

## 特集 強迫スペクトラム障害の可能性と治療——DSM-5の動向と薬物療法を中心に——

## 小児期精神疾患と強迫スペクトラム

岡田 俊

小児における強迫性障害は、成人期とは異なる病態である可能性が、症状プロフィールと併存障害、家族集積性や性差を含めた疫学所見、脳血流などの生物学的所見から示唆されてきた。小児期強迫性障害の臨床症状は、併存障害の症状学的表現と密接な関連を示す。本稿では、広汎性発達障害との関連を中心に展望した。先行研究の解析から、広汎性発達障害と強迫性障害は相互に密接に関連していること、しかし、その症状プロフィールからは広汎性発達障害に併存する強迫症状が強迫性障害単独例とは異なる位置づけをもつことが示唆された。Hollanderらの強迫スペクトラム概念でいえば、広汎性発達障害に併存する強迫症状、とりわけ常同性は、強迫性よりも衝動性としての位置付けに近く、皮質レベルよりも、基底核などの皮質下領域のなかで衝動制御に関わる脳領域の機能障害が関与することが示唆される。薬物療法に関する知見は、セロトニン再取り込み阻害薬よりも抗精神病薬の有効性を強く示しており、かかる病態理解の妥当性を支持している。

〈索引用語：強迫性、常同性、衝動性、広汎性発達障害、薬物療法〉

## 1. はじめに

小児における強迫は、成人と異なり、正常の心理発達過程における強迫から強迫性障害(OCD)に至るまで幅広い。近年の報告によれば、小児期発症OCDは決して稀ではなく、成人期OCDの半数は児童期または青年期に発症しており(Karno, et al., 1990)、小児におけるOCDの有病率も1~2.3%に及ぶという(Robins, et al., 1981)。しかし、小児期にOCD症状を主訴として受診する患者は数少ない。その背景には、小児期OCDが自我違和性を伴いにくく、加えて言語的な表現力も乏しいため、強迫観念や強迫行為に伴う苦痛を訴えて受診に至ることが少ないこと、さらには、併存障害が高率に認められ、併存障害の方が受診理由になりやすいことがあげられる。併存障害としては、注意欠如・多動性障害、大うつ病性障害、チック障害、特異的発達障害、トゥレット障害、反抗挑戦性障害、不安障害などが挙

げられるが、本稿で述べる広汎性発達障害の併存も多い(Ghaziuddin, et al., 1992; Le Couteur, et al., 1989; Muris, et al., 1998; Rumsey, et al., 1985)。

これらの併存障害とOCDは、病態ならびに症状レベルにおいて密接な結びつきがある。例えば、トゥレット障害の小児は、チックに先行する前駆衝動を打ち消すように儀式的行動をとることがあるほか、挨拶を繰り返したり、幾度も確認したりするが、これらは不安に基づく行動というよりもそうせざるを得ないと駆り立てられる衝動が関与している。すなわち、トゥレット障害に併存する強迫は衝動性に近い。また、広汎性発達障害に伴う強迫は、強迫性そのものが本人の構えとなっており、それを崩されることへの不安が強迫をもたらす。つまり、成人期に発症するOCDと小児期に発症するOCDは病態レベルの相違がある可能性があり、性差の相違(Leonard, et al., 1992)、

遺伝性の高さ (Groothoest, et al., 2005), 併存障害のプロファイルの相違や, 脳血流分布などの生物学的所見がそのことを支持している (Busatto, et al., 2001).

OCDを対象にした臨床試験のメタ解析では, clomipramineを上回る臨床効果を示したのは fluoxetine と sertraline のみで, 日本で成人に対する適応を有する paroxetine や fluoxetine は clomipramine を上回る有効性を示していない。また, 薬物療法の効果は総じて認知行動療法を上回らず, 薬物療法はチックの併存例, 外在化障害の顕著な患者では有効性が乏しく, 成人期 OCD と異なる治療反応性を示す。

本稿では, もっとも頻度が高く, 症状面においても OCD と濃密な関連を示す小児期 OCD と広汎性発達障害 (PDD) の併存例について, その病態と薬物療法について検討を加えることとした。

## 2. 広汎性発達障害と強迫性障害の関連性

PDD は, 対人関係の障害, コミュニケーションの障害, 限局した関心と活動によって特徴づけられる発達障害であるが (American Psychiatric Association, 1994), これらの中核障害に加え, しばしば, 多動性-衝動性, 不注意, 攻撃性, かんしゃく, 易刺激性, 不眠, 自傷, 儀式的行動, 常同行動, 常同性への固執, 焦燥, 情緒不安定などの関連症状, ならびに, 学習障害, 知的障害, てんかん, 睡眠障害, トウレット障害, 不安障害, OCD, 気分障害などの併存障害, 二次的に学習された行動上の問題を伴う (岡田ら, 2006)。

すなわち, PDD には, しばしば OCD 症状が併存するものの, その水準は, 中核障害としてのこだわりから, 併存障害としての儀式的行動, 常同行動, 常同性への固執, さらに併存障害としての強迫性障害に至るまで広がっている。

### 1) 疫学的プロファイルに基づく検討

PDD にはしばしば強迫症状が認められるものの, 中核症状から関連症状, 併存症状などに幅広

く広がり, 自我違和感や不合理性の自覚を必ずしも確認できないなどの問診上の困難さもあることから, 臨床症状の明確な位置づけを確認できないこともしばしばである。

実際, PDD と併存症としての OCD の併存率を調べた研究では, 1.5% から 81% までばらつきがあり (Ghaziuddin, et al., 1992; Le Couteur, et al., 1989; Muris, et al., 1998; Rumsey, et al., 1985), OCD 症状の位置づけを特定することの困難さが改めて示唆される。DSM-IV を用いて, 知能指数 (IQ) が 65 以上の自閉症児 109 人 (平均年齢  $9.2 \pm 2.7$  歳, 男:女 = 94.3 : 5.7, IQ  $82.55 \pm 23.42$ ) を対象にした調査では, OCD 併存率は 37.2% であり, 特定の恐怖症に次ぐ併存率となっている (Leyfer, et al., 2006)。

また, 知的障害の併存例では OCD 併存率が 14 倍高いことも示唆される (Dekker, et al., 2003)。PDD に併存する知的障害の重症度が高いほど, 言語遅滞が顕著で, 常同行動や自傷が多いことが, かつてから報告されていた (Wing, et al., 1979)。このことは, PDD に併存する OCD 症状を考える上で, 知的障害の重症度を考慮に入れる必要性を示している。

### 2) PDD に併存する OCD 症状の検討

PDD に併存する OCD 症状と単独の OCD の症状プロファイルを比較した研究は, 両者の相違を報告している。例えば, McDougale ら (1995) は, OCD 群 ( $n=50$ ) では強迫観念のみの場合や, 洗浄, 確認, 数かぞえが多いのに対し, 自閉症群 ( $n=50$ ) では, 順序, ため込み, 質問癖, 触る, 叩く, 自傷が多いと報告している。また, Rumsey ら (1985) は, PDD 群 ( $n=40$ ) では OCD 単独群 ( $n=40$ ) に比べ, 強迫観念, 確認, 反復行為が少ないという。また, Russel (2008) は, 高機能広汎性発達障害 (HFPDD) の成人 40 人と OCD の成人 45 人の Y-BOCS を比較し, OCD 群では反復, 身体に関する強迫観念と儀式が多いと報告している。さらに, Zandt ら (2007) は, HFPDD 群, OCD 群, 対照群を比較

し、反復的行動には相違がないものの、OCD 群では儀式や強迫行為が多いことを報告している。

これらの報告は、OCD 群と PDD の OCD 症状の間に症状プロファイルの相違があることを示唆しているが、その結果は一貫しておらず、PDD 患者の表現様式や知的障害の併存の有無による症状プロファイルの相違を見ている可能性も考えられる。近年では、OCD のうち、ため込みのある OCD とため込みのない OCD は異なる脳内基盤をもつ可能性が示唆されており、PDD の OCD 症状は、ため込みのある OCD の方に病態的に近い可能性も考えられる。

### 3) OCD に併存する PDD 特性の検討

複数の報告が OCD 患者における PDD 特性を報告している。OCD 児では活動性が低く、物怖じ、社会性の乏しさが認められるという (Ivarsson, et al., 2004)。また、OCD 児 109 人を対象に自閉症特性を親用質問紙で評価したところ、OCD+PDD (平均スコア±SD; 12.9±6.82) > OCD+tic (6.7±6.70) > OCD+AD/HD (7.0±6.46) > OCD のみ (2.8±2.90) であった (Ivarsson, et al., 2008)。

そのほかにも、PDD 児の反復的行動が家族の OCD 傾向と関係することを報告した研究 (Abramson, et al., 2003)、OCD 80 人の第一度親族において、対照 73 人と比べて対人関係に有意な障害が見られるという報告 (Cullen, et al., 2008)、自閉症の第一度親族、OCD の第一度親族では実行機能のうちハノイの塔の成績のみが共通して低下していることが報告されている。

### 4) PDD における常同性の症状学的位置づけとその病態

PDD における常同行動を、強迫性の表現と見なすかどうかについては、議論がある。例えば、Simeon ら (2001) は、常同性を極めて反復的、あるいは単一の固定化した動きであり、行為に意味を持たないものであり、一方、強迫性は反復的で儀式化された行動様式であり、抗しがたさがあ

り、その行為の後に解放感を伴うものであるとしている。Carcani-Rathwell ら (2006) は、反復的・常同的行動を、感覚・運動レベルの低次の行動と認知の柔軟性の乏しさに基づく高次の行動に分けた。PDD 319 人、知的障害 (MR) を伴う PDD 183 人、MR のみの 119 人について調べたところ、MR のみの場合には感覚・運動レベルと認知の柔軟性の乏しさによる行動との両方が見られたが、MR を伴わない PDD では、認知の柔軟性の乏しさに基づく行動のみが認められたという。

さらに、Hollander ら (2005 a) は、17 人の自閉症の成人 17 人と定型発達の成人を対象にした MRI の容積測定を行い、右の尾状核、被殻の脳容積が常同行動の重症度と相関していた。すなわち、基底核などの皮質下領域のなかで衝動制御に関わる脳領域の機能障害が常同性に関与しており、皮質下領域に加え、皮質レベルの関与が主体となる強迫性との間に相違があることが示唆されている。

これらの知見は、PDD と OCD の間には症状学的な関連性があること、しかし、PDD に伴う OCD 症状のプロファイルは、OCD 単独例との相違を示しており、OCD 症状のなかの常同性について考えると、これは強迫性というよりも衝動性に近い症状と考えられ、強迫スペクトラムの考え方が 1 つの視座を与える可能性がある。

## 3. 広汎性発達障害に併存する強迫症状に対する薬物治療のエビデンス

病態の相違は薬物反応性に関連する。広汎性発達障害の OCD 症状に対する薬物療法、認知行動療法 (CBT) の有効性と忍容性に関するエビデンスを展望し、その病態上の相違を検討する。

〔クロミプラミン〕

・Brodkin ら (1997)

広汎性発達障害がある成人 35 人 (自閉症 18 人、アスペルガー障害 6 人、PDD-NOS 11 人) を対象にした 12 週のオープン試験である。試験を終えた 33 人のうち 18 人 (55%) で反復的思考、反復的行動、攻撃性、対人関係障害 (アイコンタ

クト、言葉に対する反応)が改善した。副作用は3人にみられ、けいれん発作、体重増加、便秘、鎮静、性感消失が認められた(うち2人は既往あり)。

・Gordonら(1993)

24人の自閉症児(6~18歳)を対象にした二重盲検試験であり、プラセボ群とクロミプラミン群(152 mg/日)、デジプラミン群(127 mg/日)を比較している。その結果、怒り、強迫、儀式的行動については、クロミプラミン>デジプラミン=プラセボであり、多動については、クロミプラミン=デジプラミン>プラセボであった。副作用として、QT延長、頻脈、てんかん発作が認められた。

・Sanchezら(1996)

8人の自閉症児(3~8歳)を対象に5週間クロミプラミン(平均103 mg/日)を投与したところ、1人が改善しただけで、治療効果は見られなかった。副作用として、鎮静や攻撃性、易刺激性、多動の増悪、尿閉、便秘、眠気が認められた。

[フルオキセチン]

・Hollanderら(2005 b)

45人の広汎性発達障害の児童青年を対象にした二重盲検クロスオーバー試験であり、強迫、反復的行動の改善が認められた。

・Cookら(1992)

自閉症がある23人(7~28歳)を対象にしたオープン試験(10~80 mg/日)であり、臨床全般改善度が15人で改善した。副作用として、脱抑制、軽躁、焦燥、多動、食欲低下、不眠が認められた。

[フルボキサミン]

・Martinら(2003)

広汎性発達障害の青年18人(11.3±3.6歳)に1.5 mg/kg/日のフルボキサミンを投与したところ、activationで3人、無効で1人が脱落し、14人が10週を完結した。8人では部分的な反応を示したが、全体としては効果が認められなかった。

・McDougleら(1996)

自閉症の成人30人(18~53歳)を対象とした12週間の二重盲検試験(平均276.7 mg/日)であり、フルボキサミン群の15人中8人(53%)で強迫的・反復的行動、攻撃性が改善したが、プラセボ群では改善が認められなかった。副作用として、嘔気、鎮静が認められた。

[パロキセチン]

・Davanzoら(1998)

重度~最重度の知的障害がある15人(うち7人が広汎性発達障害)の成人を対象とした4ヶ月のオープン試験(20~50 mg/日)であり、1ヶ月後の評価で攻撃性の減少が認められたが、4ヶ月後の評価では効果が認められなかった。

[セルトラリン]

・McDougleら(1998 a)

広汎性発達障害の42人(自閉症22人、アスペルガー障害6人、PDD-NOS14人)を対象にした12週間のオープン試験(122 mg/日)であり、そのうち24人(57%)が改善した。反復的行動、攻撃性は改善するも、対人関係は不変であった。

・Hellingsら(1996)

知的障害がある9人(うち5人が自閉症)を対象に28日間、25~150 mg/日のセルトラリンを投与した。うち8人で攻撃性、自傷が改善した。

・Steingardら(1997)

9人の自閉症児(6~12歳)を対象にセルトラリン25~50 mg/日を投与したところ、うち8人で不安、易刺激性、変化に伴う情動不穏、常同性への固執が改善した。しかし、うち3人は3~7ヶ月で効果消失、増量で焦燥が出現した。

[リスペリドン]

・McDougleら(1998 b)

広汎性発達障害の成人31人(自閉性障害17人、PDD-NOS14人、平均28.1±7.3歳)を対象に12週間観察した。投与量は2.9±1.4 mg/日(1~6 mg/日)であった。奏功したのはリスペリドン群の57%、プラセボ群の0%であり、リスペリドン群ではプラセボ群に比して攻撃性(p<0.001)、易刺激性(p<0.01)、反復行動(p<

0.001), 抑うつ ( $p < 0.03$ ), 不安と神経質 ( $p < 0.02$ ) が有意に改善した。副作用として, 軽度の一過性の鎮静が認められた。

・McCracken ら (2008)

101人の自閉症児(平均年齢 $8.8 \pm 2.7$ 歳)を対象とした8週間の二重盲検プラセボ対照試験(リスペリドン $1.8 \pm 0.7$ mg/日,  $0.5 \sim 3.5$ mg/日)であり, 易刺激性の改善が, リスペリドン群の56.9%, プラセボ群の14.1%で認められ, 両群間に有意差があった( $p < 0.001$ )。臨床全般改善度の改善についても, リスペリドン群の69%, プラセボ群12%と両群間に有意差が認められた( $p < 0.001$ )。副作用として, 体重増加(リスペリドン群2.7kg対プラセボ群0.8kg), 食思亢進, 全身倦怠感, 眠気, めまい, 流涎が認められた。

・McDougle ら (2005)

自閉症の児童青年101人(平均8.2歳, 5~17歳, 82人が男性)を対象とした二重盲検プラセボ対照試験(リスペリドン $1.8 \pm 0.7$ mg/日,  $0.5 \sim 3.5$ mg/日)でリスペリドンが奏功した34人とプラセボに無反応で, その後, リスペリドンを投与されて奏功した29人の計63人について16週間の追跡試験を実施(リスペリドン $2.1 \pm 0.8$ mg/日)したところ, Ritvo-Freeman 実生活評価尺度でプラセボ群に比べ総得点, 感覚運動領域, 情緒反応領域, 感覚反応領域で有意な改善を認めた。対人関係, 言語では有意差は認められなかった。Y-BOCS 児童版, Vineland 適応行動尺度では, 限局的, 反復的, 常同的な行動と関心に改善が認められたが, 対人関係やコミュニケーションには改善が見られなかった。

〔CBT〕

・Russell ら (2008)

HFPDD 成人24人(男:女=21:3, 平均VIQ=103, 平均PIQ96)に対する非盲検試験であり, 通常治療に比べ認知行動療法群では有意な改善が見られたが, 40%がCBTに反応しなかった。

〔総括〕

二重盲検試験で有効性が確認されているのはク

ロミプラミン, フルオキセチン, フルボキサミン, リスペリドンである。セロトニン再取り込み阻害薬の有効性は, OCD 単独例に比べると総じて低く, 抗精神病薬リスペリドンの有効性が顕著に認められている。

#### 4. ま と め

小児期OCDは, 成人期とは異なる病態である可能性が示唆されてきた。OCD症状の表現は, 併存障害と密接な関連を示しており, 本稿ではPDDとの関連を中心に展望した。

OCD症状はPDDの中核症状, 関連症状, 併存症としてのOCDにまで幅広く拡がっており, しばしば両者を明確に鑑別することは困難である。実際, 複数の疫学的研究間にみられるPDDとOCDの併存率の相違は, その同定の困難さをまさしく表している。

PDD患者におけるOCDの有病率の高さ, および, OCD患者とその親族におけるPDD傾向の存在は, PDDとOCDの病態の連続を示唆する。その一方で, PDDに併存するOCDとOCD単独例では, 症状スペクトラムに相違があることから, 病態の上では連続性を持ちながらも, その生物学的基盤, あるいは, 症状表現のあり方が異なっていることが示唆される。

Hollander らの強迫スペクトラム概念でいえば, PDDに併存する強迫症状, とりわけ常同性は, 強迫性よりも衝動性としての位置付けに近く, 皮質レベルよりも, 基底核などの皮質下領域のなかで衝動制御に関わる脳領域の機能障害が関与することが示唆される。また, 同じく衝動性が強く, 基底核領域の関与するトゥレット障害とも関連性が示唆される。PDDにおけるOCD症状は, 強迫性よりも衝動性に近い位置づけをもつといえ, 治療反応性において, セロトニン再取り込み薬よりも抗精神病薬の方が明らかな反応を示していることも, 本知見を支持するものと思われる。

本稿は, 精神・神経疾患研究開発費(20委-6)「児童思春期強迫性障害(OCD)診断・治療ガイドラインの検証

及び拡充に関する研究」(代表研究者 金生由紀子)の分担研究「広汎性発達障害との関連からみた児童思春期強迫性障害(OCD)診断・治療ガイドラインの検証及び拡充に関する研究」(分担研究者 岡田 俊)の一環としてまとめられたものであり、岡田俊「小児期精神疾患における強迫性・衝動性と薬物療法：広汎性発達障害との関連を中心に、臨床精神薬理, 14 (4); 599-605, 2011」をもとに作成された。

## 文 献

- 1) Abramson, R.K., Ravan, S.A., Wright, H.H., et al.: The relationship between restrictive and repetitive behaviors in individuals with autism and obsessive compulsive symptoms in parents. *Child Psychiatry Human Development*, 36 (2); 155-165, 2005
- 2) American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. American Psychiatric Publishing, Washington, D.C., 1994
- 3) Brodtkin, E.S., McDougle, C.J., Naylor, S.T., et al.: Clomipramine in adults with pervasive developmental disorders: a prospective open-label investigation. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 7 (2); 109-121, 1997
- 4) Busatto, G.F., Buchpiguel, C.A., Zamignani, D. R., et al.: Regional cerebral blood flow abnormalities in early-onset obsessive-compulsive disorder: an exploratory SPECT study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40 (3); 347-354, 2001
- 5) Carcani - Rathwell, I., Rabe - Hasketh, S., Santosh, P.J.: Repetitive and stereotyped behaviours in pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry*, 47 (6); 573-581, 2006
- 6) Cook, E.H. Jr., Rowlett, R., Jaselskis, C., et al.: Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31 (4); 739-745, 1992
- 7) Cullen, B., Samuels, J., Grados, M., et al.: Social and communication difficulties and obsessive-compulsive disorder. *Psychopathology*, 41; 194-200, 2008
- 8) Davanzo, P.A., Belin, T.R., Widawski, M.H., et al.: Paroxetine treatment of aggression and self-injury in persons with mental retardation. *Am J Ment Retard*, 102 (5); 427-437, 1998
- 9) Dekker, M.C., Koot, H.M.: DSM-IV disorders in children with borderline to moderate intellectual disability. II: child and family predictors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42 (8); 923-331, 2003
- 10) Ghaziuddin, M., Tsai, L., Ghaziuddin, N.: Comorbidity of autistic disorder in children and adolescents. *European Child Adolescent Psychiatry*, 1; 209-213, 1992
- 11) Gordon, C.T., State, R.C., Nelson, J.E., et al.: A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 50 (6); 441-447, 1993
- 12) Grootheest, D.S., van, Cath, D.C., Beekman, A. T., et al.: Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Res Hum Genet*, 8 (5); 450-458, 2005
- 13) Hellings, J.A., Kelley, L.A., Gabrielli, W.F., et al.: Sertraline response in adults with mental retardation and autistic disorder. *J Clin Psychiatry*, 57 (8); 333-336, 1996
- 14) Hollander, E., Anagnostou, E., Chaplin, W.: Striatal volume on magnetic resonance imaging and repetitive behaviors in autism. *Biol Psychiatry*, 58; 226-232, 2005a
- 15) Hollander, E., Phillips, A., Chaplin, W., et al.: A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*, 30 (3); 582-589, 2005b
- 16) Hollander, E., King, A., Delaney, K., et al.: Obsessive-compulsive behaviors in parents of multiplex autism families. *Psychiatry Res*, 117; n11-16, 2003
- 17) Ivarsson, T., Winge-Westholm, C.: Temperamental factors in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder (OCD) and in normal controls. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 13 (6); 365-372, 2004
- 18) Ivarsson, T., Melin, K.: Autism spectrum traits in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder (OCD). *J Anxiety Disord*, 22 (6); 969-978, 2008
- 19) Karno, M., Golding, J.: Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Disorders in America: The*

Epidemiological Catchment Study (ed. dy Robins, L.N., Requier, Da.). The Free Press, New York, 1990

20) Le Couteur, A., Rutter, M., Lord, C., et al.: Autistic diagnostic interview: A semi-structured interview for parents and caregivers of autistic persons. *J Autism Dev Disord*, 19; 363-387, 1989

21) Leyfer, O.T., Folstein, S.E., Bacalman, S., et al.: Comorbid psychiatric disorders in children with autism: Interview development and rates of disorders.. *J Autism Dev Disord*, 36 (7); 849-861, 2006

22) Leonard, H.L., Swedo, S.E., Lenane, M.C., et al.: A 2-to 7-year follow-up study of 54 obsessive-compulsive children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*, 50 (6); 429-439, 1993

23) Martin, A., Koenig, K., Anderson, G.M., et al.: Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: A prospective, open-label study. *J Autism Dev Disord*, 33 (1); 77-85, 2003

24) McCracken, J.T., McGough, J., Shah, B., et al.: Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*, 347 (5); 314-332, 2008

25) McDougle, C.J., Kresch, L.E., Goodman, W.K., et al.: A case-controlled study of repetitive thoughts and behavior in adults with autistic disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 152 (5); 772-777, 1995

26) McDougle, C.J., Naylor, S.T., Cohen, D.J., et al.: A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53 (11); 1001-1008, 1996

27) McDougle, C.J., Brodtkin, E.S., Naylor, S.T., et al.: Sertraline in adults with pervasive developmental disorders: a prospective open-label investigation. *J Clin Psychopharmacol*, 18 (1); 62-96, 1998a

28) McDougle, C.J., Holmes, J.P., Carlson, D.C., et al.: A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 55 (7); 633-641, 1998b

29) McDougle, C.J., Scahill, L., Aman, M.G., et al.: Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the

research units on pediatric psychopharmacology. *Am J Psychiatry*, 162 (6); 1142-1148, 2005

30) Muris, P., Steerneman, P., Merckelbach, H.: Comorbid anxiety symptoms in children with pervasive developmental disorders. *J Anxiety Disorders*, 12; 387-393, 1998

31) 岡田 俊, 十一元三: 広汎性発達障害の認知と行動特性. *作業療法ジャーナル*, 40 (10); 1032-1046, 2006

32) Robins, L., Helzer, J., Croughan, J., et al.: National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule: Its history, characteristics, and validity. *Arch Gen Psychiatry*, 38; 381-339, 1981

33) Rumsey, J.M., Rapoport, J.L., Sceery, W.R.: Autistic children as adults: Psychiatric, social, and behavioral outcomes. *J American Academy Child Psychiatry*, 24; 465-473, 1985

34) Russel, J.A.: Obsessions and compulsions in Asperger syndrome and high-functioning autism. *Br J Psychiatry*, 186; 525-528, 2008

35) Russel, A.J., Mataix-Cols, D., Anson, M.A.W., et al.: Psychological treatment for obsessive-compulsive disorder in people with autism spectrum disorders; A pilot study., *Psychother Psychosom*, 78; 59-61, 2008

36) Sanchez, L.E., Campbell, M., Small, A.M., et al.: A pilot study of clomipramine in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35 (4); 537-544, 1996

37) Simeon, D., Favazza, A. R.: Self-injurious behaviors: Phenomenology and assessment. *Self-injurious Behaviors: Assessment and Treatment* (ed. dy Simeon, D., Hollander, E.). American Psychiatric Press, Washington, D.C., p. 1-28, 2001

38) Steingard, R.J., Zimnitzky, B., DeMaso, D.R., et al.: Sertraline treatment of transition-associated anxiety and agitation in children with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 7 (1); 9-15, 1997

39) Wing, L., Gould, J.: Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord*, 9 (1); 11-29, 1979

40) Zandt, F., Prior, M., Kyrios, M.: Repetitive behaviour in children with high functioning autism and obsessive compulsive disorder, *J Autism Dev Disorde*, 37; 251-259, 2007