

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	杉本 篤言
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 636 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Efficacy of atomoxetine for symptoms of attention-deficit /hyperactivity in children with a history of child abuse (被虐待児の注意欠如・多動性症状に対するアトモキセチンの効果)
論文審査委員	主査 教授 樋口 宗史 副査 教授 染矢 俊幸 副査 准教授 村瀬 真一

博士論文の要旨

【目的】これまでの研究で、小児期の虐待体験がうつや不安の重症度や薬剤反応性に影響することが示唆されている (Bruce et al. 2012, Nanni et al. 2012)。一方、被虐待児には注意欠如・多動性障害 (ADHD) が 14~46%みられ (Endo et al., 2006) 一般人口より頻度が高いことが示唆されているが、ADHD 症状の重症度や薬剤反応性と児童虐待の関連性はまだ明らかでない。アトモキセチンは最も一般的な非中枢刺激性の ADHD 治療薬であり、各国のガイドラインでも第一もしくは第二選択と位置付けられている (Pliszka et al. 2006; Taylor et al. 2004; Weiss et al. 2011; Wolraich et al. 2011)。申請者らは被虐待児へのアトモキセチンの効果を検討する目的で本研究を行った。

【方法】申請者らは、新潟大学医歯学総合病院精神科またはあいち小児保健医療総合センターにてアトモキセチンによる治療を受けた 41 名の患児について、後方視的カルテ調査を行った。参加者全員が DSM-IV-TR (the Fourth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text Revision) における ADHD の診断基準 A から D を満たしていた。アトモキセチンの投与量は添付文書の記載に従い、0.5 mg/kg/day から開始し、2 週後に 0.8 mg/kg/day に増やし、さらに 2 週後に 1.2~1.8 mg/kg/day に増量するものとした。申請者らは後方視的にカルテを調査し、アトモキセチン投与前と 8 週後の ADHD 症状を ADHD-RS (ADHD Rating Scale) を用いて評価した。ADHD-RS は 18 の質問からなり (9 問は不注意を、9 問は多動性・衝動性を評価する)、評価者はそれぞれの質問に 0~3 点のスコアをつけ、18 問の合計で ADHD 症状の重症度を評価する。

一方、心的外傷体験 (トラウマ) により記憶の障害、離人症、白昼夢などの解離症状が生じることが知られており (Brewin et al., 2013; Olsen and Beck, 2012)、これらの解離症状は ADHD 症状と一部オーバーラップする場合がある (Endo et al., 2006)。申請者らは、児童虐待による ADHD 重症度への影響を評価するため、問 5 (直接話しかけられているとき聞いてないように見える)、問 13 (仕事や活動に必要なものをなくしてしまう)、問 17 (日々の活動で忘れっぽい) の 3 問の合計を「解離関連症状 (the dissociation associating symptoms: DAS 最大 9 点)」、他の 15 問の合計を「他の症状 (the other symptoms: OS 最大

45点)」とそれぞれ定義した。

統計解析には IBM SPSS 19 (IBM Japan) を用い、補正には Bonferroni 補正を用いて、t 検定では $p = 0.016$ を、対応のある t 検定では $p = 0.0056$ をそれぞれ有意水準とした。

【結果】 41名の患児（男児37名、女児4名）が本研究に参加した。平均年齢は 9.5 ± 2.6 歳、アトモキセチンの平均投与量は 33.4 ± 13.9 mg だった。投与前における、被虐待児の ADHD-RS 総スコア (38.7 ± 9.3 vs 30.5 ± 9.4 , $p = 0.011$) および多動性・衝動性スコア (17.3 ± 5.8 vs 11.3 ± 6.0 , $p = 0.004$) は虐待を受けていない児に比して有意に高かったが、不注意スコアについては両群に差はなかった (21.4 ± 4.8 vs 19.2 ± 4.6)。虐待のない群では3つのスコアともにアトモキセチン治療後に有意に改善しており（総スコア 30.5 ± 9.4 vs 21.3 ± 7.8 , $p < 0.001$, 不注意スコア 19.2 ± 4.6 vs 14.1 ± 4.8 , $p < 0.001$, 多動性・衝動性スコア 11.3 ± 6.0 vs 7.2 ± 4.1 , $t = 5.61$, $p < 0.001$ ）、被虐待群でも3つのスコアともに治療後に改善していた（総スコア 38.7 ± 9.3 vs 30.8 ± 8.0 , $t = 4.05$, $p = 0.001$, 不注意スコア 21.4 ± 4.7 vs 17.7 ± 4.0 , $t = 4.68$, $p < 0.001$, 多動性・衝動性スコア 17.3 ± 5.8 vs 13.1 ± 5.3 , $t = 3.30$, $p = 0.006$ ）。虐待のない群では DAS (5.5 ± 2.3 vs 3.9 ± 1.7 , $p < 0.001$) も OS (25.0 ± 8.1 vs 17.4 ± 6.7 , $p < 0.001$) も治療後に有意に改善していたが、被虐待群では OS (32.8 ± 7.6 vs 25.7 ± 7.2 , $p = 0.002$) は有意に改善したが DAS については改善がみられなかった (5.9 ± 2.3 vs 5.1 ± 1.8)。

【考察】 本研究では、被虐待児において、虐待のない児に比して ADHD 症状がより重傷であり、虐待と関連する症状である DAS に対するアトモキセチンの効果が弱いことが示唆された。DAS のアトモキセチン治療への反応性における被虐待群と虐待のない群との違いの原因については、両群における DAS の由来について考慮することで仮説が成り立つ。「忘れっぽい」、「ボーっとしている」、「誰かに直接話しかけられたときに聞いてないように見える」などの DAS は、「記憶の障害」、「離人症」、「白昼夢」などの被虐待児の解離症状と見分けることが非常に困難である。従って被虐待児では、生来の ADHD 症状とそれに似た児童虐待によって生じた症状とがいずれも DAS として評価されていると考えられる。アトモキセチンは前頭前皮質のノルアドレナリン・トランスポーターを阻害し、シナプス間隙のドーパミン濃度を上昇させることによってその ADHD 治療効果を生じる。一方、児童虐待によって生じる解離症状の起源はいまだ明らかでないが、小児期の性的虐待被害が両側視覚野の体積現象を介して視覚的記憶の障害をもたらすという報告 (Tomoda et al. 2009) がある。これら一見似通った2つの症状の起源の相違が、被虐待群において OS は改善したにもかかわらず DAS は改善しなかった原因と考えられた。

審査結果の要旨

被虐待児には注意欠如・多動性障害 (ADHD) が 14~46%みられ一般人口よりも多いが、児童虐待の ADHD 重症度や薬剤反応性への影響はまだ明らかでない。著者らは被虐待児への atomoxetine の効果を検討する目的で 41名の ADHD 患者の後向きカルテ調査を行った。Atomoxetine 投与前と投与8週後に ADHD-rating scale を用いて症状を評価したところ、被虐待群も虐待のない群も全体的な ADHD 症状は改善していた。しかし、虐待によっても生じうる解離症状類似の ADHD 症状については、虐待のない群では改善を示したものの、被虐待群では改善がみられなかった。解離症状類似の ADHD 症状とトラウマによる解離症状とはその機序が異なり、atomoxetine は ADHD 症状に奏効する一方で、児童虐待のトラウマによって生じた解離症状には効果が乏しいと考えられた。

以上、解離症状類似の ADHD 症状とトラウマによる解離症状は薬理反応性が異なることを明らかにした

点に、学位論文としての価値を認める。