



発達障害の薬物療法

浜松医科大学児童青年期精神医学講座

山 村 淳 一



広汎性発達障害(PDD)の臨床症状

1. 中核症状

2. 付随症状

3. 二次症状



1. PDDの中核症状

- ・対人的相互反応における質的な障害と行動
- ・コミュニケーションの質的な障害
- ・行動，興味および活動の限定され，反復的で常同的な様式

診断基準 (DSM-IV-TR)



2. PDDの付随症状

基本症状ではないが、幼児期から付随する事が多い症状

- ・感覚異常；聴覚過敏，触覚過敏，味覚・痛覚過敏
- ・興奮，癇癢，攻撃性，パニック，自傷
- ・注意，集中力の障害：多動，好きな事には集中出来るが，興味のない事には全く集中出来ない
- ・記憶の遅延再生：タイムスリップ現象
- ・その他：不器用，緊張過多，睡眠障害など



3. PDDの二次症状

中核症状，付随症状への不適切な対応により，
状況依存的または反応性に生じてきた症状

- ・精神病性症状（幻聴，被害念慮など）
- ・気分症状，不安症状 ・フラッシュバック，解離症状
- ・頭痛，嘔気，腹痛などの心身症的な訴え
- ・不登校などの学校不適応 ・社会的引きこもり
- ・犯罪などの反社会的行動
- ・パーソナリティ障害への移行



中核症状につける薬はない

・従来、自閉症に対して行われてきたものと同様の療育的アプローチ

- ・ABA(応用行動分析: Applied Behavior Analysis)
- ・TEACCH(Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped Children)
- ・PECS(Picture Exchange Communication System)
- ・サーツモデル(SCERTS: Social Communication, Emotional Regulation and Transactional Support)
- ・RDI(Relationship Development Intervention)



付随症状への対応1

- ・付随症状のコントロールはPDDへの療育的アプローチを有効に行うという観点から重要
- ・適切な療育と対応で軽減する



付随症状への対応2

- ・著しい感覚過敏がある場合には、他者からの働きかけが不快刺激となりパニックを頻発させ、療育的アプローチが困難
- ・これらの症状をコントロールすることは、問題行動の軽減、適応状態の向上に繋がり、さらに療育的アプローチを有効なものにして中核症状の改善にも繋がる
- ・付随症状については薬物療法が有効なものがあり、PDDへの薬物療法は

付随症状が主なターゲットになる



二次症状への対応1

- ・予防的介入

早期診断とそれに基づいた環境調整と適切な対応が行われれば、二次障害のリスクは格段に低くなる



- ・迫害体験(いじめ, 虐待)からの保護

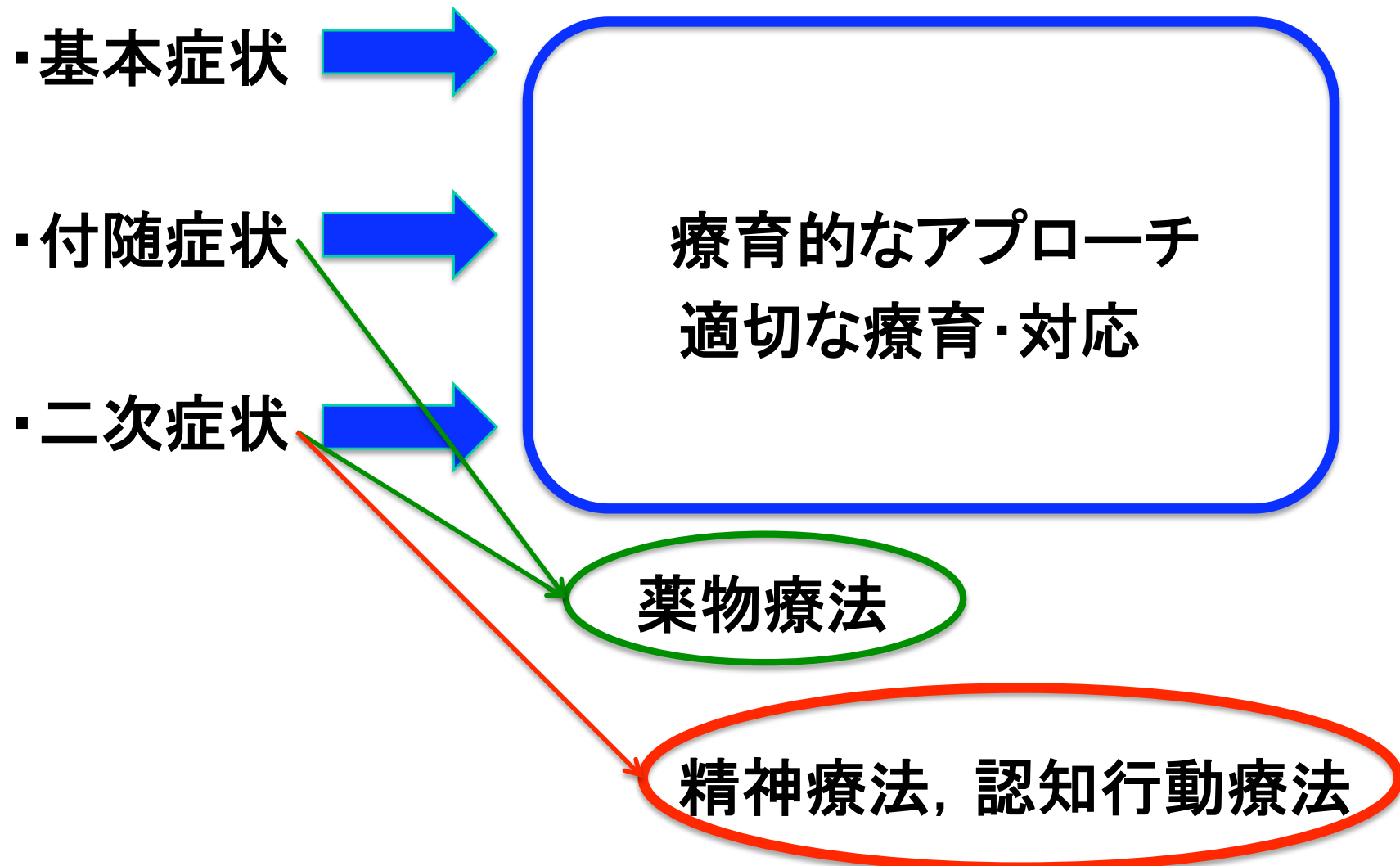


二次症状への対応2

- ・二次障害としての症状に対する治療だけでは不十分で、本来の社会性の障害に対するアプローチによって現実的な対応を改善する事が不可欠
- ・二次障害への対応は、薬物療法に加えて、認知行動療法、個人精神療法などを組み合わせた包括的な治療が必要
- ・対人関係のシミュレーションには、個人的な精神療法的アプローチだけでは不十分であり、グループでの交流体験が有効



PDDの臨床症状とその対応





念頭に置くべき事

- ・疾患自体を完治させるような治療薬は存在しない
- ・薬物はあくまで対症療法に過ぎない



以上のことをふまえて

・常同反復的な興味，行動や
その他の付随症状，二次症状は，
薬物療法である程度の改善が見込まれることが
報告されており，
療育を円滑に行うための対症療法的な薬物療法
は効果的な場合がある。



標的症狀

- 多動
- 易刺激性
- 攻撃性
- 興奮
- 自傷
- 強迫行為
- 常同行為
- 衝動性



抗精神病薬1

- ・以前はPDDの多動，易刺激性，興奮，攻撃性，自傷等に対して，セレネースやオーラップ等の定型抗精神病薬が主に用いられていた。
- ・しかし，定型抗精神病薬は錐体外路症状（パーキンソニズム，ジストニア，アカシジア，遅発性ジスキネジア），QT延長，抗コリン作用等の有害事象の出現率が高い。
- ・そこで，最近は非定型抗精神病薬が用いられている。



抗精神病薬2

・しかし，定型抗精神病薬よりは，前述したような有害事象の発現率は低いが，用量依存的に出現することがあり，

用量には注意が必要



抗精神病薬3

- ・非定型抗精神病薬

 - 錐体外路症状(EPS)が少ない

 - 統合失調症の陰性症状に効果的

- ・セロトニン-ドパミン拮抗薬(SDA):

 - リスパダール, ルーラン, ロナセン

- ・多元受容体標的化抗精神病薬(MARTA):

 - ジプレキサ, セロクエル

- ・ドパミンシステムスタビライザー(DSS):

 - エビリファイ



抗精神病薬4-1

・Risperidone/リスパダール/0.2-3.0mg(0.05-0.15mg/kg/day)

短期的(8週)には、易刺激性、常同行為、多動性を改善させ、さらに常同行為、多動に対する効果は6ヶ月後も持続したことなどが報告されている(RUPP Autism Networkによる大規模調査)。

！注意すべき副作用：過鎮静，EPS，食欲増加，体重増加
高PRL血症（一般に血中PRL濃度が $>25\text{ng/ml}$ ）

＊低用量では上記の副作用も出にくいですが、高用量では定型抗精神病薬と同じようにふるまい，EPSも高率に出現する

→減量もしくは抗パーキンソン病薬の併用が必要となる
事がある。



抗精神病薬4-2

- Risperidone/リスパダール/0.2-3.0mg (0.05-0.15mg/kg/day)
- * 体重増加は6ヶ月で平均約+5kgと顕著
- * 高PRL血症については低用量でも出現しやすい

体重やPRLのモニタリングには特別な注意が必要である



抗精神病薬4-3

- Risperidone/リスパダールが処方されやすい理由
 - 財形が豊富：錠剤，細粒，内用液，OD錠があり，種類を選択出来る。
 - 内用液は吸収が早いため，頓用として使用可能。
 - 内用液は水，ジュース，汁物に混ぜて服用可能。
 - * お茶類，コーラに混ぜて服用しない（含量が低下する）
- 非定型薬の中でPDDへの使用に関して最もエビデンスがある。



抗精神病薬4-4

- Risperidone/リスパダールが処方されやすい理由
 - 1日1回投与が可能
就寝前に投与し、睡眠導入剤としての使用が出来る。
 - 投与量の細かな調節(0.1mg単位)が可能。
 - PDDの感覚過敏に有効との報告がある。



抗精神病薬4-6

・前スライドの投与量はあくまで入院患者の投与量で、外来治療で対応出来るケースの場合、もっと少量で対処出来ると考えられる。

リスパダールは

0.2～0.5mgから開始し、1～2週間ぐらい毎に

0.1～0.5mgの微量な単位で

有害事象を観察しながら量を増減する。

最大でも1日量を2mg程度に抑えるのが望ましい。

それ以上の量が必要と考えられる場合は、

まずデプロメールなどのSSRIとの併用を試すことが多い。



抗精神病薬5-1

- Aripiprazole/エビリファイ/1.5-9.0mg (0.1-0.3mg/kg/day)

- DSSとは？

ドパミン受容体部分アゴニスト

→ ドパミン受容体の刺激を常に30%に保つ

ドパミン作動性神経伝達

亢進している時 → 遮断薬として働く

低下している時 → 刺激薬として働く



抗精神病薬5-2

- Aripiprazole/エビリファイの特徴(他の非定型と比較して)

- 長所

- 体重増加/食欲増進が少ない

- 糖代謝異常を起こしにくい

- 用量の安全域が広い

- 鎮静作用が少ない

- 短所

- 沈静作用が少ない

- 激しい興奮, 攻撃性などに対し効果が弱い(印象)



抗うつ薬1

- ・一部の自閉性障害患者の血中セロトニンが高値であることや、セロトニン合成能のピーク時期が健常人と異なることが、PDDにおけるセロトニン神経系の異常が指摘されている。
- ・これを受けて、セロトニン再取り込み阻害作用を持つ三環系抗うつ薬(TCA)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)が、PDDに対してしばしば用いられている。



抗うつ薬2

・TCA:

PDDの強迫行為, 常同行為, 衝動性, フラッシュバック, 不安症状などの症状に対して有効との報告があるが, 多様な副作用があり, SSRIが第一選択となっている。

Clomipramine/アナフラニール/10-100mg(0.5-2.0mg/kg/day)

！ 注意すべき副作用: 多様な受容体へ作用する。

ヒスタミン1受容体(H1)遮断 → 体重増加, 眠気

ムスカリン1受容体(M1)遮断 → 便秘, かすみ目, 口渇, 眠気

α アドレナリン受容体(α)遮断 → ふらつき, 鎮静, 低血圧

その他 → QT延長



抗うつ薬3

・SSRI:

PDDの強迫行為, 常同行為, 衝動性, フラッシュバック, 不安症状, 抑うつ症状などの症状に対して有効との報告がある。

Fluvoxamine/デプロメール, ルボックス/12.5–100mg(0.5–2.0mg/kg/day)

Sertraline/ジェイゾロフト/12.5–100mg(0.5–2.0mg/kg/day)

Paroxetine/パキシル/5–20mg(0.25–0.5mg/kg/day)

！注意すべき副作用

不眠, 消化器症状(悪心, 便秘, 下痢, 食欲低下), 性機能障害, 焦燥, 時に衝動性を悪化させることもある。

＊若年者へのSSRI使用と自殺念慮との関連性は証明されていない

→ しかし説明と慎重な観察がされるべき



抗うつ薬4

・SNRI:

VenlafaxineがPDDの強迫行為, 常同行為, 衝動性, 不注意, 多動を改善するという報告がある。

我が国で発売されているMilnacipran(トレドミン)のPDDに対する使用について報告はまだ無い。

Milnacipran/トレドミン/10-100mg(0.5-2.0mg/kg/day)

！注意すべき副作用

尿貯留, 便秘, 不眠, 消化器症状(悪心, 下痢, 食欲低下), 性機能障害など。

しかし, ほとんどの副作用は一過性である。



気分安定薬1

- ・攻撃性，衝動性，気分不安定性に対して用いられる。

Valproate/デパケン/100–800mg (5–20mg/kg/day)

有効血中濃度: 50–100mEq/L

Naチャンネル，Caチャンネルを阻害することによって，GABAの抑制作用を増強し，グルタミン酸の興奮性作用を減弱させると考えられている。

Carbamazepine/テグレトール/100–800mg (5–20mg/kg/day)

有効血中濃度: 4–12mEq/L

NaチャンネルやKチャンネルを阻害することによってGABAの抑制作用を増強

Lithium/リーマス/100–800mg (5–20mg/kg/day)

有効血中濃度: 維持期0.4–0.8mEq/L，急性期0.5–1.5mEq/L

作用機序は複雑で不明。おそらく，ホスファチジルイノシトール系二次メッセンジャーを介して，神経伝達に影響を与えていると言われている。



気分安定薬2

！注意すべき副作用

Valproate/デパケン・Carbamazepine/テグレトール

Naチャンネル阻害 → 鎮静, 振戦, ふらつき, 頭痛, 運動失調
また, 稀ではあるが以下の重篤な副作用が出現することがある。

デパケンではReye症候群

テグレトールでは無顆粒球症, 再生不良性貧血

Lithium/リーマス

軽度の副作用($0.8 \sim 1.5 \text{mEq/L}$ → 治療域濃度でも認められることがある):

振戦, 運動失調, 構音障害, 口渇, 食欲不振

重度の副作用($2.0 \sim 2.5 \text{mEq/L}$ 以上):

嘔吐/下痢, 粗大な振戦, 重篤な運動失調, 錯乱, せん妄, 痙攣, 昏睡, 死亡

長期的な副作用: 甲状腺機能低下症, 腎障害

* 使用の際には, 血中濃度のモニタリングが必須である。



降圧薬

・元々，成人の降圧薬として使われているが，児童と青年に対しては，チック，AD/HD，PDDおよび睡眠障害の治療薬として用いられている。

標的症候は主に，多動，衝動性，攻撃性

Clonidine/カタプレス/37.5–150 μ g (1–3 μ g/kg/day)

(α 2部分作動薬)

！注意すべき副作用

α 遮断 → ふらつき，鎮静，低血圧(児童の場合，
血圧に影響が少ないと言われている)

その他 → 抑うつ，易刺激性，性機能障害，悪心/嘔吐



薬物療法の留意点1

・使用目的

どの症状に対して
どの程度使われているか？

・副作用

こういった症状が出現しやすいか？
どの程度出現にしているか？

＊薬物の効果/副作用には、個人差が大きいことも考慮



薬物療法の留意点2

- ・薬物治療開始後のモニタリング

 - 定期的な体重測定

 - 過鎮静, 抗コリン作用, 錐体外路症状等の有無

 - 心電図, 血液検査(血糖値, コレステロール, PRLなど)

- ・評価

 - 使用薬剤の標的症状を念頭に

 - 評価尺度(CARS, PARS)などの利用

 - 効果判定は薬剤開始後もしくは増減量後, 最低1週間必要

＊薬物だけで治療するのではないことを忘れない



どんなときにどの様に薬を使うか1

- ・苛々, パニックの頻発:

リスパダール0.3mg(～1mg)+テグレトール20mg(～100mg),
エビリファイ1mg(～2mg), オーラップ0.3mg(～0.5mg)

- ・不眠: ニューレプチル3mg(～5mg)+ピレチア5mg

- ・子どもの軽い抑うつ: アナフラニール5mg(～10mg),
ドグマチール25mg(～50mg)



どんなときにどの様に薬を使うか2

- 本格的抑うつ: デプロメール10mg(～50mg),
ジェイゾロフト10mg(～25mg), トレドミン15mg(～50mg)
- 気分変動: テグレトール25mg(～100mg)
- 多動: 抗多動薬はADHDを示すASDには有効
チックが多いのでストラテラが使いやすい



対フラッシュバック(タイムスリップ)

- ・予想以上にフラッシュバックは多い
- ・SSRIは短期間には有効だが、長期的には双極性障害への引き金になることも：少量処方を行う
- ・Mood swingとの間に相互作用あり
リチウムの極少量(1mg～5mg)が有効な例もある
- ・オーラップの極少量(0.3～0.5mg)は一部には有効



PTSDへの神田橋処方

神田橋條治(1937年2月5日～)

鹿児島県始良郡加治木町(現:鹿児島県始良市)

生まれの精神科医。専門は精神分析ついで内省療法、さらに対話精神療法であったが、現在は雑談精神療法を目指しているという。九州大学精神神経科にて長年、精神分析療法を専攻。1971年から1年間、モーズレー病院ならびにタビストックに留学。

1976年に荒木富士夫氏との共著による「自閉の利用—精神分裂病者への助力の試み—」(精神神経学雑誌 78, 43—57)を発表し、日本の精神医学会に強い学問的衝撃をもたらした。優れた臨床力と論理的思考から、土居健郎、中井久夫に匹敵する秀峰と見る向きもある。コツ三部作を始めとした著書で精神療法の神髄を伝えている。現在は、鹿児島市の伊敷病院に精神科医として非常勤で勤めるかたわら、後輩の育成と指導に努める。

精神科診断面接のコツ
精神療法面接のコツ
精神科養生のコツ





PTSDへの神田橋処方

・TJ71四物湯とTJ60桂枝加芍薬湯

TJ71四物湯は地黄(強壮剤)入り

フラッシュバックが減ると胃が悪くなる

TJ48十全大補湯

フラッシュバック＋常に苛々・神経質

TJ60桂枝加芍薬湯＋カルシウム:

TJ26桂枝加竜骨牡蛎湯

第2回HONDA研究会講演記録

PTSDの治療: 神田橋條治(臨床精神医学 36, 417-433 2007)



PTSDへの神田橋処方

・TJ71四物湯とTJ60桂枝加芍薬湯

成人1日量: 7.5g(3包, 2.5g/包)

5.0g分2(2包朝夕食前)

クラシエ四物湯エキス錠 18錠(3包, 6錠/包)

クラシエ桂枝加芍薬湯エキス錠 18錠(同上)

12錠分2(2包朝夕食前)



抑肝散，抑肝散加陳皮半夏

・TJ54抑肝散とTJ83抑肝散加陳皮半夏

抑肝散加陳皮半夏：抑肝散に比べより体力

が低下して症状がより慢性化している場合

夜泣き，神経症，不眠症

成人1日量：7.5g(3包，2.5g/包)

5.0g分2(2包朝夕食前)

母子同服

(父子同服)



薬剤疑義照会について

- ・原則，薬局から鴨江の受付に連絡
鴨江から，各主治医に連絡確認後，
薬局に回答
- ・特に開院当初は疑義照会が多い
鴨江から，開院時間中に薬局に行くよう
説明(指示):マニュアル化