

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：11101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670515

研究課題名(和文) 発達障害とトラウマ性発達障害の鑑別およびトラウマへの治療効果判定に関する研究

研究課題名(英文) The study about a differential diagnosis of development disorder and development disorder with a trauma, and an effectiveness in treatment of a trauma.

研究代表者

中村 和彦 (Nakamura, Kazuhiko)

弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80263911

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：虐待関連性発達障害(自閉症様症状およびADHD様症状)を呈する成人患者に対してPET研究を行った。脳内ドパミンD1受容体の増減で、虐待関連性発達障害の病態がわかり、鑑別ができる可能性がある。虐待関連性発達障害のトラウマ処理の技法として、短時間で行うチャンスEMDRを開発しトラウマ処理への効果を見出した。少量薬物療法について、神田橋條治による漢方処方によるトラウマへの効果、少量抗精神病薬の併存症への効果を見出した。

研究成果の概要(英文)：We pursued PET study for adults with developmental disorder related to abuse, which shows the symptoms of ASD and ADHD. This study reveals depressed dopamine D1 receptor, which may underpin neurophysiologic mechanism of development disorder related to abuse, and which is useful in differential diagnosis of it. As treatment of a trauma for developmental disorder related to abuse, we developed a chance-EMDR which takes short period, and found the effectiveness in treatment of a trauma. In regard to pharmacotherapy with a few dosages, we found the effectiveness in treatment of a trauma with the prescription of herbal medicine by Kandabashi. We also found the effectiveness in treatment of comorbidities with a few dosages of antipsychotics.

研究分野：児童・思春期精神医学

キーワード：児童・思春期精神医学 PET 発達障害 自閉症 ADHD トラウマ処理 ドパミンD1受容体

1. 研究開始当初の背景

分担研究者の杉山登志朗は、35年間先駆的に何千人もの発達障害の診療にあたってきた。その中で従来の発達障害とは違う臨床症状を示す虐待関連性発達障害があることに気付いた。欧米の報告において、ボストン小児病院の Charles Nelson は、チャウシェスク政権時代の孤児（育児放棄）は、発達障害を伴ったが、治療的介入で回復したと報告した。おそらく虐待関連性発達障害（自閉症様症状および ADHD 様症状）と考えられる (Science 318:1937-40, 2007)。ゆえに、発達障害と虐待関連性発達障害を鑑別し、各々適切な治療方法の選択が重要であると考えた。

我々は今まで発達障害に関して画像研究を行ってきた。特に PET による自閉症の脳画像研究を行ない、自閉症の脳においてセロトニン・トランスポーターが低下していること、各種の症状とセロトニン・トランスポーターの低下と相関があることを明らかにした (Archives General Psychiatry, 2010)。PET が発達障害と虐待関連性発達障害の鑑別診断に使える可能性があり、治療効果指標にも応用できると考えた。そして虐待関連性発達障害の深刻な症状である記憶再構築の障害の改善治療指標を開発することで、彼らに適切な治療方法を提供できるようになる。

2. 研究の目的

本研究の目的は虐待関連性発達障害（自閉症様症状および ADHD 様症状）を呈する成人患者に対して画像検査を行い、ADHD および自閉症との比較を行う。PET に関しては、神経伝達系の障害の程度を明らかにし、診断方法を確立する。

虐待関連性発達障害のトラウマ処理の技法として EMDR を簡易精神療法の形で用いるやり方の確立を行う。トラウマ治療で重要なのは虐待に対する記憶の再構築である。記憶再構築に関してまず本人にとって虐待体験、海馬に一時的に記憶固定される。そして何かのきっかけで、軽度の再暴露すなわち出来事のある側面に類似した、またはそれを象徴している出来事がおこると、体験が想起される、そして強い心理的苦痛、生理的反応やフラッシュバックが出現する。従来、体験は記憶固定され修正できないと考えられてきた。しかし想起することで、固定されていた記憶が一時的に書き換え可能な状態になることがある。これを記憶の不安定化とよび記憶が再構築される。例えば体験が想起され、フラッシュバックした時の周りの適切な対応は非常に重要である。恐怖体験を想起した時やフラッシュバックした時の対応を適切にすることで恐怖体験を消去したり、正しい形で記憶を再構築することができる。アメリカ精神医学会での PTSD の治療指針にある EMDR (Eye Movement Desensitization and

Reprocessing) は有用な治療方法の一つである。この研究では、トラウマ治療について、薬物療法、EMDR の治療効果の確立を行う。そして二次障害として思春期以降に発症する様々な感情障害、不安障害に対する適切な治療法を確立する。

次にフラッシュバックや二次障害に対する少量薬物療法を確立する。

3. 研究の方法

対象は 18 歳 - 49 歳の成人 ADHD 20 名、成人自閉症 20 名、健常対照群 20 名。トレーサーは [¹¹C]SCH23390 を脳内ドパミン D1 受容体の指標として用い、さらにトレーサーとして [¹¹C]PK11195 を活性型ミクログリアの指標として、成人 ADHD、健常対照群に用いた。

虐待関連性発達障害の方に対して EMDR を試み、効果的な EMDR 治療を確立する。

虐待関連性発達障害の方に対して、フラッシュバック、二次障害に対する治療効果を明らかにする。

4. 研究成果

結果は成人 ADHD の脳内では、ドパミン D1 受容体が Medial Frontal Cortex において低下していた (表)。Medial Frontal Cortex は social cognition に関与しており、ADHD の障害に関与する可能性がある。自閉症についてはドパミン D1 受容体の変化が見られなかった。活性型ミクログリアは成人 ADHD の脳内で、脳全体に増加していた。以前自閉症において活性型ミクログリアが増加を見出したので、ADHD と自閉症を鑑別するには [¹¹C]SCH23390 のトレーサーが有効である。このトレーサーを虐待関連性発達障害に用いることにより病態を明確にできる。虐待関連性発達障害は自閉症症状 ADHD 症状が合併しどれが主症状であるのか合併しているのが不明確である。今後このトレーサーを使うことによって鑑別診断に使える可能性がある。

Variable		ADHD (n=10)	Control (n=10)
Age		22.6 (9.1) [24-49]	34.1 (8.1) [24-47]
[¹¹ C]SCH23390 BP			
Basal Ganglia	L	1.46 (0.18)	1.43 (0.20)
	R	1.47 (0.19)	1.42 (0.18)
Thalamus	L	0.30 (0.03)	0.30 (0.08)
	R	0.31 (0.07)	0.32 (0.07)
Orbitofrontal Cortex	L	0.36 (0.11)	0.33 (0.09)
	R	0.35 (0.13)	0.30 (0.08)
Medial Frontal Cortex	L*	0.25 (0.07)	0.29 (0.06)
	R	0.24 (0.06)	0.31 (0.06)
Dorsolateral Prefrontal Cortex	L	0.25 (0.06)	0.26 (0.04)
	R	0.23 (0.07)	0.23 (0.05)

BP, Binding Potential
*P=0.017

分担研究者の杉山は対象である虐待関連性発達障害は、トラウマの焦点化が困難な症例が多いため EMDR を取り入れた新しい治療法を確立した。そしてタイムスリップ現象

への治療的対応を可能にした。虐待関連性発達障害はASDもしくはASDとADHDの併存で、被虐待がある。昨今症例が多く時間をかけたEMDR治療を行うことは困難である。ゆえに我々はEMDRを簡易精神療法の形で用い、フラッシュバック(タイムスリップ現象)の治療を行った。これは児童、成人が遙か昔のことを突然に想起し、あたかもつい先ほどのことのように扱う現象である。EMDRを用いるときも、ASD症状に対して独特の難しさがある。それは患者が知的能力によらず普遍的に2つのことを一緒にするのが困難という事実である。つまり想起と眼球運動を同時にできない。もっと大切なことは、記憶のネットワークがつながりにくく、処理による汎化が困難であることである。そこで我々が行った対応方法は、両側交互刺激の振動を生み出すパルサーを用いて、想起に対して受け身の交互刺激を行うことと、個々のエピソードに対して全て個別の実施をするというトラウマ処理である。この方法は、1回の処理は数分で十分である。これをチャンスEMDRと命名した。このように虐待関連性発達障害は虐待により構築された発達障害であることより記憶再構築の障害が強いゆえEMDRを用い両側交互刺激の振動を生み出すパルサーを用いて、想起に対して受け身の交互刺激を行う。これをチャンスEMDRと命名しトラウマ処理への効果を見出した。

少量薬物療法の確立。虐待関連性発達障害の精神科併存症に成人量の処方を行うと、副作用のみ著しく出現し薬理効果は認められないということが少なくない。虐待関連性発達障害への薬物療法は、本来の薬の目的とは異なった使用の仕方をするので、少量処方が大原則であった。試行錯誤を繰り返す内、薬の量は減り、常識外の量にまで到達した。

具体的な量を示す。気分調整薬は、炭酸リチウム1-5mg、カルバマゼピン5-50mg、ラモトリギン2-25mgなど。双極型においても発達障害に併存した症例では、リチウムの少量処方気分変動が著しく軽減した症例もあるが、きちんとした用量(それでも200mg程度)が必要な例も認められる。

イライラの軽減など、セロトニン系の賦活目的で用いるのは、アリピプラゾール0.1-0.5mg、ピモジド0.1mg-0.3mgである。

眠剤は、ラメルテオン0.8mgである。この量で用いると、睡眠位相をずらすという働きをする。

虐待に関するフラッシュバックに対しては神田橋処方を用いる。これは、桂枝加芍薬湯(もしくは小健中湯または桂枝加竜骨牡蛎湯)2包、四物湯(もしくは十全大補湯)2包を分2で服用してもらう。

虐待関連性発達障害は、抗不安薬は抑制を外すだけなのでほぼ禁忌、SSRIは気分変動を悪化させる可能性があるので非常に慎重に用いることが求められる。抗精神病薬は最低容量の半錠以下から始めることが必要であ

る。特に子どもの場合は、遅発性ジスキネジアを引き起こす可能性に関して、常に注意をする必要がある。我々はトラウマ治療の実施は神田橋処方でも圧力を軽減させた後に実施しており、通常精神科臨床にEMDRを援用した簡易精神療法の形で組み込む。このように神田橋條治によって見いだされた漢方薬の服用の効果、少量薬物療法は抗精神病薬は最低容量の半錠以下から始めることでフラッシュバックや併存症への効果を見出した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Anitha A, Thanseem I, Nakamura K, Vasu MM, Yamada K, Ueki T, Iwayama Y, Toyota T, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Suzuki K, Sugiyama T, Tsujii M, Yoshikawa T, Mori N. Zinc finger protein 804A(ZNF804A)and verbal deficits in individuals with autism. *J Psychiatry Neurosci*. 査読有, 2014;39:294-303

Iwata K, Matsuzaki H, Tachibana T, Ohno K, Yoshimura S, Takamura H, Yamada K, Matsuzaki S, Nakamura K, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Tujii M, Sugiyama T, Katayama T, Mori N. N-ethylmaleimide-sensitive factor interacts with the serotonin transporter and modulates its trafficking: implications for pathophysiology in autism. *Molecular Autism*. 査読有, 2014;5:33 DOI:10.1186/2040-2392-5-33.

杉山登志郎, 発達障害への少量処方(特集子ども臨床トピックス) - (児童精神科臨床トピックス), *そだちの科学*, 査読無, 2014年,22巻,54-62.

Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*, 査読有, 2013;70:49-58 DOI:10.1001/jamapsychiatry.2013.272.

Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Yagi A, Inada N, Kuroda M, Inokuchi E, Koyama T, Kamio Y, Tsujii M, Sakai S, Mohri I, Taniike M, Iwanaga R, Ogasahara K, Miyachi T, Nakajima S, Tani I, Ohnishi M, Inoue M, Nomura K, Hagiwara T, Uchiyama T, Ichikawa H, Kobayashi S, Miyamoto K, Nakamura K, Suzuki K, Mori N, Takei N. Reliability and validity of autism diagnostic interview-revised, Japanese version. *J Autism Dev Disord*. 査読有, 2013;43:643-662

〔学会発表〕(計 2 件)

中村和彦, 大人のADHDについて, 第55回日本児童青年精神医学会総会(招待講演),

2014年10月11日～2014年10月13日，浜松市。

杉山登志郎，発達障害と子ども虐待との複合症例に対する EMDR を用いた簡易精神療法の試み，第 55 回日本児童青年精神医学会総会，2014年10月11日～2014年10月13日，浜松市。

〔図書〕(計 2 件)

中村和彦編著，金芳堂，子どものこころの医学，2014年，261

友田明美，杉山登志郎，谷池雅子編集，診断と治療社，子どもの PTSD - 診断と治療，2014年，304

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 和彦 (NAKAMURA, Kazuhiko)
弘前大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：80263911

(2) 研究分担者

杉山 登志郎 (SUGIYAMA, Toshiro)
浜松医科大学・医学部・教授
研究者番号：60216348

(3) 連携研究者

()

研究者番号：