

第 104 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

## 注意欠陥/多動性障害に対するメチルフェニデートの 奏功機序と臨床エビデンス

岡田 俊 (京都大学医学部精神医学教室)

### I. はじめに

注意欠陥/多動性障害 (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: AD/HD) は、7歳以前より認められる不注意、または/および、多動性-衝動性という行動上の特性によって診断される障害である<sup>1)</sup>。AD/HDの本態をめぐっては活発な議論が行われてきた。DSMにおけるAD/HD概念は、DSM-IIの児童期における多動反応、DSM-IIIにおける注意欠陥障害、DSM-III-Rにおける注意欠陥多動性障害、DSM-IVにおける注意欠陥/多動性障害へと変遷を遂げてきた。今日では、多動性-衝動性と不注意のいずれかがあればAD/HDと診断され、混合型、多動性-衝動性優勢型、不注意優勢型に分類されている。近年のAD/HDに関する生物学的知見によれば、この障害が、遺伝的要因と環境要因によって規定され、周産期異常がそのリスクを高めること、脳内の各部位に解剖学的/機能的变化、神経伝達物質レベルでの神経化学的異常があることが明らかになっている。

近年、海外ではAD/HDに対する薬物療法のエビデンスは飛躍的に増加しており、エビデンスに基づく合理的な薬物療法が可能になった。AD/HD治療薬として、中枢神経刺激薬であるメチルフェニデート (MPH) が世界中で最も多く処方されており、日本でも速放錠に加えて徐放錠が発売された。AD/HDの児童は、薬物療法によって中核症状のみならず、反抗挑戦性、攻撃性、学習困難、対人関係での衝突も改善しうる。AD/HD

があると、学力低下や友人関係の妨げとなり、自己肯定感の低下などの二次障害もたらすこと、青年期における破壊的行動障害、さらには成人期における様々な人格障害や薬物乱用などのリスクファクターとなることから、適切な介入の重要性が指摘されてきた。

本稿では、まずAD/HDの生物学的基盤に関する生物学的エビデンスを概観し、なかでも最も有力な病態仮説であるドパミン系の脳神経伝達回路の障害について検討する。その上で、最も多くの研究でその有効性が確認されたメチルフェニデートについて、その奏功機序と臨床エビデンスについて述べることにする。

### II. AD/HDに関する生物学的精神医学研究

双生児研究 20 報のメタ解析<sup>2)</sup> から、AD/HDの遺伝率は平均 76% と計算され、リスクファクターとして、ドパミントランスポーター (DAT)、ドパミン受容体 D4, D5 (DRD4, DRD5) およびドパミンβ水酸化酵素 (DBH)、シナプソーム関連蛋白の SNAP-25、およびセロトニントランスポーター (5-HTT)、セロトニン受容体 1B (HTR1B) の 7 つの遺伝子が抽出された。すなわち、ドパミンをはじめとするモノアミン系の機能不全がAD/HD発症のリスクファクターであることが示唆された。

遺伝リスクに環境要因が加わると発症リスクが高まるという報告もある。不注意症状が3つ以上認められる7~18歳の双生児がいる747家族と対

照 183 家族について、遺伝子サンプル、妊娠時の母親の喫煙歴と飲酒歴を調査した検討<sup>14)</sup>では、AD/HD と診断されるオッズ比は、DAT-11 アリル+DRD 4-7 アリル+喫煙歴の組み合わせで有意に高かった<sup>33)</sup>。母胎の摂取したニコチンが、脆弱性のある胎児において脳内ドパミン神経系の発達に大きく影響することが示唆される。

Forsberg ら<sup>8)</sup>は、AD/HD 患者の脳内のドパミン神経活性を検討するために、ポジトロン放出断層撮影法 (Positron Emission Tomography: PET) により脳内のドパミン前シナプスにおける L-ジヒドロキシフェニルアラニン (L-[11C]DOPA) の放射活性を測定した。計測 1 週間前に MPH の投与を中止した AD/HD の青年 8 人 (14~15 歳男性) と健常の青年 6 人 (14~16 歳男性) について PET 測定を行ったところ、AD/HD の青年では脳の大部分の部位 (特に皮質下) における L-[11C]DOPA の放射活性の低下および脳全体の活性の有意な低下が認められ、それは不注意症状の重症度との相関を示した。AD/HD 患者では、脳内、特に皮質下領域を中心にドパミン神経活性の低下があり、その低下の程度が臨床症状の強さと相関していることが明らかになった。

磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) を用いた研究で、AD/HD における脳容積の減少が報告されている。Valera ら<sup>33)</sup>は、既報の脳画像研究 21 報のメタ解析から、健常の児童 (583 人) と比較すると、AD/HD の児童 (565 人) では、小脳の後下部、小葉、ならびに虫部、脳梁膨大部、大脳、尾状核、前頭前野などにおける有意な容積減少が認められた。また、近年では、前帯状回を関心領域にした研究も行われており、AD/HD の成人では背外側前頭皮質と前帯状回における有意な容積減少が確認されている<sup>23)</sup>。

Dickstein ら<sup>9)</sup>は、AD/HD 患者における実行機能課題施行時の神経活性を脳画像で測定した 16 報をメタ解析し、AD/HD 群では対照群に比べて前頭皮質-線条体、および前頭皮質-頭頂野の神経回路の活性が有意に低下していることを確認

した。この研究では、前頭前野の機能不全は広域 (前帯状回皮質、外背側前頭皮質、下前頭皮質、眼窩前頭皮質) にわたっており、また、基底核や頭頂皮質でも有意な低下が見られた。また、カウンティング・ストループ課題施行時の AD/HD の成人 8 人および健常対照者 8 人を対象とした画像研究では、AD/HD 患者は健常者に比べて前帯状回皮質の活性が有意に低く、AD/HD 患者における前帯状回皮質の機能不全が明らかになった<sup>3)</sup>。

### III. AD/HD 症状の神経生物学的基盤

Barkley は、AD/HD の本態は「行動抑制の障害」であると考えた。その後、多くの研究者は Barkley 説に倣って、「実行機能の障害」を AD/HD の神経心理学的モデルとして採用してきた。実行機能障害は、目標の設定、計画、計画の実行、行動の選択が適切に行えない、つまり、意図したことを柔軟かつ計画的に考えて行動に移すことができないという行動制御の障害である。確かに、Nigg らのメタ解析によれば、空間認知や行動抑制、注意の持続などの多くの実行機能の不全が示されている<sup>15)</sup>。しかし、実行機能を構成する様々な検査結果が AD/HD の罹患の有無と関係するかをオッズ比で比較したところ、その値は様々である。そこで、Sonuga-Barke らは、実行機能のみから AD/HD のすべての臨床症状を説明するのは困難であるとして、実行機能障害と報酬強化障害を並列した病態モデルを提唱した<sup>24)</sup>。実際、報酬期待時の側坐核の血流量を評価する脳画像試験では、健常者に比べ AD/HD 群で有意に血流が低下しており、AD/HD における報酬系の障害が示唆されている<sup>21)</sup>。報酬系に障害があると「遅延報酬を待てず、衝動的に代替の報酬を選択する」、「報酬を得るまでの主観的な時間を短縮させるために注意を他のものに逸らす、あるいは気を紛らわせるための代償行為を行う」ために、AD/HD 症状が出現するという。

#### IV. AD/HD におけるメチルフェニデートの 奏功機序

MPH は、細胞膜に存在するモノアミントランスポーターである DAT やノルアドレナリントランスポーター (NET) の阻害作用を有し、シナプス間隙におけるドパミンやノルアドレナリンの濃度を上昇させる。Volkow ら<sup>35)</sup> は、ヒトでの PET 研究を用いて、MPH による線条体の細胞外ドパミン量の増加を確認している。MPH はトランスポーターへの親和性比 (NET/DAT) が約 10 とドパミン選択的であり、モノアミン放出促進作用はない<sup>7)</sup>。

前頭皮質と尾状核-被殻、側坐核では、DAT や NET の分布局在が異なる。前頭皮質では DAT は少なく、ドパミンへの親和性も強い NET が多くのドパミンを神経終末へ取り込んでいる。その反面、尾状核-被殻、側坐核では DAT は豊富であり、NET は極めて少ない。ラットに MPH とノルアドレナリンの選択的再取り込み阻害薬であるアトモキセチン (ATX) を投与し、当該脳部位でのカテコールアミン類の濃度変化を微小透析法により測定したところ、MPH と ATX はともに前頭皮質のドパミンとノルアドレナリンの濃度を上昇させたが、尾状核-被殻や側坐核では ATX の影響は認められなかった。一方、MPH は尾状核-被殻や側坐核でもドパミン濃度を上昇させることが示された<sup>7)</sup>。このことから、MPH は AD/HD の病態と関連性が高い前頭皮質、尾状核-被殻、側坐核のいずれの脳部位においてもドパミン神経機能を賦活し、実行機能と報酬強化を直接的に改善することが可能である。

#### V. MPH 速放錠のエビデンス

AD/HD の治療効果に関する最も大規模かつ信頼性のあるエビデンスは、MTA スタディ (Multimodal Treatment study of children with AD/HD) であろう<sup>32)</sup>。本研究は、1992 年より米国国立精神保健研究所を中心に多施設共同で実施され、スクリーニングで抽出された 4541 人のう

ち構造化面接で混合型 AD/HD と診断され、試験参加の除外基準をクリアした 579 人の児童 (7 歳~9 歳 11 ヶ月) を対象とした。被験者は無作為に、1) 薬物療法単独群 (n=144)、2) 行動療法単独群 (n=144)、3) 薬物療法・行動療法併用群 (n=145)、4) コミュニティケア群 (n=146) に割り付けられ、14 ヶ月間の治療を受け、その後は無作為化を解いて自由に治療法を選択させて長期経過を調べた。薬物療法では、MPH 速放錠を第一選択薬とし、被験者ごとの至適用量を定めるため、28 日間の二重盲検試験による用量設定試験を最初に実施し、これ以上、改善の余地がない効果を発揮する用量を至適用量とした。MPH で効果不十分な場合、dextroamphetamine, pemoline, imipramine を順に投与した。行動療法群では、ペアレントトレーニング、学校では教師への専門的助言に加え、補助教員の派遣、サマーキャンプを実施した。コミュニティケア群では、研究プロトコルには基づかず、地域の医療機関やその他の支援機関による援助が行われた。評価は、親と教師が評価した SNAP (Swanson, Nolan and Pelham) 尺度の不注意、多動性-衝動性得点、攻撃性/反抗挑戦性尺度、内在化症状、親子関係、学業達成度を評価した。その結果、親と教師からの評価は、薬物療法・行動療法群、薬物療法単独群は、行動療法単独群、コミュニティケア群に比べて有意に改善していた。なお、薬物療法群では、その 89.0% に MPH が分 3 で処方され、その投与量は  $32.8 \pm 12.9$  mg/日であったが、コミュニティケア群では、その 41.1% に MPH が処方され、服薬回数は平均 2.1 回/日、服薬量も  $18.7 \pm 12.8$  mg/日であった<sup>9)</sup>。薬物療法群とコミュニティケア群の両方に MPH が処方されていながら、臨床効果の有意な違いが認められた背景には、MPH の 1 日平均用量、服薬日数、受診回数に差があり、積極的な治療実施の重要性が明らかになった。

MTA スタディでは、36 ヶ月フォローまでの結果が公表されている。その結果、少なくとも 24 ヶ月までは薬物療法群の長期有効性が確認さ

れているが、36ヵ月後には各群の有効性が収束している。その理由として、無作為割付が解除され、各群ともにMPH服用率がほぼ均一になったことが挙げられる<sup>11)</sup> (薬物療法・行動療法併用群、薬物療法群は71%、コミュニティケア群は62%、行動療法群は45%)。

MTAスタディでは、MPHによる成長遅延、依存リスクについても調べられている。36ヵ月フォローアップ時における物質使用障害の有病率は、薬物療法・行動療法併用群16.0%、薬物療法群21.9%、行動療法群13.0%、コミュニティケア群19.0%であり、依存リスクが薬物療法により高まることはなかった<sup>13)</sup>。この点は、薬物療法がむしろ将来の依存リスクを軽減させるとするWilensら<sup>36)</sup>の知見に一致していた。また、成長遅延については、薬物療法群では行動療法群に比べて14ヵ月では-2.5kg、24ヵ月では-1.2kgの体重減少が認められたが、36ヵ月後には成長遅延が改善する傾向を認めている<sup>27)</sup>。

## VI. MPH速放錠の課題

AD/HDに対する薬物療法の有効性に関する研究は数多く、なかでもMPHは臨床経験が最も蓄積されているほか、米国での大規模試験なMTAスタディでも、その有効性と安全性が確認されている。したがって、多くのAD/HD治療ガイドラインで第一選択薬に位置づけられている<sup>1,19,22,31)</sup>。しかし、MPHでは、食欲不振、不眠、頭痛、胃痛、チックの増悪、けいれん閾値の低下、易刺激性、気分変動、リバウンド現象が見られる他、先に述べた依存、成長遅延も懸念されている。また、血圧上昇、動悸、散瞳などの交感神経刺激作用が見られ、先天的に心疾患をもつ児童の場合には死亡例も報告されている。そのため、2006年に米国食品医薬品局(FDA)の諮問委員会は、心血管障害の危険を高める可能性があるとの警告を表示するようにFDAに勧告した。

MPH速放錠は血中半減期が短いことから効果持続時間が3~4時間と短く、1日3回の服用が必要である。このため、服薬回数が多さに加えて、

AD/HDの存在を周囲に知られたくないこと、保護者に加えて学校でも薬剤管理の責任が生じること、血中濃度が低下したときにリバウンド現象が見られることが問題であった。

こうした不都合を解消するため徐放錠の開発が進められ、海外ではMPH徐放錠がいまでは標準治療薬となっている。そのなかでも米国で最も汎用されているのが、Osmotic-controlled Release Oral System (OROS)を利用したMPH徐放錠である。血中濃度がフラットになると効果の急性耐性獲得が生じることから、OROS MPHは血中濃度推移を上向きのカーブとし、安定した効果が12時間持続するよう設計されている<sup>28,29)</sup>。MPH徐放錠は、米国では2000年に承認されており、日本でも2007年10月に承認を受けた。

## VII. MPH徐放錠のエビデンス

Wolraichらは、4週間のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を、6~12歳のAD/HDの児童282人を対象に、MPH速放錠(5~15mg/日、分3)とOROS MPH(18~54mg/日)を用いて実施した。MPH速放錠群(平均29.5mg/日、0.9mg/kg/日)およびOROS MPH群(平均34.3mg/日、1.1mg/kg/日)の1週および4週目のIOWA Connors Inattention/Overactivity (I/O) Scaleスコアはプラセボ群に比べて有意に改善した<sup>39)</sup>。

米国ではAD/HDの青年177人(13~18歳)を対象に4週の用量調整期+2週間のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が行われ、OROS MPHの有効性と安全性が確認され<sup>37)</sup>、6~18歳未満までの適応が取得されている。同試験ではADHD Rating Scaleを用い、OROS MPHのプラセボよりも有意に優れた有効性が確認された。なお、同試験では被験者の37%が服用した72mg/日のOROS MPHが最頻投与量であった。以上より、AD/HDの児童と青年におけるプラセボ対照二重盲検試験での有効性、またその効果がMPH速放錠に非劣性であることが示された。

長期にわたる有効性と安全性も検討されている。Wilensらは、米国における21~24ヵ月のオープン試験の結果を報告している<sup>38)</sup>。OROS MPHの短期試験に参加した6~13歳のAD/HDの児童407人を対象とし、229人が試験を完了した。なお、FDAによりOROS MPHが承認されたため、有効性や安全性に関わらず、観察期間は21~24ヵ月経過した時点で終了した。Global Assessment of Effectivenessを主要評価項目として3ヵ月おきに評価したところ、全観察期間でほぼ一定の平均スコアが得られ、OROS MPHの有効性が21ヵ月間継続することが確認できた。

日本でも、OROS MPHの有効性と安全性に関する検討が行われている。国内第3相臨床試験では、3~6週の用量調整期+1週のプラセボ対照無作為化二重盲検中止試験が実施された。6~12歳の外来通院AD/HDの児童89人を対象に、ADHD-RS-IV日本語版を用いて評価し、用量は18~54 mg/日で調整した。その結果、ベースラインから二重盲検終了時におけるスコア変化量はプラセボと比較してOROS MPHが有意に大きく、有効性が確認された<sup>10)</sup>。国内長期臨床試験では、6~13歳のAD/HDの児童99人を対象に最長23ヵ月間の有効性と安全性を評価したところ、ADHD-RS-IV日本語版スコアの有意な減少が23ヵ月まで持続し、有効性の持続が確認された<sup>10)</sup>。

#### Ⅷ. 臨床場面における MPH の有効性の比較

臨床試験では、最大の有効性を得るため MPH 速放錠 1日3回投与が用いられるが、実臨床場面では1日2回(朝・昼)の服用が多いことが知られている。このため、より実臨床場面に則した状況で OROS MPH と MPH 速放錠を比較した研究が行われた。

Steeleらは6~12歳のAD/HDの児童147人を対象として8週間の無作為化オープン比較試験を行い<sup>26)</sup>、このとき MPH 速放錠の投与回数は主治医の裁量に任せて1日2回または3回投与とした。その結果、OROS MPHは平均37.8 mg/日、

1.17 mg/kg/日、MPH速放錠は平均33.3 mg/日、1.03 mg/kg/日、1日3回の選択61%、1日2回の選択38%であった。主要評価項目は、保護者評価のSNAP-IVのAD/HDに関する18項目を用いた寛解率である。この試験では、寛解をSNAP-IVのAD/HD 18項目全てにおいて「0」または「1」であることとしたところ、寛解率は OROS MPH 群44%、MPH速放錠群16%であり、OROS MPHが有意に高かった。副次評価項目として、保護者の満足度とアドヒアランスを調査したところ、満足度は OROS MPH が有意に優れ(完全に満足、50% vs. 21%,  $p=.003$ )、アドヒアランスでは有意差はないものの、OROS MPHが高かった(1度でも服用し忘れがあった頻度、56% vs. 84%)。

Remschmidtらは、MPH速放錠から OROS MPH へのスイッチングの際の有効性と安全性を評価した<sup>20)</sup>。MPH速放錠治療(10~60 mg/日、分2あるいは分3)で症状が安定している6~16歳のAD/HD患者105例を対象とし、MPH速放錠の服用量に相当するよう OROS MPH 18~54 mg/日へ変更し、21日間治療を継続し、IOWA Conners スケールで評価した。その結果、教師評価の IOWA Conners スケールのスコアでは有意な改善が認められないものの、保護者評価のスコアはベースラインよりも有意に改善した。また、保護者の88.1%は OROS MPH 治療の継続を希望した。試験中、重篤な副作用が5件(頭痛2件、入眠障害、攻撃性、体重減少が各1件)発生したが、これらを除けば忍容性は概ね良好であった。MPH速放錠から OROS MPH へのスイッチングは比較的安全で効果の改善が期待できる。

上記の試験結果から実臨床に近い状況では、教師評価による有効性はほぼ同等であるが、観察場面やタイミングが異なる保護者評価によれば、OROS MPHの有効性や治療満足度が MPH 速放錠よりも高いことが示唆された。この要因として、アドヒアランスの高さと安定した効果が夕刻まで継続して得られるためと推察される。

米国の Managed Care データベースを用いて、

アドヒアランスについて後ろ向き解析した報告<sup>12)</sup>がある。ここでは服薬中止から服薬再開まで30日以上の間隔があった症例の頻度(30日中止率)、他剤へ切り替えした症例の頻度(切り替え率)、アドヒアランス(服薬日数/365日)、治療開始後の服薬日数を評価した。総解析例数中、OROS MPHにより治療を開始した4,785例、MPH速放錠による開始例の1,154例をもとに算出したところ、すべての指標においてOROS MPHがMPH速放錠に比べて有意に優れ、OROS MPHによるアドヒアランスの向上が示唆された。加えて入院の有無を確認したところ、OROS MPHによる治療開始の場合、有意に入院リスクが低かったことから(オッズ比0.67,  $p=0.0454$ )、OROS MPHのアドヒアランスは有効性にも関連すると思われる、この考察はSteeleらの報告<sup>26)</sup>とも一致している。

AD/HDの児童を対象とし、ダブルダミーを用いたプラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー試験の2報<sup>18,30)</sup>の結果は、服薬回数が全治療群とも1日3回で盲検されているため、服薬の簡便性の影響が排除されている。また、2試験ともOROS MPHとMPH速放錠の有効性がほぼ同等ではあるにもかかわらず(ただし、Pelham研究では<sup>18)</sup>、保護者評価によるConners評価のみ有意にOROS MPHの有効性が優れていた)、「どの治療薬を好むか」という保護者の満足度については、MPH速放錠が3割程度であるに対して、OROS MPHが約半数の保護者に支持される結果であった。保護者が評価する場面の多くは、児童が学校から帰宅した夕刻となる。このときに宿題や家事の手伝いなどに関する親の指導に従うこと、習い事への参加や仲間、近隣の友人との人間関係が円滑に進むことを期待しており、OROS MPHの安定した持続的効果がこれらをカバーするため、保護者の満足度が高いと考えられる。

## IX. OROS MPHの安全性

OROS MPHの主な副作用は、MPH速放錠と

同様に不眠、食欲減退、腹痛、頭痛が挙げられる。OROS MPHとMPH速放錠の副作用発現率を比較すると、AD/HDの児童を対象としたWolraichらの研究ではOROS MPH群42.3%、MPH速放錠群46.2%<sup>39)</sup>、Steeleらのオープン試験ではOROS MPH群64%、MPH速放錠群52%であり<sup>26)</sup>、有意な差はなかった。OROS MPH海外長期試験においては、副作用により被験者の36例(9.3%)が服薬を中止したが、ほとんどの副作用は軽度であった。成長遅延が確認されているが、その程度は軽度である(体重:Zスコア $-0.063$ 、標準集団との差 $-1.23$  kg、身長:Zスコア $-0.093$ 、標準集団との差 $-0.23$  cm)<sup>38)</sup>。また、国内長期試験での有害事象による中止例は7例(チック3例、自律神経失調症、頭痛・食欲不振、初期不眠症・食欲不振、心電図QT補正間隔延長各1例)であり、こちらでも重度の副作用はみられなかった<sup>10)</sup>。

MPHの最も懸念されているリスクは依存・乱用である。Spencerらが、OROS MPHとMPH速放錠の本リスクを健常成人において比較検討している<sup>25)</sup>。1回投与時に同等の最高血中濃度(Cmax)とドパミントランスポーター(DAT)の最大占有率が得られるよう、MPH速放錠40 mg、OROS MPH 90 mgに用量設定し、その時の服用感を乱用の可能性に関する自己質問票であるDrug Rating Questionnaireを用い、主観的に自己評価した。OROS MPHとMPH速放錠を服用した際の、各々のCmaxとDAT最大占有率の到達時間は、OROS MPHはMPH速放錠の約3倍遅く、その時のDrug Rating QuestionnaireスコアはOROS MPHで有意に低かった。Volkowらは乱用リスクの大きな要因は、覚醒剤の静注や鼻腔粘膜吸収時に得られるような急速なドパミン量の上昇であると指摘している<sup>34)</sup>。この観点から考察すると、OROS MPHはMPH速放錠よりも経口投与時の動態が有意に遅いため、乱用リスクが比較的低いものと考えられる。また、OROS MPHは粉碎や溶解したり、MPHを精製・抽出することが困難な製剤設計がなされてお

り、乱用を防ぐ工夫が施されている<sup>4)</sup>。

## X. ま と め

本稿では、AD/HDの神経生物学的な病態とMPHの作用機序、MPH速放錠、徐放錠の臨床エビデンスについて概説した。MPHについては、日本では使用規制の導入など、大きな混乱が認められる。日本の精神科医療において中枢刺激薬の使用をめぐる混乱から信頼を回復するには、エビデンスに基づく適切な使用が重要であると思われる。また、本稿に述べなかったが、成人における中枢刺激薬の使用の是非についてもオープンな議論が求められるであろう。

なお、本稿は、シンポジウムの内容を既に報告した2報<sup>16,17)</sup>をもとにまとめたものである。

## 文 献

- 1) American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement: Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 108; 1033-44, 2001
- 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994
- 3) Bush, G., Frazier, J.A., Rauch, S.L., et al.: Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry*, 45; 1542-1552, 1999
- 4) Ciccone, P.E.: Attempted abuse of concerta. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41; 756, 2002
- 5) Dickstein, S.G., Bannon, K., Castellanos, F.X., et al.: The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*, 47; 1051-1062, 2006
- 6) Faraone, S.V., Perlis, R.H., Doyle, A.E., et al.: Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57; 1313-23, 2005
- 7) Fone, K.C., Nutt, D.J.: Stimulants: use and abuse in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Opin Pharmacol*, 5; 87-93, 2005
- 8) Forsberg, H., Fernell, E., Waters, S., et al.: Altered pattern of brain dopamine synthesis in male adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct*, 2; 40, 2006
- 9) Greenhill, L.L., the MTA Cooperative Group: Enhancing effectiveness: Importance of medication management techniques for stimulants. Presented at the 46th annual meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Chicago, Oct 11, 1999
- 10) 医薬品医療機器総合機構: コンサータ錠審査報告. <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0710.html>
- 11) Jensen, P.S., Hinshaw, S.P., Swanson, J.M., et al.: Findings from the NIMH multimodal treatment study of ADHD (MTA): Implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr*, 22; 60-73, 2001
- 12) Kemner, J.E., Lage, M.J.: Impact of methylphenidate formulation on treatment patterns and hospitalizations: a retrospective analysis. *Ann Gen Psychiatry*, 5; 5, 2006
- 13) Molina, B.S., Flory, K., Hinshaw, S.P., et al.: Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46; 1028-1040, 2007
- 14) Neuman, R.J., Lobos, E., Reich, W., et al.: Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biol Psychiatry*, 61; 1320-1328, 2007
- 15) Nigg, J.T.: Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biological Psychiatry*, 257; 1424-1435, 2005
- 16) 岡田 俊: AD/HDの神経生物学的基盤と薬物療法ターゲット. *臨床精神薬理*, 11 (4); 597-608, 2008
- 17) 岡田 俊: 児童期のAD/HDに対するmethylphenidate速放錠・徐放錠のエビデンス. *臨床精神薬理*, 11 (4); 609-620, 2008
- 18) Pelham, W.E., Gnagy, E.M., Burrows-Maclean, L., et al.: Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics*, 107; E105, 2001
- 19) Pliszka, S.R., Crismon, M. L., Hughes, C.W., et

- al.: The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45; 642-657, 2006
- 20) Remschmidt, H., Hoare, P., Ettrich, C., et al.: Symptom control in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder on switching from immediate-release MPH to OROS MPH Results of a 3-week open-label study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 14; 297-304, 2005
- 21) Scheres, A., Milham, M.P., Knutson, B., et al.: Ventral striatal hypo-responsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 61; 720-724, 2007
- 22) Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Attention Deficit and Hyperkinetic Disorder in Children and Young People. *SIGN*, Edinburgh, 52, 2001
- 23) Seidman, L.J., Valera, E.M., Makris, N., et al.: Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*, 60; 1071-1080, 2006
- 24) Sonuga-Barke, E.J.: The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev*, 27; 593-604, 2003
- 25) Spencer, T.J., Biederman, J., Ciccone, P.E., et al.: PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate. *Am J Psychiatry*, 163; 387-395, 2006
- 26) Steele, M., Weiss, M., Swanson, J., et al.: A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Can J Clin Pharmacol*, 13; e50-e62, 2006
- 27) Swanson, J.M., Elliott, G.R., Greenhill, L.L., et al.: Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Child Adolesc Psychiatry*, 46; 1015-1027, 2007
- 28) Swanson, J., Gupta, S., Guinta, D., et al.: Acute tolerance to methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Clin Pharmacol Ther*, 66; 295-305, 1999
- 29) Swanson, J., Gupta, S., Lam, A., et al.: Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: proof-of-concept and proof-of-product studies. *Arch Gen Psychiatry*, 60; 204-211, 2003
- 30) Swanson, J., Wigal, S.B., Lemer, M.A., et al.: Comparison of the efficacy and safety of OROS methylphenidate HCL with methylphenidate tid and placebo in children with ADHD. The Pediatric Academic Societies and American Academy of Pediatrics Joint Meeting, Boston, MA May 12-16, 2000 (Presented at the poster session)
- 31) Taylor, E., Dpfner, M., Sergeant, J., et al.: European clinical guidelines for hyperkinetic disorder—first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 13 (Suppl. 1); I/7-I/30, 2004
- 32) The MTA cooperative group: Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56; 1088-1096, 1999
- 33) Valera, E.M., Faraone, S.V., Murray, K.E., et al.: Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 61; 1361-1369, 2007
- 34) Volkow, N.D., Swanson, J.M.: Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry*, 160; 1909-1918, 2003
- 35) Volkow, N.D., Wang, G., Fowler, J.S., et al.: Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci*, 21; 1-5, 2001
- 36) Wilens, T.E., Faraone, S.V., Biederman, J., et al.: Does stimulant therapy of attention deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*, 111; 179-185, 2003
- 37) Wilens, T. E., McBurnett, K., Bukstein, O., et al.: Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 160; 82-90, 2006
- 38) Wilens, T., McBurnett, K., Stein, M., et al.:

ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: final results from a long-term open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44 ; 1015-1023, 2005

39) Wolraich, M.L., Greenhill, L.L., Pelham, W., et al.: Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 108 ; 883-892, 2001

---