨床的判断を下し、薬物治療の適応を決定するという方式をとった。

Conners行動評価点では、医師が治療の対象と考えた患者は、結果的に親または教師が10点以上と判定したものとなった。この数値は観察者と対象児との相対的關係を表わすもので、絶対的基準ではないと理解しなければならない。薬物開始後の評価点の変化についても、三者の評価点の変化が対応しない場合が認められた。これらは評価者の観察場面、期間の長さ、時期に関係している可能性がある。すなわち、教師は対象児が学級内にいる時間帯で、約1週間の平均評価であり、親は同じ1週間でも帰宅後の時間帯の観察である。薬理学的には、Pemolineは内服後約2時間で最高濃度に到達し、生物学的半減期は10時

間前後と報告^{9) 10)}されている。比較的長時間の効果を期待できるにしろ、薬効はむしろ教室内の時間帯で著明であるはずである。著効、有効例でも一般に親の評価の方が厳しく、また薬効を認める時期が教師のそれより若干増量した時期であるのは上記の理由からかもしれない。著効の2例では、投与開始前の三者の評価点は比較的厳しく、それ故薬効が著明となったとも考えられる。行動上の変化が大きければ大きいほどConners行動評価点が低くなり、著効と判定されるのであって、この評価点のみで「多動症状」の重症度、改善度を計測していると考えるのは問題であろう。

WISC-Rの迷路図を使用したError Rating法は、本研究のために独自に考案したものである。手技は簡便であり、薬効のある面を反映した結果が得られたと考える。ただし全例に実施できたわけではなく、ここで計測されるものは何か不明であるので、この意味づけは今後の検討課題としたい。

薬理学的検討

適切な投与量としては、小学生ならば年齢体重に関係なく、40~60mg/日が妥当であると思われる。今回の対象児ではこの範囲で薬効に差がないと思われた。Tomkins¹⁰⁾らの研究では、有効投与量として37.5-112.5mg/日という数値を示している。本研究では最高量を70mg/日としたためそれ以上の投与量については不明であるが、全例に何らかの副作用を認めているので70mg/日以上に増量することによって多動症状の改善のみを期待するのは無理であろう。

Connersらが指摘しているように、副作用に関しては、不眠、いらつきは一時的なものらしく大きな問題とはならなかった。しかし食欲低下については、出現時の投与量(60-70mg/日)を継続すると存在し、減量によって消失した。中枢刺激剤による成長障害が指摘されていることも考え合せて、最高有効投与量は60mg/日を目安にしてよいと思われる。

投与量、副作用と唾液中濃度との関連では、40~60 mg/日の投与量で服薬8~12時間の唾液中濃度を0.5 $\mu\text{g/ml}$ 前後に維持できる。この濃度で著明な副作用なしに効果が得られそうである。

まとめ

「多動を伴う注意欠陥障害」と診断された7例の男子に、Pemolineの1回投与試験と8週間の長期投与試験を実施した。

長期投与試験の効果は著効2, 有効2, やや有効1, 無効2という結果であった。

1回投与試験のCPTのOE, CEによって、長期投与試験の結果をある適度予測できた。また、注意機構に関する脳機能障害は単一でないことが示唆された。

Conners行動評価法は薬効評価に有用であった。

投与量として40~60 mg/日、唾液中濃度として0.5 $\mu\text{g/ml}$ 前後が適切な治療の目安となると考えられた。

比較的多く認められた副作用として、不眠、いらつき、食欲低下が出現した。

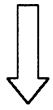
文 献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorder, third edition (DSM-III). 1980.
- 2) Conners CK: Rating scale for use in drug studies with children. *Psychopharmacology Bulletin* 9:24-84, 1973.
- 3) Rosvold HE et al.: A continuous performance test of brain damage. *J Consulting Psychology* 20:343-350, 1956.
- 4) Sykes DH et al.: Sustained attention in hyperactive children. *J Child Psychol Psychiat* 14:213-220, 1973.
- 5) Conners CK et al.: Pemoline, methylphenidate, and placebo in children with minimal brain dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 37: 922-930, 1980.
- 6) Rutschmann J et al.: Sustained attention in children at risk for schizophrenia. Report on a continuous performance test. *Arch Gen Psychiatry* 34: 571-575, 1977.

- 7) 渡辺義文他: 多動に対する刺激剤の有効性に関する研究。厚生省「長期疾患療育児の養護・訓練・福祉に関する総合的研究」研究班 昭和56年度研究報告
- 8) Bakay Pragey E et al.: Effect of electrical stimulation of the brain on visually controlled (attentive) behavior in the Macaca Mulatta. *Exp Neurol* 49: 203-220, 1975.
- 9) Vermeulen NPE et al.: Pharmacokinetics of pemoline in plasma, saliva and urine following oval administration. *Br J Clin Pharmac* 8: 459-463, 1979.
- 10) Tomkins CP et al.: Analysis of pemoline in serum by high performance liquid chromatography: Clinical application to optimize treatment of hyperactive children. *Therapeutic Drug Monitoring* 2:255-260, 1980.
- 11) Conners CK et al.: Magnesium pemoline and Dextroamphetamine: A controlled study in children with minimal brain dysfunction. *Psychopharmacologia (Berl.)* 26: 321-336, 1972.
- 12) Dickson LC et al.: Impaired growth in hyperkinetic children receiving pemoline. *J Pediatr* 94:538-541, 1979.
- 13) Roche AF et al.: The effects of stimulant medication on the growth of hyperkinetic children. *Pediatrics* 63: 847-850, 1979.



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



まとめ

「多動を伴う注意欠陥障害」と診断された 7 例の男子に、Pemoline の 1 回投与試験と 8 週間の長期投与試験を実施した。

長期投与試験の効果は著効 2, 有効 2, やや有効 1, 無効 2 という結果であった。

1 回投与試験の CPT の OE, CE によって、長期投与試験の結果をある適度予測できた。また、注意機構に関する脳機能障害は単一でないことが示唆された。

Conners 行動評価法は薬効評価に有用であった。

投与量として 40-60mg/日, 唾液中濃度として 0.5 μ g/ml 前後が適切な治療の目安となると考えられた。比較的多く認められた副作用として、不眠, いらつき, 食欲低下が出現した。