

精神医学講義

児童思春期その2

IED vs DMDD

福田西病院
森 則夫

History of the Intermittent Explosive Disorder (IED)

DSMにおける診断概念の変遷

- 1952年 DSM-I に初めて “passive-aggressive personality, aggressive type” として収載。欲求不満に対する怒りや攻撃性で長期の経過をとる。
- 1968年 DSM-II では “explosive personality” として収載。間歇的に現れる過激な怒り反応 (Intermittently violent behavior)。
- 1980年 DSM-III では “explosive personality” を “intermittent explosive disorder” と定義。しかし、稀な疾患と考えられていたので(疾患の本質がまだ不明だったので)診断基準もあいまいだった。
- 1994年 DSM-IV では記述が具体的になった。
- 2002年 DSM-IV-TR。IEDについてはDSM-IVと同じ。

Coccaro らによる新しい診断(疾患)概念

- 1996年 Coccaro らが研究用の診断基準を策定。
基準Aに2つのタイプを設定。
- (1) 高頻度/低強度の爆発。週2回の爆発が1か月間。薬物療法とCBTが有効。
 - (2) 低頻度/高強度の爆発。年3回の激しい爆発。
現時点で年3回の激しい爆発を “narrow” と定義。これまでに激しい爆発が3回以上あった。しかし、年3回はなかったものを “broad” と定義。このようにして複数の研究を進めた。

Intermittent Explosive Disorder (IED)

間欠性爆発性障害

DSM-IV-TR

- A. 攻撃的衝動に抵抗しきれないでひどい暴力行為または所有物の破壊に至る、数回のはっきりと区別されるエピソード。
- B. エピソード中に表現される攻撃性は、その誘因となったその心理社会的ストレス因子と比較しても、はなはだしく不釣り合いである。
- C. 攻撃性のエピソードは、他の精神疾患(例:反社会性パーソナリティー障害、境界性パーソナリティー障害、精神病性障害、躁病エピソード、行為障害、または注意欠陥/多動性障害)ではうまく説明されないし、物質(例:乱用薬物、投薬)または一般身体疾患(例:頭部外傷、アルツハイマー病)の直接的な生理学的作用によるものでもない。

Intermittent Explosive Disorder (IED)

間欠性爆発性障害

DSM-5

- A. 以下のいずれかに現れる攻撃的衝動の制御不能に示される、反復性の行動爆発。
- (1)言語面での攻撃(例:かんしゃく発作、激しい非難、言葉での口論や喧嘩)、または所有物、動物、他者に対する身体的攻撃性が3か月間で平均して週2回起こる。身体的攻撃性は所有物の損傷または破壊にはつながらず、動物または他者を負傷させることはない。
 - (2)所有物の損傷または破壊、および/または動物または他者を負傷させることに関連した身体的攻撃と関連する行動の爆発が12か月間で3回起きている。
- B. 反復する爆発中に表出される攻撃性の強さは、挑発の原因またはきっかけとなった心理社会的ストレス因とはひどく釣り合わない。
- C. その反復する攻撃性の爆発は、前もって計画されたものではなく(すなわち、それらは衝動的、および/または、怒りに基づく)、なんらかの現実目的(例:金銭、権力、威嚇)を手に入れるため行われたものではない。
- D. その反復する攻撃性の爆発は、その人に明らかな苦痛を生じるか、職業または対人関係機能の障害を生じ、または経済的または司法的な結果と関連する。
- E. 暦年齢は少なくとも6歳である(またはそれに相当する発達水準)。

Intermittent Explosive Disorder (IED)

間欠性爆発性障害

DSM-5

- F. その反復する攻撃性の爆発は、他の精神疾患(例:うつ病、双極性障害、重篤気分調節症、精神病性障害、反社会性パーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害)でうまく説明されず、他の医学的疾患(例:頭部外傷、アルツハイマー病)によるものではなく、または物質の生理学的作用(例:乱用薬物、医薬品)によるものでもない。6～18歳の子どもでは、適応障害の一部である攻撃的行動には、この診断を考慮すべきではない。

注:この診断は、反復性の衝動的・攻撃的爆発が、以下の障害において通常みられる程度を超えており、臨床的関与が必要なである場合は、注意欠如・多動症、素行症、反抗挑発症、自閉スペクトラム症に追加することができる。

Intermittent Explosive Disorder as a Disorder of Impulsive Aggression for DSM-5

TABLE 2. Summary of Prevalences of DSM-IV Intermittent Explosive Disorder in Community Studies

Region and Study Authors (Reference)	Country	N	Prevalence (%)			
			All Cases		Narrow Criteria ^a	
			Lifetime	Past Year	Lifetime	Past Year
North America						
Coccaro et al. (24)	United States	253	4.0	1.6	5.1	2.0 ^b
Kessler et al. (6)	United States	9,282	7.3	3.9	5.4	2.7
Ortega et al. (26)	United States	2,554	5.8	4.1	NR	NR
Weighted average	United States	12,089	6.9	3.9	5.4	2.7
South America						
Posada-Villa et al. (27)	Columbia	4,426	4.7	2.9	NR	NR
Europe						
Bromet et al. (25)	Ukraine	4,725	4.2	2.8	NR	NR
Florescu et al. (31)	Romania	2,537	1.3	NR	NR	NR
Asia						
Huang et al. (28)	China	5,201	1.9	1.2	NR	NR
Yoshimasu and Kawakami (34)	Japan	4,134	2.1	0.7	1.2	0.6
Africa						
Gureje et al. (29)	Nigeria	6,752	0.2	0.2	NR	NR
Fincham et al. (32)	S. Africa	4,351	9.5	1.8	2.0	NR
Middle East						
Karam et al. (30)	Lebanon	2,857	1.7	0.8	NR	NR
Alhasnawi et al. (33)	Iraq	4,332	1.7	1.5	NR	NR
Weighted average	Non-U.S. countries	39,315	3.0	1.4	1.6	0.6

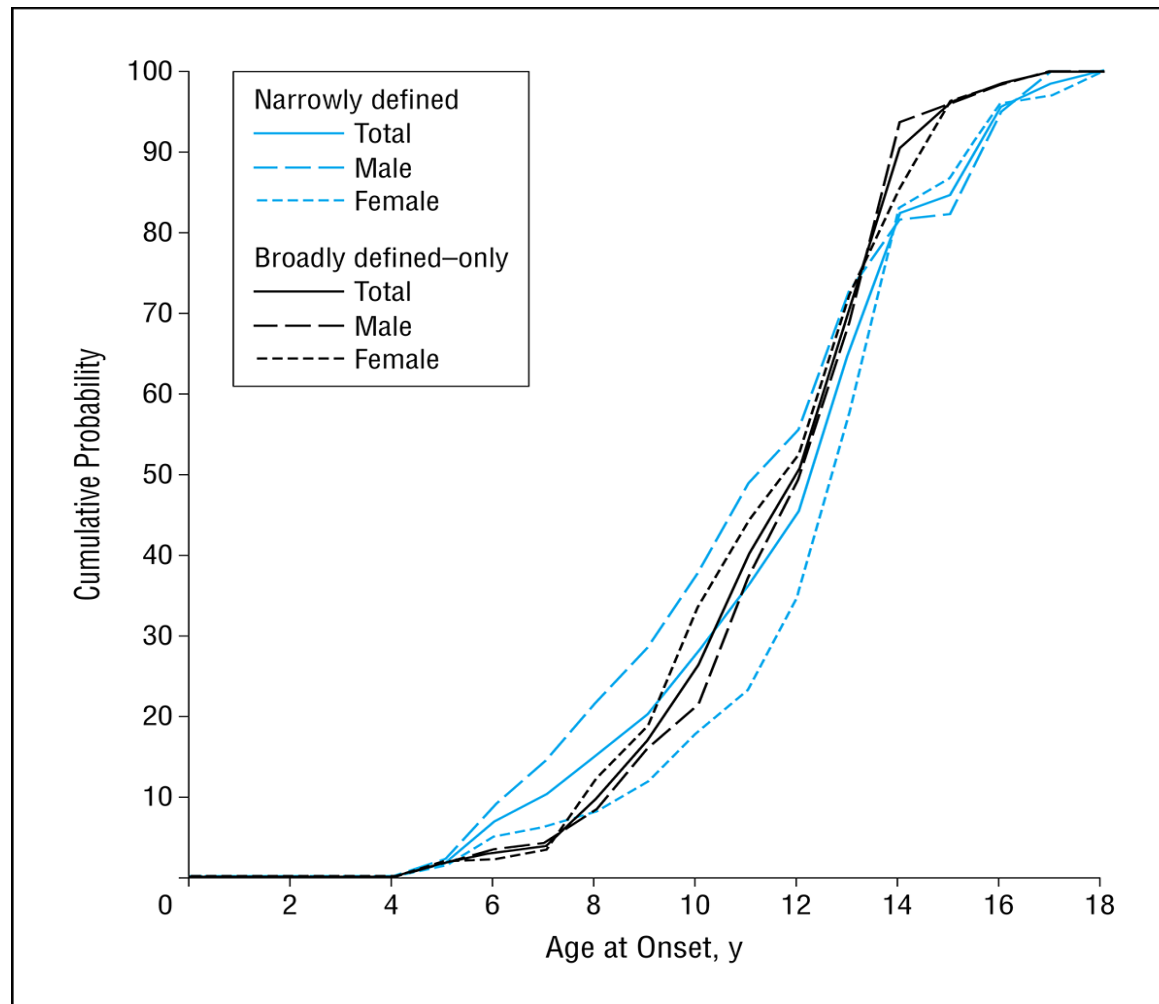
^a NR=not reported.

^b Past month only.

(*Am J Psychiatry* 2012; 169 :577–588)

Age-at-onset distributions of narrowly defined and broadly defined-only lifetime DSM-IV intermittent explosive disorder

□ 6~14歳で発症し、平均発症年齢は12歳。



Summary (1)

□ Clinical features

- 爆発は突然起こるが、典型的には、その直前に緊張感や胸の高鳴り(動悸)を覚え、爆発後には後悔や良心の呵責に襲われる。
- 爆発は、通常30分以内におさまる。
- 爆発に至るまでの期間に目立たない攻撃的な言動が幾度かみられることがある。
- 爆発は気分の高揚などの躁状態類似の病像を伴うことがある。特に、観念奔逸が強調されている。
- 初発年齢は平均12歳で、多くは14歳までに発症。
- 慢性の経過を辿り、しばしば生涯(少なくとも12年)にわたる。
- IEDはディメンションではなく、ひとつの疾患単位である。

□ Epidemiology

- IED(DSM-IV)の頻度はUSAの生涯有病率は、5~8% (7.3% by “broad” [DSM-IV] criteria”、5.4% by “narrow” criteria)。アジア(日本など)や中東の頻度は少ない。
- IED(DSM-5)の頻度は不明だが、USAでの生涯有病率の推定値は2~3%。
- 低学歴、低収入と関係している。

□ Comorbidity/Causes

- IEDがあると、うつ病と不安障害の発症は一般の4倍、物質依存は3倍。IED発症後に後者が発症するので、IEDは危険因子。
- IEDと双極性感情障害との併存はゼロ。しかし、10%の併存率が認められるという報告もある。
- IEDはADHD、CDと併存する。

Summary (2)

□ Pharmacologic treatment

- IED(DSM-5)には2つの臨床タイプとして、高頻度/低強度の爆発、および、低頻度/高強度の爆発が設定されている。タイプ別の治療効果は知られていないが、前者には薬物療法が有効(Coccaro, 2013)。しかし、IEDで多いのは高頻度/高強度の爆発(70%)というから(Coccaro, 2014)、この分類と治療との関係は余り意味がないかもしれない。
- FDAが効果を認めたIEDの治療薬はない。
- SSRIが最も有効。二重盲検テストが行われたのは、Fluoxetineのみ。44%に有効で、うち29%が寛解にいたった(Coccaro et al, 2006)。パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、など。ベンラファキシンも有効。
- 感情調整剤も有効。リチウム、カルバマゼピン、バルプロ酸、など。
- 抗不安薬や抗精神病薬も有効(リスペリドン、アリピプラゾール、など)
- 要するに、SSRI>感情調整剤>抗不安薬/抗精神病薬を順に使用する。あるいは、併用するのが現実的。

□ Psychotherapy

- CBTと薬物療を行うのが最も効果的。Mayo ClinicのHPにその概略が紹介されている。

Stick with your treatment. Attend your therapy sessions, practice your coping skills, and if your doctor has prescribed medication, be sure to take it. Your doctor may suggest maintenance medication to avoid recurrence of explosive episodes.

Practice relaxation techniques. Regular use of deep breathing, relaxing imagery or yoga may help you stay calm.

Develop new ways of thinking (cognitive restructuring). Changing the way you think about a frustrating situation by using rational thoughts, reasonable expectations and logic may improve how you view and react to an event.

Use problem-solving. Make a plan to find a way to solve a frustrating problem. Even if you can't fix the problem right away, having a plan can refocus your energy.

Learn ways to improve your communication. Listen to the message the other person is trying to share, and then think about your best response rather than saying the first thing that pops into your head.

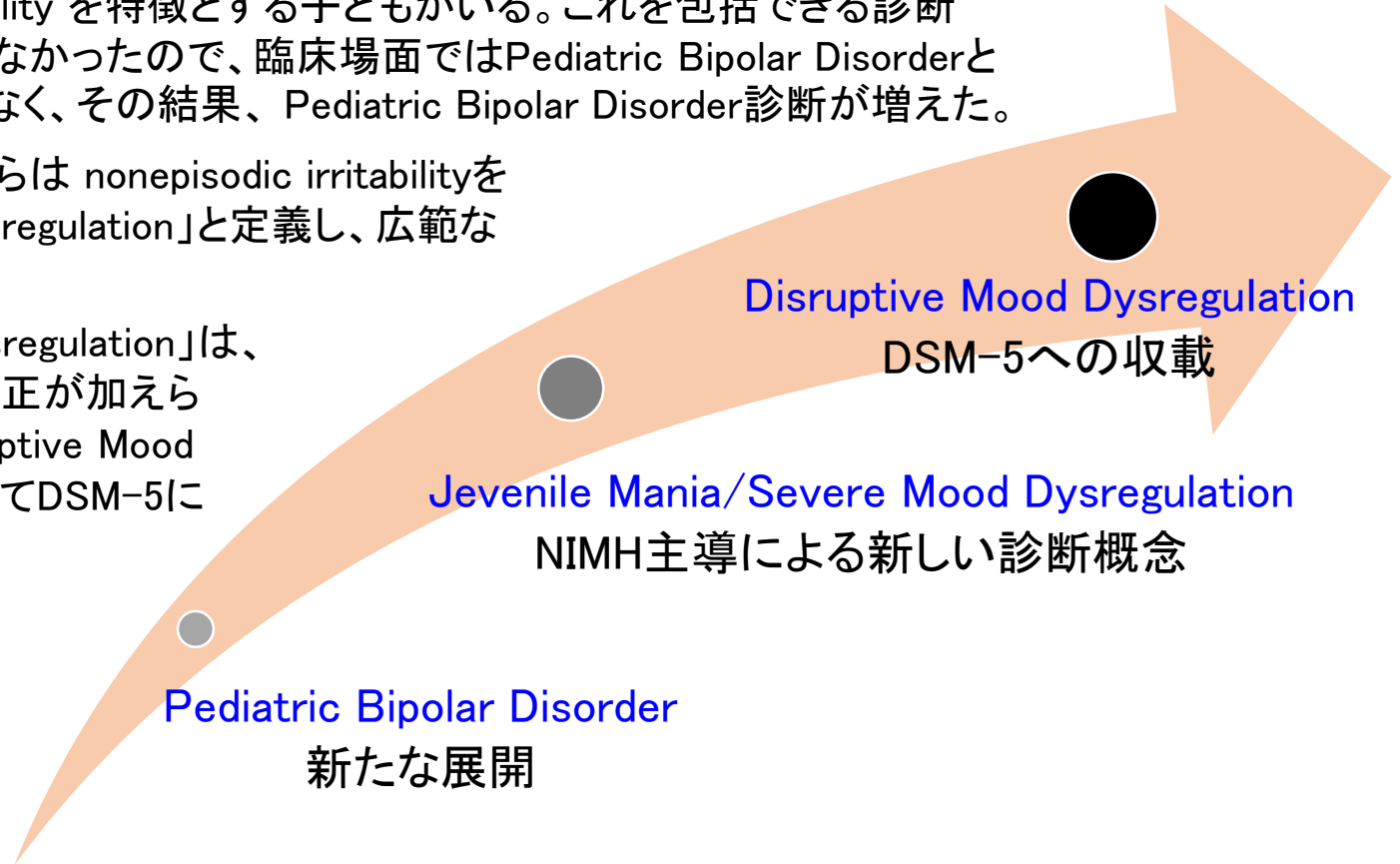
Change your environment. When possible, leave or avoid situations that upset you. Also, scheduling personal time may enable you to better handle an upcoming stressful or frustrating situation.

Avoid mood-altering substances. Don't use alcohol or recreational or illegal drugs.

[By Mayo Clinic Staff](#)

History of the Disruptive Mood Dysregulation (DMDD)

- National Hospital Discharge Survey (USA) によれば、5～13歳のPediatric Bipolar Disorderの診断は、1996年の時点では1万人あたり1.3人、2004年には1万人あたり7.3人(Blader et al, 2007)。
- Pediatric Bipolar Disorderはepisodic irritability が特徴。しかし、現実には nonepisodic irritability を特徴とする子どもがいる。これを包括できる診断基準(疾患概念)がなかったため、臨床場面ではPediatric Bipolar Disorderと診断するより他はなく、その結果、Pediatric Bipolar Disorder診断が増えた。
- そこで、Leibenluft らは nonepisodic irritabilityを「Severe Mood Dysregulation」と定義し、広範な研究を展開した。
- 「Severe Mood Dysregulation」は、その内容に一部訂正が加えられたうえで、「Disruptive Mood Dysregulation」としてDSM-5に収載された。



Pediatric Bipolar Disorder (小児双極性障害)

この15年間の新しい展開

□ 明らかにされた特異的臨床像

- Irritabilityと感情の起伏(躁とうつ)が特徴。

Irritabilityに明確な定義はない。邦訳は易怒性(の亢進)。些細なことで怒る、不機嫌になる、かんしゃくを起こす、という性癖あるいは傾向。

- 成人とはまるで違う小児双極性障害の症状。

小児双極性障害の診断基準はDSM-IV(-TR)にはない。DSM-5にもない。そもそも、生物学的背景が共通しているものを(同じ疾患を)を大人と子どもに分けることはできない。DSM-IV(-TR)では、特定不能の双極性障害(Bipolar Disorder Not Otherwise Specified)として、急速交代型となるだろう。

- (軽)躁状態の存在を明らかにすることにより小児双極性障害と診断できる。しかし、小児双極性障害の(軽)躁状態は普段とは明確には区別されない(成人では区別できる)ので、その症状をとらえるのはしばしば困難。

□ 明らかにされた特異的経過

- 11歳で躁状態を経験した者の44%が18歳になっても躁状態を示す(Geller et al, 2008)。また、成年のBipolar Disorderの半数は14歳までに発症し、75%は24歳までに発症する(Peris et al, 2009)。

□ 論文数の激増

- 1986～1996年には15だったものが、1997～2007年には294と約20倍。その後も増加傾向にある(Leibenluft, 2008)。

Juvenile Mania/Severe Mood Dysregulation

NIMH主導による新しい診断概念

- NIMHが2000年に、“National Institute of Mental Health Research Roundtable on Prepubertal Bipolar Disorder” を招集し研究用の表現形を作成。
- Leibenluft らが草案を発表(Am J Psychiatry 2003;160:430-437)
 - 臨床及び基礎研究に資することができるように躁あるいは軽躁を3つの表現形に分類
 - Narrow Phenotype (狭義型表現形):
躁あるいは軽躁の持続期間(躁では7日以上、軽躁では4日以上)がDSM-IVを満たし(full-duration episodes)、高揚感や誇大思考をもっている(hallmark symptoms)。
 - Intermediate Phenotype (中間型表現形):
 - (a) 躁あるいは軽躁の持続期間が1～3日と短い(短 episode)、高揚感や誇大思考をもっている(hallmark symptoms)。
 - (b) 躁あるいは軽躁が易怒性を有しているが(Irritable (hypo)mania)、高揚感や誇大思考はない(no hallmark symptoms)。
 - Broad Phenotype (広義型表現形):
慢性かつ非挿間性の病像をもっている。高揚感や誇大思考はないが、かなり易怒的で超覚醒的。これがSevere Mood Dysregulation。
- 診断用面接法として、KaufmanのSchedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL)を修飾したものを開発。

Criteria for the Severe Mood Dysregulation

Inclusion criteria

1. Current age 7–17 years, with onset of the syndrome before age 12.
2. Abnormal mood (specifically, anger or sadness), present at least half of the day most days, and of sufficient severity to be noticeable by people in the child's environment (e.g., parents, teachers, peers).
3. **Hyperarousal, defined by at least three of the following: insomnia, agitation, distractibility, racing thoughts or flight of ideas, pressured speech, and intrusiveness.** (DSM-5では削除)
4. Compared to his or her peers, the child exhibits markedly increased reactivity to negative emotional stimuli that is manifest verbally or behaviorally. For example, the child responds to frustration with extended temper tantrums (inappropriate for age and/or precipitating event), verbal rages, and/or aggression toward people or property. Such events occur, on average, at least three times a week.
5. The symptoms in 2, 3, and 4 are currently present and have been present for at least 12 months without any symptom-free periods exceeding 2 months.
6. The symptoms are severely impairing in at least one setting (home, school, or with peers) and are at least mildly impairing in a second setting.

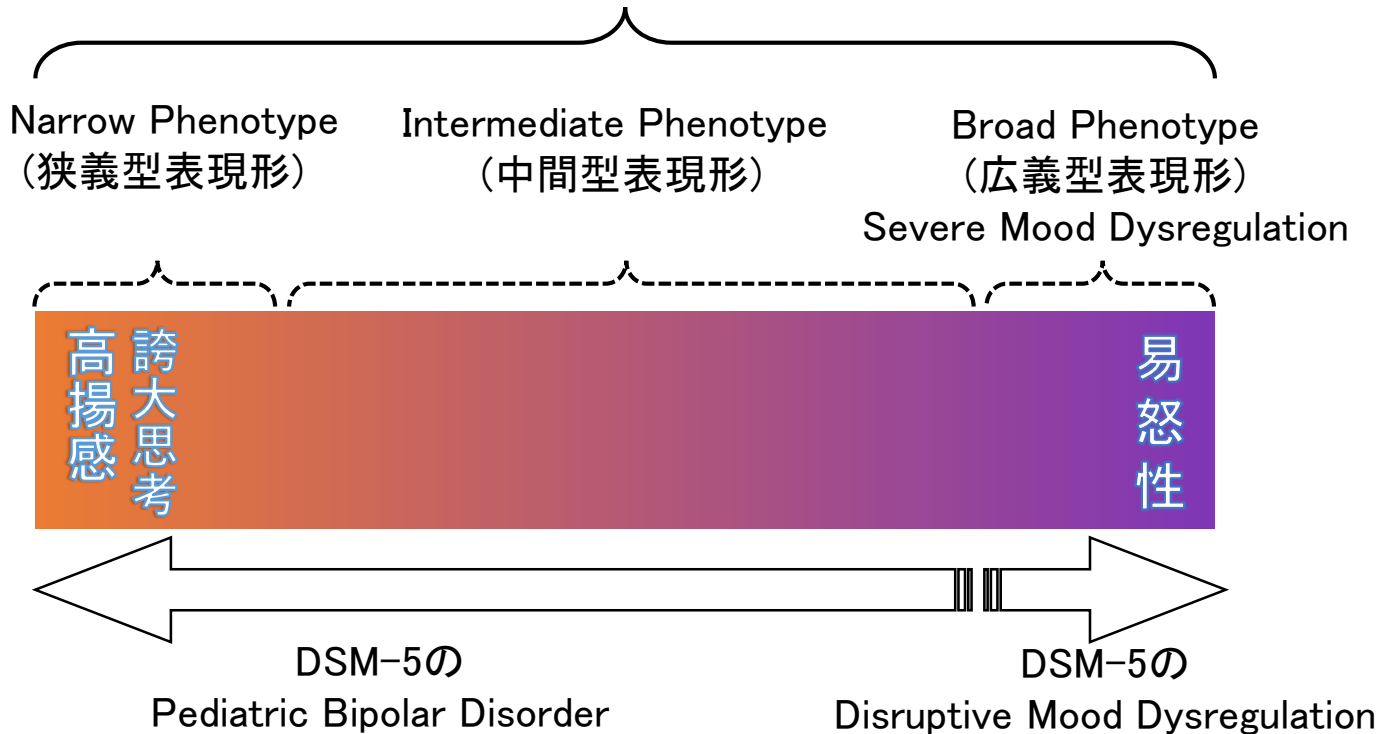
Criteria for the Severe Mood Dysregulation

Exclusion criteria

1. Exhibits any of these cardinal manic symptoms:
 - Elevated or expansive mood
 - Grandiosity or inflated self-esteem
 - Episodically decreased need for sleep
2. The symptoms occur in distinct periods lasting more than 1 day.
3. Meets criteria for schizophrenia, schizoaffective disorder, pervasive developmental disorder, or posttraumatic stress disorder.
4. Meets criteria for substance abuse disorder in the past 3 months.
5. IQ <70.
6. The symptoms are due to the direct physiological effects of a drug of abuse, or to a general medical or neurological condition.

Juvenile Mania/Severe Mood Dysregulation 新しい診断基準のねらい

(DSM-5以前の) Pediatric Bipolar Disorder



- ❑ Severe Mood Dysregulationの診断基準はODDから援用。
- ❑ 主な目的は、Broad PhenotypeをPediatric Bipolar disorderから切り離すこと、phenotype ごとの生物学的発症要因を明らかにすること、phenotype ごとの治療法を開発すること。そして、経時的変化(成年後の障害を明らかにして、予防する)を明らかにすること。

Severe Mood Dysregulation, Irritability, and the Diagnostic Boundaries of Bipolar Disorder in Youth

- 2002年から最初の研究がNIMHのサンプルでスタート
 - 発症年齢の平均は7歳になる前。すなわち、7歳から発症する。
 - 85%がODDの診断基準を、86%がADHDの基準を、56%が不安障害の診断基準を、16%がうつ病の診断基準を満たした。すなわち、子どもでは多くの障害に易怒性がみられる。
 - 2年以上の経過をみたところ、84人のSevere Mood Dysregulation (SMD) からは1名が躁症状を示した。Bipolar Disorder 93名の62%が最低1回の躁症状を示した。
 - ODDでも、irritable dimensionは成年後のうつ病や不安障害の発症予測因子。
 - Pediatric Bipolar Disorderの33%で両親が双極性障害。SMDでは、両親が双極性障害である割合は3%。
 - Great Smoky Mountain Studyによると(9~19歳の1420名が対象)、SMDの27%がADHDを、27%が行為障害を、25%がODDを持っていた。10.6歳で初めてSMDと診断された者では18.3歳でうつ病と診断された割合が優位に高かった(odds ratio=7.2)
(Brotman et al, 2006)。
- Severe Mood Dysregulation (SMD)に関する上記の研究は、Leibenluft の研究チームのみで行われ、その成果がDSM-5のDisruptive Mood Dysregulation の診断基準となった。このようなことから、発症好発年齢や発症制限年齢については(7~10歳で発症)、その理由をUSA(したがって、世界中)の多くの研究者が知らない。おそらく、上記のアンダーラインの成果によると思われる。

Criteria for the Disruptive Mood Dysregulation

- A. 言語的(例:激しい暴言)および/または行動的に(例:人物や器物に対する物理的攻撃)表出される、激しい繰り返しのかんしゃく発作があり、状況やきっかけに比べて、強さまたは持続時間が著しく逸脱している。
- B. かんしゃく発作は発達の水準にそぐわない。
- C. かんしゃく発作は、平均して週に3回以上起こる。
- D. かんしゃく発作の間欠期の気分は、ほとんど1日中、ほとんど毎日にわたる、持続的な易怒性、または怒りであり、それは他者から観察可能である(例:両親、教師、友人)。
- E. 基準A~Dは12カ月以上持続している。その期間中、基準A~Dのすべての症状が存在しない期間が連続3カ月以上続くことはない。
- F. 基準AとDは、少なくとも3つの場面(すなわち、家庭、学校、友人関係)のうち2つ以上で存在し、少なくとも1つの場面で顕著である。
- G. この診断は、6歳以下または18歳以上で、初めて診断すべきではない。
- H. 病歴または観察によれば、基準A~Eの出現は10歳以前である。
- I. 躁病または軽躁病エピソードの基準を持続期間を除いて完全に満たす。はっきりとした期間が1日以上続いたことがない。

注:非常に好ましい出来事またはその期待に際して生じるような、発達面からみて相応しい気分の高揚は、躁病または軽躁病の症状とみなすべきではない。

Criteria for the Disruptive Mood Dysregulation

- J. これらの行動は、うつ病のエピソード中にのみ起こるものではなく、また、他の精神疾患[例：自閉スペクトラム症、心的外傷後ストレス障害、分離不安症、持続性抑うつ障害(気分変調症)]ではうまく説明されない。
- 注：この診断は反抗挑発症、間欠爆発症、双極性障害とは併存しないが、うつ病、注意欠如・多動症、素行症、物質使用障害を含む他のものとは併存可能である。症状が重篤気分調節症と反抗挑発症の両方の診断基準を満たす場合は、重篤気分調節症の診断のみを下すべきである。躁病または軽躁病エピソードの既往がある場合は、重篤気分調節症と診断されるべきではない。
- K. 症状は、物質の生理学的作用や、他の医学的疾患または精神科的疾患によるものではない。

Summary (1)

□ Clinical features

- 鑑別診断が重要。

(a) IED:

IEDは激しい攻撃性の爆発を示す。その強度はDMDDよりはるかに強いが、DMDDと違い、IEDには間歇期がある。

(b) ADHD:

ADHDは持続的な易怒性を示さない。ADHDは衝動的な行動を示すが、一般に、人や物に対する暴言や暴力を示すことない。

(c) ODD:

ODDは従順さがなく尊大。親を無視する、(皆と同じ)雑用をしない、意地悪く、乱暴。また、ODDは特定の人(母親)には逆らうがそれ以外の人(父親)にはしない。DMDDは親を無視するという態度をとることはなく、親にも学校の先生にも友達にもカンシャクを起こし、叫ぶ、悲鳴をあげる、激しく怒るなどの行動をとる。おしなべて、DMDDの行動(カンシャク発作)はODDより激しい。ODDは行為障害のリスクファクター。これに対し、DMDDはうつ病や不安障害のリスクファクター。

(d) 小児双極性障害:

小児双極性障害の多くが急速(あるいは超急速)交代型の特徴を持つ。(軽)躁もうつも易怒性を伴う。DMDDではカンシャク発作の間も易怒性が亢進している。

- DMDDは就学前(6歳以前)に発症のピークがあるらしい(Copeland et al, 2013)
- DMDDが単一疾患がどうかはいまのところ不明。

Summary (2)

□ Epidemiology

- 3つのサンプル(Preschool Anxiety Study、Great Small Mountain Study、Caring for Children in the Community)を用いた研究では、DMDDの3か月間の有病率は0.3～3.3% (Copeland et al、2013)。
- National Comorbidity Survey (13～18歳)では0.12% (Althoff et al、2016)。
- 臨床サンプルでは (Longitudinal Assessment of Manic Symptoms (LAMS) Study、6～12歳)では26% (Axelson et al、2012)。したがって、DMDDの診断基準は臨床では重要。
- LAMS Studyのサンプルを用い、6か月ごとにDMDDの診断基準を満たしているかどうかを2年間追跡した。40%がDMDDの診断基準を満たしていた。その52%は一度しか満たさなかった。

□ Comorbidity

- DMDDはODD(13～93%、平均69%)、ADHD(21から81%、平均52%)、ODD or CD(96%)を併存する。

□ Pharmacologic Treatment

- FDAが効果を認めた治療薬はない。
- リチウムは二重盲検で効果なし。CDには有効なので使用してもよい。
- 第一選択薬はコンサータ(及び、ビバンセ)は。アトモキセチンは無効。経験的にはインチュニブも無効。SSRIも理論上、第一選択薬としてよい。経験的には有効。
- Augmentationとして、リスペリドンや抗てんかん薬(VPA)を用いる。CBZの効果は不明。

□ Psychotherapy

- 薬物療法とともにペアレント・トレーニングを行う。青年期になればCBTを併用することにより治療効果があがる。

Thank You