

第 104 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

児童青年期における薬物療法のエビデンス：その可能性と限界

岡田 俊 (京都大学医学部精神医学教室)

I. はじめに

主観的、かつ経験的な医療実践の危うさが指摘され、エビデンスに基づく医学実践 (EBM) の必要性が指摘されて久しい。精神科医療においても EBM は急速に拡大しているが、こと児童青年期精神医学においては、その普及に遅れがある感を否めない。感覚統合をはじめとするさまざまな療育技法、遊戯療法、箱庭治療や絵画療法などの心理療法などが強いエビデンスに裏付けられることなく実践されているが、多くの臨床家はこれらの治療法を重要なオプションと位置づけている。一方、比較的エビデンスのある対人関係療法や認知行動療法については、小児を対象に実践している機関は限られており、普遍的にアクセス可能な医療とはなっていないという実情がある。さらにその一方では、さまざまな生物学的治療、なかでも薬物療法への抵抗は根強く残っている。その背景には、神経発達過程にある児童に対して向精神薬を処方することには慎重な態度が要求されるという合理的な判断とともに、なかば感情的な抵抗感が見受けられることもある。その一方で、相当数の親、少なくとも医療関係者が把握しているよりもはるかに多くの親が、さまざまな代替療法やサプリメントの使用に奔走している。このような混乱の背景には、医療を提供する医学側の責任を認識せざるを得ない。

児童青年期精神医学において、EBM が必要とされていないわけではない。むしろ児童青年期の薬物療法こそが、不十分なエビデンスに翻弄された歴史を歩んできており、EBM に基づく合理的

な治療を必要としていると考えられる。自閉症における髄液中のセロトニン濃度が高いことからフェンフルラミンの応用が期待され、自閉症の中核症状の治療薬としての期待が高まったものの、その有用性は程なくして否定された。近年では、一部の自閉症児において水銀残留量が高いことが指摘され、予防接種中に含まれる水銀との関連が指摘され、キレート剤の臨床応用に注目が集まったが、その後の詳細な疫学調査で水銀との因果関係が否定されている。症例報告やオープン試験で有効とされた薬剤が、その後に行われた二重盲検試験で有効性を否定されることも少なくない。その背景として、児童青年期患者の病態の複雑さや、プラセボ群における奏効率の高さ、実薬群における忍容性の低さが挙げられる。つまり、児童青年期における薬物療法の治療反応性は、児童・青年を対象とした臨床試験でしか得られない。ところが、日本では、児童・青年を対象とした臨床試験が乏しく、多くの向精神薬が「小児における有効性と安全性は確立していない」と添付文書に記されたままに、適応外使用されることが常態化してきた。この状況を変化させるためには何が必要か、検討を加えたい。

II. EBM に基づく薬物療法の成立要件

表 1 に、筆者の考える EBM の成立要件を示した。精神医学における EBM を支えたのは、アメリカ精神医学会の DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) や世界保健機構の ICD (International Classification of Dis-

表1 エビデンスに基づく治療の成立要件

1) すべての研究者と臨床医が診断を共有できること
2) 介入をすべての研究者と臨床医が再現できること
3) 介入の効果が妥当性のある尺度で示されること
4) 統制された対照群が設定され、介入群との間に効果の統計学的に有意な差を認めること
5) 実臨床においてエビデンスの妥当性を検証できること

eases) といった操作的診断基準の普及であったことは言うまでもない。これらの操作的基準は、病因論の影響を廃し、観察可能な症状をもとに診断を行うことを重視している。これらの基準に従うことで、さまざまな国と地域で得られたエビデンスを比較したり、メタ解析を実施することができるだけでなく、臨床医が目の前にいる患者を操作的基準に従って診断し、エビデンスに基づく治療計画を立てることができる。これらの操作的診断基準には批判も多い。すなわち、臨床経過を十分に踏まえることなく、横断像をもとに診断することは表層的であり、必ずしも病態と対応しないのではないか、その意味で患者の罹患する「疾患」を視野に入れた従来診断に優らないのではないかという議論である。しかし、操作的診断基準は、現時点で提案される基準であって、現在の診断基準が精神疾患の病態と1対1対応することを主張するものではない。一つの精神障害 (disorder) のなかに複数の病態が含まれる可能性もあり、ワーキンググループを作って、診断基準に新たな変更が行われている。少なくとも、われわれは操作的診断基準の導入によって、少なくともこれまでよりは共通の病像に対するエビデンスを共有できるようになったことは事実であろう。

精神科医療の難しい点は、治療を必ずしも定式化できない点である。精神療法的介入のように、治療者と患者の間に展開するものをもとに治療が進むという考え方は、精神科に特有なものであろう。このような介入は、同一の病態に対しても治療者によって異なる治療が展開していくことを意味するのであり、EBMになじみにくいということになる。実際、精神分析的治療が普及していた

米国において、精神分析的治療が縮小を余儀なくされた背景には、保険会社が精神分析的治療を標準治療として認めなかったという背景があるという。つまり、保険会社は支払期間中、評価尺度によって臨床症状の改善を評価することを求めるわけであるが、その際、費用対効果比からみて十分ではない治療については、保険会社が治療を受けることを認めないというのである。精神分析における治療効果は、評価尺度による改善とは質的に異なるであろうし、保険会社によって治療内容が決定されるという実情は好ましくない。しかし、日本の精神療法的治療において、病状の見立てと、その治療内容、治療効果に関する説明と同意が必ずしも議論されてこず、「まずお会いしながら考えていきましょう」というスタンスがしばしば選択されてきたことについては再検討が求められていると言わなければならない。その点、薬物療法による介入は、EBMになじみやすい。むしろなじみやすいが故に、エビデンスで薬物療法の多くを語りうると考えてしまうところにピットホールがあるのかも知れない。

EBMでは、治療効果の有無を対照群との比較、あるいは、他の介入との治療効果の比較を行う必要があることから、治療効果を判断する尺度は必須である。治療効果の判定には、不安に対するハミルトン不安評価尺度、社会不安に対するリーボビッツ社会不安評価尺度、うつに対するハミルトンうつ病評価尺度やモントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度、注意欠陥/多動性障害に対するADHD評価スケールやコナーズ評価尺度など、数多くの尺度が開発されている。同時に、副作用に関する尺度も開発されている。日本でも、新薬の導入や新たな適応取得を目指した臨床試験において、これらの評価尺度の日本語版を標準化する手続きが行われている。近年の動向として、精神症状の改善、再発・再燃までの期間などだけではなく、社会的機能や生活自立、さらにはウェルビーイングや生活の質 (QOL) といった患者の主観や生活に基づくアウトカムの指標が導入されつつある。これらのアウトカムの指標の導入は、治

療アルゴリズムに変化をもたらすものである。

エビデンスの強さは、症例報告、オープン試験、二重盲検試験の順に強くなり、最も強いエビデンスは、二重盲検試験のメタ解析から得られる。二重盲検試験においては、統制された対照群が設定され、介入群との間に、評価得点に統計学的な有意差を認められるかどうかが決め手になる。しかし、二重盲検試験においても、スポンサーバイアスの明らかな関与が指摘されており、妥当性のある研究デザインであるかが重要である。メタ解析は、これらの二重盲検試験の併合解析によって得られるもので、介入ごとのエフェクトサイズも求められる。

しかし、エビデンスだけで臨床実践を行うことができないという現実もある。そもそも臨床判断は、それぞれの時点のさまざまな状況をもとに極めて複雑な判断が求められる。その多くについて、エビデンスは提出されておらず、経験的な判断が求められる。また、二重盲検試験などに導入できる患者とは異なる複雑な病像や背景因子を抱えることが多い。つまり、エビデンスは実臨床のなかで検証され、フィードバックを受けて初めて意味があり、また実臨床も純粹に経験的な水準から、エビデンスを踏まえたより合理性のある治療へと発展するのである。

III. 児童青年期精神医学における EBM の問題点

児童青年期の診断をめぐるには、いくつかの問題がある。自閉症では3歳未満、注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) においては7歳未満の症状の存在を必須としているが、青年期以降においては、幼少期のエピソードを確認できないことも少なくない。広汎性発達障害の特性を3歳以降にしか確認できなければ、特定不能の広汎性発達障害 (PDDNOS) と診断されることになるが、PDDNOS には、広汎性発達障害の特性が最も軽い一群と、特性の重症度にかかわらず3歳以降に広汎性発達障害の特性を認めた一群とが混在することになる。近年の疫学調査によれば、広汎性発達障害の半数以上が PDDNOS であるとされるが、

最大多数を占める下位診断のカテゴリーが、異質性のある一群で位置づけられるということはゆゆしき問題であるといわねばならない。

また、アスペルガー障害の診断基準には、コミュニケーション障害の存在が求められておらず、2歳までに初語、3歳までに二語文が見られることとされる。しかし、この基準をぎりぎりですす症例であれば、一定レベルのコミュニケーション障害があると考えべきであるほか、2歳までに初語、3歳までに二語文という基準の根拠も明確でない。そもそも広汎性発達障害の下位分類に明確な境界はなく、スペクトラムとして考えるべきであるという考え方も広く受け入れられている。しかし、スペクトラム概念を受け入れたとき、何を連続的な変数と見るべきであるのか、つまり、言語能力の相違なのか、対人性の相違なのか、知的発達の相違なのかは明確になっていない。広汎性発達障害の児童の近親者に認められる広汎性発達障害の特性の一部、すなわち幅広い表現型の見られる一群を考慮に入れれば、むしろ定型発達から幅広い表現型、PDDNOS、アスペルガー障害、自閉性障害に至る連続体と考えられ、障害の有無を決める境界自体に曖昧さがあることが明らかになる。

さらに、広汎性発達障害と AD/HD の併存を認めるか否かについても議論がある。現行の診断基準では、両者の診断基準を満たす場合には、広汎性発達障害の診断を満たすことになっている。しかし、AD/HD 症状を伴う広汎性発達障害では、AD/HD 症状を伴わない場合に比べて、社会的転帰に困難を伴うほか、薬物療法などの介入を要することが多いことが知られている。また、AD/HD 症状を伴う高機能広汎性発達障害と、広汎性発達障害の傾向を多少とも持ち合わせている AD/HD の間には、診断の移行が起こりえる。これらの問題は、臨床においても混乱をもたらしているほか、生物学的研究においても、広汎性発達障害の患者群には AD/HD 症状を伴う者が含まれており、所見の混入が起こりえる。

さらに、児童青年期の病態と成人期の病態とが

同一であるのか、連続性があるのかについても議論がある。児童青年期の「うつ」については、かつては存在しないとさえ考えられていたが、現在では年齢と発達段階を考慮すれば、成人期と同一の診断基準で診断できるとの考えが広く受け入れられている。しかし、児童青年期の「うつ」の症状は成人期に比べて非定型的であり、抑うつ気分を訴えることが少ない、思考や行動の制止が目立たない、食欲低下や不眠に劣らず過食や過眠も多い、焦燥、不機嫌、攻撃性、反社会的行動を伴うことが多い、言語的な表現力に乏しく自殺企図などの行動化に至ったり、身体症状を訴えることが多いなどの特徴を示す。診断に最も必須とされる抑うつ気分、あるいは、興味または喜びの喪失のうち、抑うつ気分については児童青年期ではいらした気分であることもありえると記されており、うつの中核症状においても成人期の場合と相違が認められる。また、長期の経過を見ると、早期に軽快するものの再発が多く、一部は双極性障害に移行する例も多い。選択的セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、三環系抗うつ薬を児童、青年、若年成人に投与すると自殺関連事象の増加が見られ、その背景には軽躁の出現も含めた賦活化症候群が関与していると考えられており、児童青年期のうつは双極性の特徴を少なからず持ち合わせているとも考えられている。しかし、その双極性障害も児童青年期では非定型的であり、明確な躁病相、うつ病相、エピソード間の回復期がなく、焦燥や不機嫌が前景に立ち、気分循環症や特定不能の双極性障害と診断される例が多いとされる。その症状は、AD/HDや広汎性発達障害とも類似しており、両者の鑑別が重要とされている。さらに、発達段階にある子どもは、病態や症状の表現が多様であり、また併存障害が多く、それらを加味した治療計画を求められる。

薬物療法に限れば、精神療法に比べて介入の均質性は保たれやすい。しかし、児童青年期ではいくつかの問題が認められる。年齢とともに体重が増加するほか、若年者ではクリアランスが良好で

あることから、用量設定に注意が必要である。また、児童、青年では総じて忍容性が低く、また長期投与のリスクとベネフィットのバランスに配慮する。また、治療のターゲットをどこに置くのかも重要な問題である。AD/HDにせよ、治験等で実施する臨床評価は、児童、青年の観察可能な症状を対象としており、患者自身の主観的な生活のしやすさや生活の質などは考慮されていない。しかし、実臨床では、障害の中核症状ではなく、辺縁症状などに対する対症療法として薬物が使用されることがあるが、その多くは経験に裏付けられているに過ぎない。児童、青年ではプラセボの奏成功率が高いことを考えると、薬物自体の効果だけでなく、服薬や通院、その他の心理社会的介入と薬物療法の関係についても考慮する必要がある。

IV. ま と め

児童青年期の薬物療法は、不十分なエビデンスに翻弄され、社会的にも誤解や批判があり、エビデンスに基づく合理的な薬物療法が求められる。「小児に対する安全性は確立されていない」とされる薬剤を適応外使用することが常態化していた現状に訣別しなければならず、そのためには小児の治験の推進や、海外のように新薬承認時に児童、青年での有効性と安全性を確認することを求めるなどのインセンティブが重要であるかもしれない。

児童青年期における症状発現は非定型的であることが多く、また内省に基づく症状評価も困難なことが多い。成人期と同一の診断基準で診断するのか、年齢による表現の違いなのかについては議論がある。一定の手続きを踏めば同様の診断が下せることがEBMの前提であり、児童青年期の診断学に関する議論の高まりが求められる。

薬物療法においては、自然軽快の可能性、長期投与のリスク、児童青年期の病態の多面性なども踏まえ、必要十分量を投与しつつも漫然とした治療にならないこと、他の介入との併行が求められる。その際、標的症状と薬物療法の限界を認識することが重要であるとともに、児童青年期には行動化が多いことも留意する。薬効の評価において

も、中核症状の改善だけでなく、アドヒアランス、
治療継続率、社会生活機能、生活の質などを指標
