

小児注意欠陥多動性障害に対するメチルフェニデート徐放剤の効果

石田 悠 宮島 祐 森地 振一郎
菅波 佑介 小穴 信吾 山中 岳
星 加 明 徳

東京医科大学小児科学講座

【要旨】 2007年12月よりメチルフェニデート徐放剤 (osmotic controlled-release oral system MPH: OROS-MPH) が発売され、小児の注意欠陥多動性障害 (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: ADHD) への投与が承認された。本研究の目的は、ADHD の治療に OROS-MPH を使用した小児 109 例を対象として、効果、副作用、問題点など、臨床症状について検討することである。

OROS-MPH を 4 ヶ月以上継続した ADHD 患児 109 例を対象とし、広汎性発達障害 (Pervasive Developmental Disorder: PDD) を併存した 79 例と、併存のない 30 例で、OROS-MPH の効果、副作用を比較した。

保護者、学校の担任教師による DSM-IV 評価尺度のトータルスコアおよびサブスコア平均値は、いずれも有意に改善した。これらの効果は PDD 併存の有無による差異を認めなかった。副作用は、薬剤承認時の報告とほぼ同等の頻度で認められ、比較的安全に使用できるが、慎重な観察が重要と考えられた。また、OROS-MPH は粉砕できず、錠剤を内服できない児では服薬できないという問題点がある。さらに、規格が 18 mg と 27 mg の 2 種類のみではなく、少量の単位で調整が可能となるよう改善が望まれる。今後、OROS-MPH の臨床効果に関しては、更なるエビデンスの蓄積が必要である。

はじめに

注意欠陥多動性障害 (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: ADHD) は、年齢に比して不適当な不注意、多動性、衝動性を有し、症状が 7 歳未満から存在する行動障害である¹⁾。治療は、環境調整や疾患特性に合わせた対応などの心理社会的対応と、薬物療法の組み合わせが主体である。薬物療法はメチルフェニデート速放剤 (immediate-release methylphenidate: IR-MPH、リタリン[®]) が有効であったが、ADHD に対する保険適応がなく、オフラベルでの使用を余儀なくされ、さらに成人での乱用が

社会問題となったため、2007年12月より使用できなくなった。同年12月よりメチルフェニデート徐放剤 (osmotic controlled-release oral system MPH: OROS-MPH、コンサータ[®]) が発売され、6歳以上18歳未満のADHD患者に使用が認められた。OROS-MPHは従来のIR-MPHに比して、剤型が錠剤のみで散剤がない、効果が約12時間持続するため1日1回の内服で済む、などの特徴がある。OROS-MPHの効果、副作用、問題点など、臨床症状の変化について検討したので報告する。

平成 22 年 12 月 20 日 受付、平成 23 年 4 月 4 日 受理

キーワード: 注意欠陥多動性障害、広汎性発達障害、メチルフェニデート、OROS-MPH

(別冊請求先: 〒 160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学病院小児科 石田 悠)

TEL: 03-3342-6111 FAX: 03-3344-0643 E-mail: ishiyu@tokyo-med.ac.jp

対象および方法

1. 対象

東京医科大学病院 小児科を受診した患児のうち、2007年12月から2010年4月までに OROS-MPH を開始した ADHD 患児で、4ヶ月以上経過を追うことのできた109症例について、OROS-MPHの有用性を検討した。なお、2009年4月には選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるアトモキセチン（ストラテラ[®]）の ADHD に対する使用が承認されたが、本研究では調査期間中に併用した例はなかった。

ADHD の診断は、American Psychiatric Association による Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV) の診断基準²⁾に従った。また、その際、患児本人に対し、知能検査として WISC-III、一部低年齢児には田中ビネー式を行った。保護者には、子どもの行動チェックリスト、異常行動歴（自閉性障害）チェックリストを確認した。症

例によっては強迫性障害や反抗挑戦性障害との鑑別も行った。

効果判定および副作用に関して、高機能自閉症あるいはアスペルガー障害を含む広汎性発達障害（Pervasive Developmental Disorders：PDD）併存の有無により、ADHD 単独群（A 群）と PDD 併存群（P 群）の2群に分類し、比較・検討した。

本研究にあたっては、研究の趣旨や概要、得られた情報を他の目的に使用しないことを十分に説明し、書面により保護者から同意を得たうえで実施した。

2. 効果判定（Table 1）

ベースライン（加療前）の時点と、OROS-MPH 開始から4ヶ月以上経過し、用量が一定となった時点の2点で、保護者ならびに学校の担任教師により、チェックリスト形式の DSM-IV 評価尺度を用いて評価した。DSM-IV 評価尺度は、DSM-IV 診断基準における不注意に関する症状9項目および、多動・衝動性に関する症状9項目で成り立っている。各症

Table 1 ADHD DSM-IV rating scale

Symptoms of inattention (9)	
	1. often fails to give close attention to details or makes careless mistakes in schoolwork, work, or other activities
	2. often has difficulty sustaining attention in tasks or play activities
	3. often does not seem to listen when spoken to directly
	4. often does not follow through on instructions and fails to finish schoolwork, chores, or duties in the workplace (not due to oppositional behavior or failure of comprehension)
	5. often has difficulty organizing tasks and activities
	6. often avoids, dislikes, or is reluctant to engage in tasks that require sustained mental effort (such as schoolwork or homework)
	7. often loses things necessary for tasks or activities at school or at home (e.g. toys, pencils, books, assignments)
	8. often easily distracted by extraneous stimuli
	9. often forgetful in daily activities
Symptoms of hyperactivity-impulsivity (9)	
Hyperactivity	1. often fidgets with hands or feet or squirms in seat
	2. often leaves seat in classroom or in other situations in which remaining seated is expected
	3. often runs about or climbs excessively in situations in which it is inappropriate (in adolescents or adults, may be limited to subjective feelings of restlessness)
	4. often has difficulty playing or engaging in leisure activities quietly
	5. often talks excessively
	6. often 'on the go' or often acts as if 'driven by a motor'
Impulsivity	7. often has difficulty awaiting turn in games or group situations
	8. often blurts out answers to questions before they have been completed
	9. often interrupts or intrudes on others, e.g. butts into other children's games

from the American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, American Psychiatric Association, 1994

状を 0 点：ない、もしくはほとんどない、1 点：時々ある、2 点：しばしばある、3 点：非常にしばしばある、の 4 段階で評価（54 点満点）する形で構成されている。

3. 副作用

OROS-MPH 服薬に伴う副作用に関して、109 症例全例を対象に、定期受診ごとに問診で確認した。食欲低下、不眠、チック、頭痛、胃腸障害などを承認時の報告³⁾と比較し、服薬中止の原因となった副作用について検討した。

4. 統計

患者背景の統計には χ^2 乗検定または関連する 2 群の t 検定を使用し、DSM-IV 評価尺度の検定にはウィルコクソン符号付順位和検定を使用した。いずれも P 値 0.05 以下を有意差ありと判定した。

結 果

1. 患者背景

全 109 例の内訳は、OROS-MPH 開始年齢が 7 歳 0 ヶ月から 16 歳 1 ヶ月まで（平均 9 歳 10 ヶ月）で、男児 96 例、女児 13 例であり、従来の報告と同様に男児が有意に多かった。年齢別は 7～9 歳が 69 例、10～12 歳が 28 例、13～16 歳が 12 例で、若年層が多かった。

ADHD 単独（A 群）は 30 例で、PDD 併存（P 群）は 79 例だった。A 群は平均 9 歳 2 ヶ月、P 群は平均 10 歳 1 ヶ月で、年齢に有意な差を認めなかった。また、A 群は男児 29 例、女児 1 例、P 群は男児 67 例、女児 12 例であり、A 群と P 群の男女比にも、有意差はなかった。

ADHD のタイプ別分類では、不注意優勢型が 38 人（34.9%）、多動・衝動性優勢型が 8 人（7.3%）、混合型が 63 人（57.8%）で、不注意優勢型と混合型が多い傾向があった。A 群と P 群で、タイプ別分類に有意な差を認めなかった。

2. 効果判定：DSM-IV 評価尺度の変化（Fig. 1）

全 109 例のうち、副作用のため中止した 15 例と、効果不十分のため中止した 6 例を除き、調査期間中に継続服用できた 88 例を対象とした。調査期間中に DSM-IV 評価尺度を複数回評価しえた保護者は 49 人、担任教師は 27 人であった。

2-1 トータルスコアの変化（Fig. 2）

保護者による DSM-IV 評価尺度のトータルスコア平均値は、ベースラインが 31.2 点、服用後が 16.3 点と、有意に減少していた。担任教師のトータルスコア平均値も、ベースラインが 29.5 点、服用後が 14.4 点と、有意に減少を認めた。

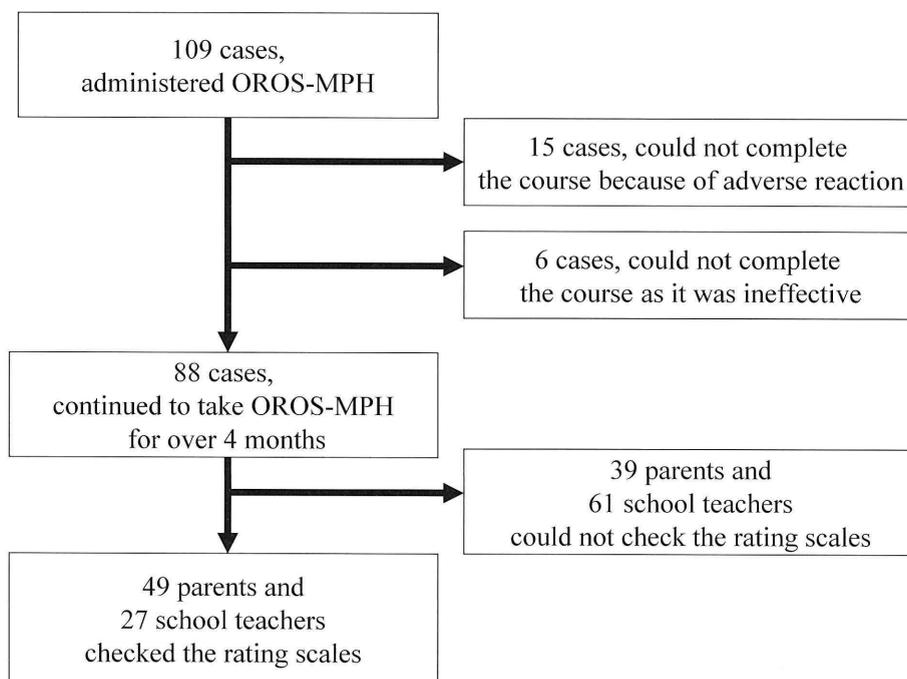


Fig. 1 Flow chart of the patients

2-2 サブスコア（不注意に関する症状および多動・衝動性に関する症状）の変化（Fig. 3）

診断基準の下位項目である、不注意に関する症状と多動・衝動性に関する症状について、それぞれのサブスコア平均値の変化を Fig. 3 に示す。保護者の評価では、不注意に関する症状のサブスコア平均値は、ベースラインが18.4点、服用後が10.1点、多動・衝動性に関する症状のサブスコア平均値は、ベースラインが13.5点、服用後が6.3点と、いずれも有意に減少していた。担任教師の評価でも同様の結果を得られた。

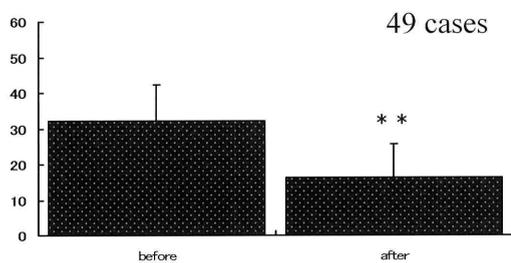
2-3 ADHD 単独群（A 群）と PDD 併存群（P 群）との比較（Fig. 4）

ADHD 単独群（A 群）と、PDD 併存群（P 群）の2群間でトータルスコアならびにサブスコアの平均値を比較した。保護者の評価、担任教師の評価の双方で、同様にスコアの改善を認め、2群間に明らかな差異は認められなかった。

3. 副作用（Table 2）

副作用の発現率は、薬剤承認時の報告³⁾ とほぼ同等だった。最も多く認められたのは食欲低下であり、次いで初期不眠症（入眠困難）、頭痛が多く認められた。A 群と P 群で、副作用の発現率に有意な差を認めなかった。

A. assessments by parents



B. assessments by school teachers

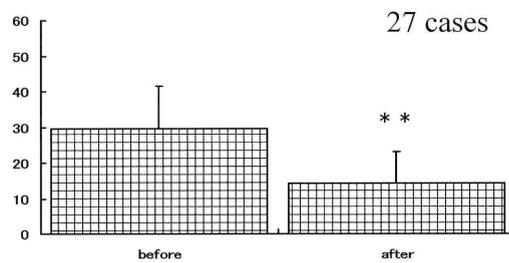
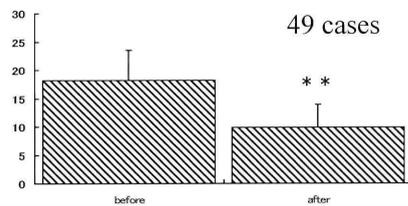


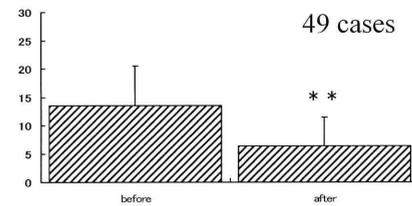
Fig. 2 Changes in average of ADHD rating scale total score
Mean ADHD rating scale total score with standard deviation. A : assessments by parents. B : assessments by school teachers. Wilcoxon signed-rank test was adopted for analysis.
**P Value<0.001

inattention scores

A. assessments by parents



hyperactivity scores



B. assessments by school teachers

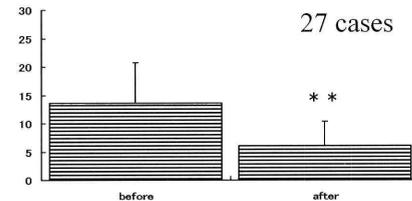
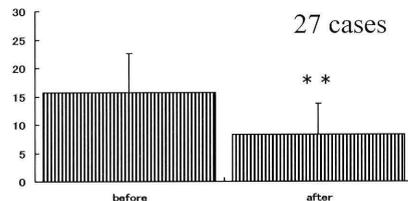


Fig. 3 Changes in average of ADHD rating scale sub score
Mean ADHD rating scale sub score with standard deviation. A : assessments by parents. B : assessments by school teachers. Wilcoxon signed-rank test was adopted for analysis.
**P Value<0.001

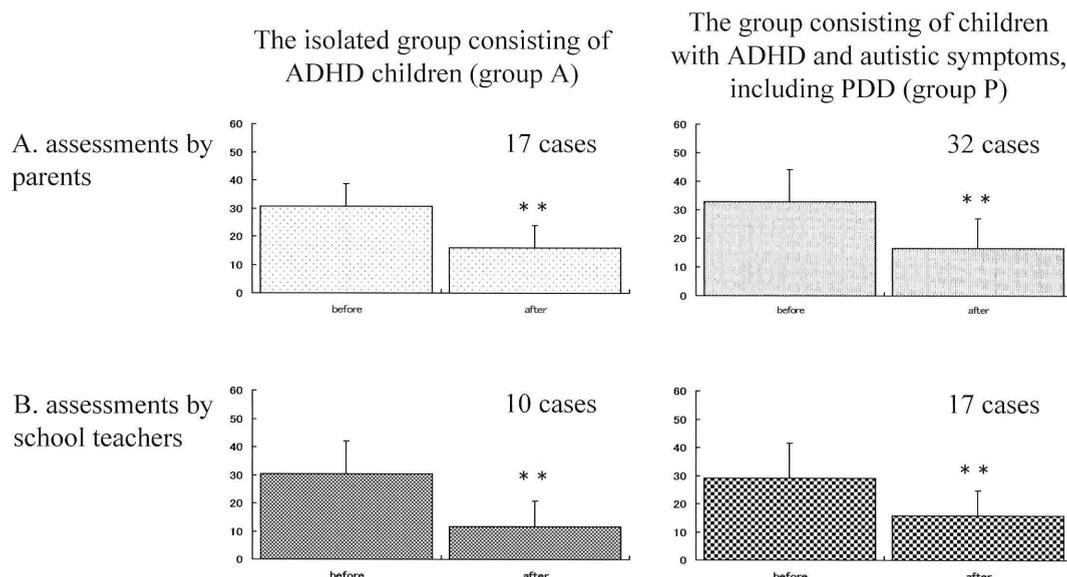


Fig. 4 Changes in average of ADHD rating scale total score, group A and group P
 Mean ADHD rating scale total score with standard deviation. A : assessments by parents. B : assessments by school teachers. We compared the scores between the isolated group consisting of ADHD children (group A : 30 subjects) and the merged group consisting of children with ADHD and autistic symptoms, including PDD (group P : 79 subjects). Wilcoxon signed-rank test was adopted for the analysis.
 **P Value<0.001

Table 2 Incidence of the adverse reaction

		n (%)	At the time of drug approval (%)
metabolic	decreased appetite	33 (30.2%)	33.3%
	difficulty in sleeping	11 (10.0%)	13.4%
	halfway awaking	2 (1.8%)	6.0%
mental	tic	2 (1.8%)	5.1%
	excitement	2 (1.8%)	0.9%
neurological	headache	4 (3.7%)	8.3%
	stomachache	2 (1.8%)	5.6%
gastro-intestinal	nausea	2 (1.8%)	5.6%
	diarrhea	2 (1.8%)	<5%

副作用は内服開始直後や、増量直後に見られることが多く、ほとんどが一時的なもので、内服の継続により消失することが多かった。しかし、15例では副作用のために内服を中止した。中止の原因となったのは、食欲低下が9例、初期不眠症が3例、神経過敏（興奮）が2例、過眠が1例であった。

また、6例では明らかな副作用はなかったものの、本人または保護者の実感として薬剤効果が得られなかったため、中止した。さらに、錠剤が内服できないために処方できなかった症例が調査期間中に1例

あった。

考 察

これまで本邦では、ADHDに関する大規模な prospective randomized study は行われおらず、海外でのエビデンスがガイドライン¹⁴⁾の根拠となっている。これまでに確立されている海外臨床エビデンスとしては、NIMH (National Institute of Mental Health and Development of Education) が中心に行った、Multimodal Treatment Study of Children with

ADHD (MTA)⁵⁾ が第一にあげられる。MTA は、579 名の大規模な prospective randomized study であり、ADHD の治療効果、予後に関する最大の多施設共同研究である。米国や欧州、オーストラリアなどのガイドラインは、MTA をエビデンスの根拠としている部分が多く、日本のガイドラインもこれらを参考に作成されている。しかし、MTA は IR-MPH を対象とした研究であり、OROS-MPH を対象とした同規模の研究は行われていない。また、人種差も考慮されていない。

本邦では OROS-MPH が発売されて約 3 年が経過し、施設ごとに効果、副作用、使用上の問題点などが報告されつつあるのが現状である。洲鎌ら⁶⁾ は 181 例を対象に、効果判定や副作用などの検討を行い、82.7% が IR-MPH と同等以上の効果を得られたと報告している。また、山下ら⁷⁾ も、35 例における臨床症状を検討し、改善 21 例、変化なし 6 例、増悪 3 例と報告している。これらの報告はすべて IR-MPH からの切り替えを要した ADHD 患児に関する報告であり、IR-MPH との比較が研究の主眼となっている。

一方、本研究は、IR-MPH を使用していない ADHD 患児に対する、OROS-MPH の臨床効果を検討したものとして、本邦で初めての報告である。OROS-MPH 内服により、DSM-IV 評価尺度の平均値は、トータルスコア、サブスコアともに有意に点数が減少した。また本研究の対象 109 例の ADHD においては、PDD 診断に合致したものは 79 例、PDD に合致しない症例が 30 例と、PDD 併存のほうが多かったが、その効果は PDD 症状の併存に関係しないことが示された。なお現在は、ADHD 診断基準の除外規定に PDD が記載されているが、近年は両者の併存を認める考えが一般的となってきた⁸⁾。2013 年に改訂が計画されている、DSM-5 の草案⁹⁾ でも診断基準の除外規定から PDD が削除されており、本研究はその考えに準じた。

副作用は薬剤承認時と比較して、明らかな差はなく、比較的安全に使用できるものと考えられた。しかし、109 例中 15 例 (13.8%) は副作用のため内服を中止しており、薬剤開始時や増量時には、慎重な経過観察が必要と考えられた。特に成長期にある小児においては、食欲低下により成長も制限されてしまう可能性があり、MTA のサブ解析¹⁰⁾ でも IR-MPH により身長・体重の増加が抑制された可能性

があると報告されている。

MPH による副作用として最も頻度の高い食欲低下は、以下のような機序によると想定されている。MPH は、シナプス終末のドパミン再取り込み阻害作用や、モノアミン活性阻害作用による神経細胞内ドパミン代謝の抑制などにより脳内ドパミン量を上昇させ、ドパミン神経系が機能不全を起こしている ADHD 患者に対して治療効果を発揮する¹¹⁾¹²⁾。一方、ADHD と同様に、過食症の原因としてもドパミン神経系の異常が示唆されており、ADHD に肥満が多い理由のひとつと考えられている¹³⁾。これらのことから、MPH によるドパミン神経系の活性化が、ADHD 症状を抑制するとともに、食行動に対する衝動性を抑制し、食欲低下を引き起こすと想定されている。

なお、前記の洲鎌ら⁶⁾ の報告では 4 例 (2.2%) が、山下ら⁷⁾ の報告では 1 例 (2.9%) が副作用のため内服を休止または中止しており、これらと比較して、本研究の副作用による内服中止は多いように見える。これは、他の研究がもともと IR-MPH を服用していた患児が対象であったため、ある程度 MPH に慣れていて、もしくは副作用の出現した患児は OROS-MPH 切り替えの前に内服を中止していた可能性が考えられる。

OROS-MPH 内服を中止した場合、薬剤の変更が検討される。現在、本邦で ADHD 患者に使用が承認されているのは OROS-MPH 以外にはアトモキセチンのみであるため、現時点ではアトモキセチンに変更することになると考えられる。本研究では、副作用のため内服を中止した 15 例のうち 12 例はアトモキセチンに変更した。効果が得られず内服を中止した 6 例は、いずれも通院を中止もしくは他院での加療を希望した。OROS-MPH から薬剤を変更する場合のガイドラインも確立されておらず、今後の課題のひとつと考えられる。

また、他の研究⁶⁾ でも触れられているように、OROS-MPH は粉砕できず、錠剤を内服できない児では服薬できないという問題点がある。さらに、規格が 18 mg と 27 mg の 2 種類のみではなく、症例の体格にあわせて少量の単位で調整が可能となるよう、4.5 mg や 9 mg 錠剤の開発が望まれている。

ADHD に対する薬物療法は、あくまで患児が自分自身をコントロールできる手助けのために用い、「自分はやればできる」という自己評価の向上につ

なげ、最終的には薬物がなくても行動をコントロールできるようになることが目標である。OROS-MPH は、日本のガイドライン¹⁾⁴⁾で ADHD に対する第1選択薬とされており、今後は多施設での共同研究などを重ねることで、日本国内でのエビデンスが確立されることが望ましい。

結 語

ADHD 患児に対する OROS-MPH の短期～中期の臨床効果を確認した。副作用は薬剤承認時とほぼ同等の頻度であり、比較的安全に使用できるが、慎重な観察が重要と考えられた。効果や副作用の発現率は、PDD の併存と関係が認められなかった。今後、更なるエビデンスの蓄積が必要であるとともに、規格の改善が望まれる。

文 献

- 1) 宮島 祐、田中英高、林 北見、編集：小児科医のための注意欠陥/多動性障害AD/HDの診断・治療ガイドライン。中央法規出版株式会社（東京）、2007
- 2) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed. (DSM-IV), American Psychiatric Association. 78-85, 1994
- 3) 日本病院薬剤師会：医薬品インタビューフォーム「中枢神経刺激薬コンサータ」。日本病院薬剤師会, 2009
- 4) ADHD の診断・治療指針に関する研究会 齊藤万比古、渡部京太、編集：注意欠如・多動性障害—ADHD—の診断・治療ガイドライン。じほう（東京）、2008
- 5) The MTA Cooperative Group : MTA group : A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* **56** : 1073-1086, 1999
- 6) 洲鎌倫子、石崎朝世：Methylphenidate 速放剤から徐放剤へ切り替えを要した注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) および AD/HD 症状を伴った広汎性発達障害 181 例の検討。脳と発達 **41** : 436-441, 2009
- 7) 山下祐史朗、渋谷郁彦、原 宗嗣、大矢崇志、永光信一郎、松石豊次郎：速放性 methylphenidate から OROS MPH に変更した ADHD 症例の臨床的検討。日本小児臨床薬理学会雑誌 **22** : 113-115, 2009
- 8) 宮本信也：ADHD 臨床の概要。Pharma Medica **28** : 9-12, 2010
- 9) American Psychiatric Association : DSM-5 Development. 314. 0x Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=383>
- 10) T Wilens, K McBurnett, M Stein, Lerner M, Spencer T, Wolraich M : 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
- 11) S Faraone, R Perlis, A Doyle, J Smoller, J Goralnick, M Holmgren, P Sklar : Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* **57** : 1313-1323, 2005
- 12) 宮島 祐、石田 悠：ADHD の薬物療法。Pharma Medica **28** : 29-32, 2010
- 13) R Ptáček, H Kuželová, H Papežová, T Štěpánková : Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Eating Disorders. *Prague Medical Report* **111** : 175-181, 2010

Clinical effects of extended-release methylphenidate in 109 children with attention-deficit/hyperactivity disorder

Yu ISHIDA, Tasuku MIYAJIMA, Shinichiro MORICHI, Yuusuke SUGANAMI,
Shingo OANA, Gaku YAMANAKA, Akinori HOSHIKA

Department of Pediatrics, Tokyo Medical University

Abstract

Background and aims : The basic methods of treatment for patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) include psychosocial and medical therapy-methylphenidate (MPH). The efficacy of immediate-release MPH (IR-MPH ; Ritalin[®]) has been proved ; however, this drug was banned in Japan since December 2007, because its abuse among adults became a social issue. Since then, the osmotic controlled-release oral system MPH (OROS-MPH ; Concerta[®]) was put on the market. We aimed to assess changes in ADHD clinical manifestations and frequency of OROS-MPH-induced side effects. Methods : OROS-MPH was given to 109 ADHD children (96 boys, 13 girls, aged 7-16 years). To elucidate the effects of this drug, we calculated changes in scores on the ADHD Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders (DSM-IV) rating scale for children who continued intake of OROS-MPH for over 4 months and calculated the frequency of adverse reaction-abdominal discomfort, appetite suppression, and neurological symptoms. We compared the drug efficacy and frequency of adverse reaction between an isolated group consisting of only ADHD children (30 subjects) and a merged group consisting of children with ADHD and autistic symptoms (79 subjects), including pervasive developmental disorder (PDD) and Asperger syndrome. Results and Conclusions : OROS-MPH improved ADHD symptoms in children (regardless of the presence or absence of accompanying autism) without having any severe adverse reaction.

〈Key words〉 : attention-deficit/hyperactivity disorder, pervasive developmental disorder, methylphenidate, OROS-MPH
