

# 精神医学講義

## 児童思春期その3

Pediatric Bipolar Disorder & Depression

福田西病院

森 則夫

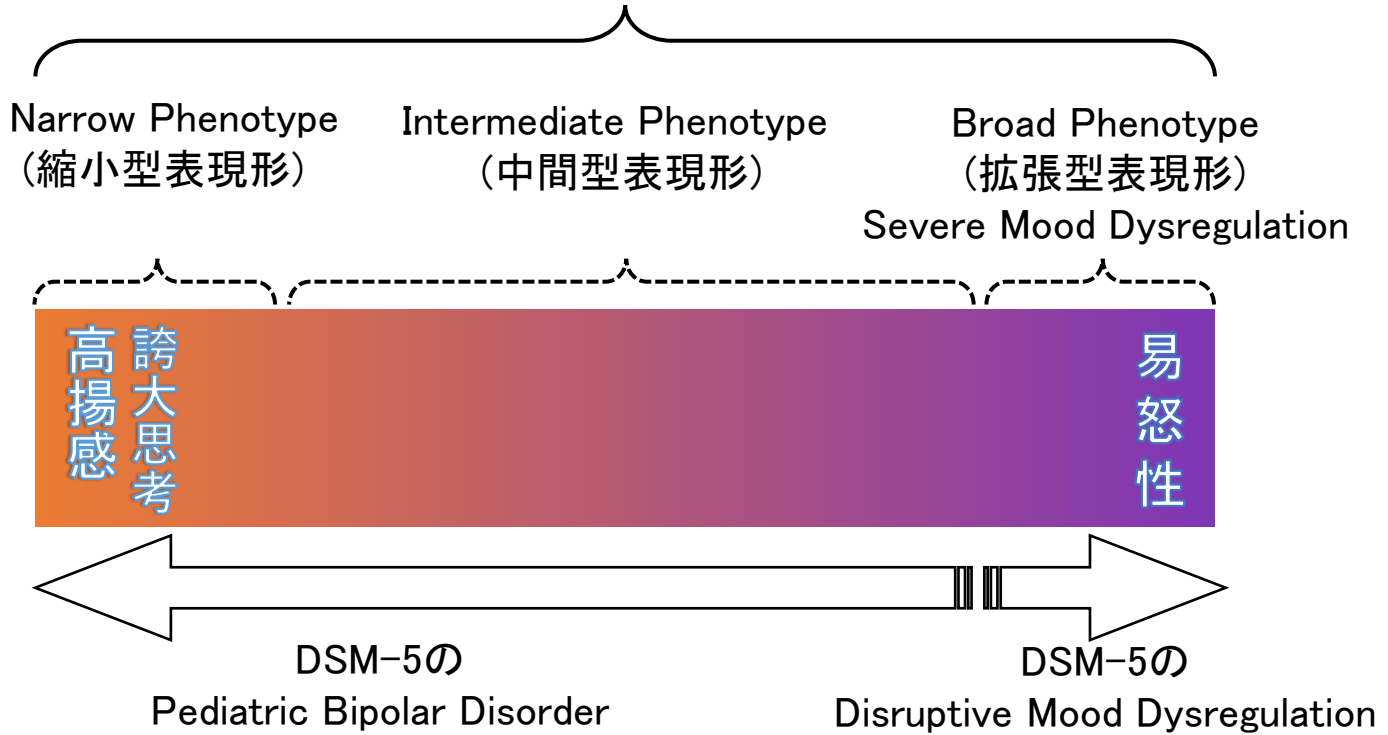
# Pediatric Bipolar Disorder

## 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 (縮小型表現形):  
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 (拡張型表現形):  
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。

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

(DSM-5以前の) Pediatric Bipolar Disorder

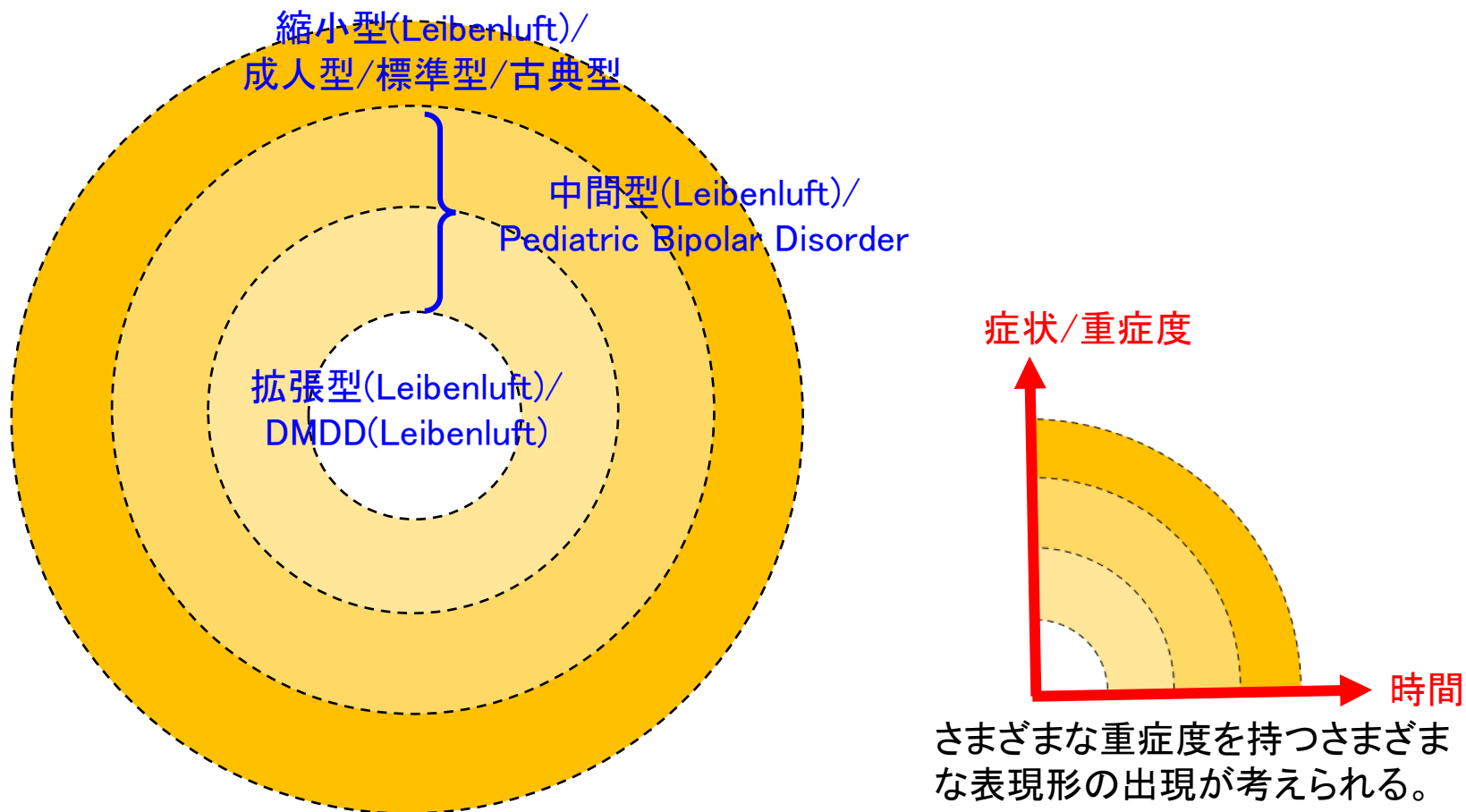


- ❑ Severe Mood Dysregulationの診断基準はODDから援用。
- ❑ 主な目的は、Broad PhenotypeをPediatric Bipolar disorderから切り離すこと、phenotype ごとの生物学的発症要因を明らかにすること、phenotype ごとの治療法を開発すること。そして、経時的変化(成年後の障害を明らかにして、予防する)を明らかにすること。

# Bipolar Phenotype

時間軸をおいてみかたをかえると、

- 子どもから成人に移行していくと、症状は易怒性優勢から高揚感・誇大思考優勢へ
- 易怒性は子どもの感情障害の症状

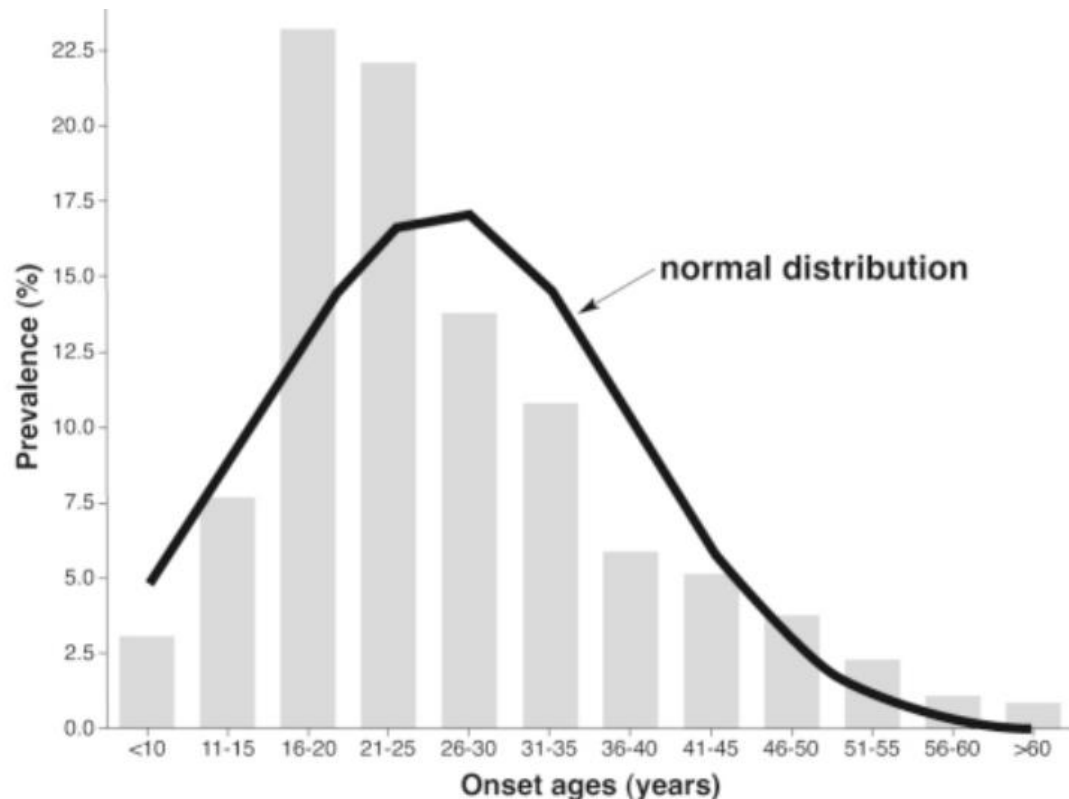


# Epidemiology of Pediatric Bipolar Disorder (PBD)

- 小児(childhood)、青年/思春期(adolescent)、成人(adult)の明確な定義はないが、一般には、小児は12歳以下、青年/思春期は13～18歳未満、大人は18歳以上。Youthは若年なので、青年でよいが、(定義なしに漠然と)18歳未満としている論文もある。
- ADHDと軽躁状態に関する双生児研究から、両者の遺伝的要因は共通していることが示唆されている(Hosang et al, JAMA Psychiatry. 2019)。
- うつ病については、小児期には女性<男性だが、徐々に女性>男性になる。
- PBD(I型)の発症年齢のピークは15～25歳。12歳以下の発症は全体の5%と少数 (Baldessarini et al, 2012)。
- PBDについては、小児、青年、成人のいずれでも性差はない。しかし、II型障害は女性にやや多い。実地臨床でもそのような印象がある。
- PBDは学術用語ではない。Early-onset BD、Child(ren) BDともいう。
- PBDの多くは他の精神障害を併存する。不安障害54%、ADHD48%、ODD/CD31%、薬物使用31%。逆に、不安障害、ADHD、ODD/CD、薬物使用はPBDの発症危険因子。
- PBDの経過を概観すると、大人のBPIに比較して、健康な状態に戻るまで時間がかかる。しかし、再燃のリスクはより低く、寛解状態が長い傾向にある。
  - COBY (The Course and Outcome of Bipolar Youth) study (2009) (retrospective study) によると、2.5年後には80%強が完全に回復。しかし、その1.5年後には60%強が軽い症状を示した。また、精神病症状が10%強にみられた。双極I型からII型や特定不能への変化もみられた。
  - その後の研究でも同様の傾向が観察されている。

# Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients

- 国際共同研究: USA、スペイン、スイス、フランス、アルゼンチン、トルコ、イタリア。
- 双極I型の発症年齢のピークは15~25歳(53%)。12歳以下の発症は全体の5%。



(Baldessarini et al, in World Psychiatry 2012)

# 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、大人の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)。



# Clinical Features of Mania in PBD

## ADHDとの比較から

### □ 活動性の亢進

- PBDでは、衝動性、攻撃性、関心、意欲、不眠、誇大性、転導性の増大を伴う、間欠性の駆り立てるような活動性の亢進がみられる。同時に、活動性の低下やエネルギーを使い果たして疲れているような時期がある。  
これに対し、ADHDでは、集中や努力が必要な場面で落ち着きをなくし、ソワソワし、動き出す。
- PBDでは、活動性が非常に高いレベルから非常に低いレベルを変動する。夜は比較的良くなり、夜型の生活になりやすい。  
これに対し、ADHDでは、活動性に大きな変動はない。

### □ 睡眠と概日リズム

- PBDにもADHDにも睡眠障害がある。しかし、PBDには睡眠時行動異常、夜尿、睡眠時間の短縮、睡眠の中断などが多い。

### □ 易怒性(irritability)と攻撃性(aggression)

- 易怒性はPBDの有力な症状。易怒性がみられる子どもの精神障害は、PDの他に、うつ病、不安障害、PTSD、ADHD、ODD、CDがある(Biederman et al, 2004)。
- PBDでは、慢性的なirritabilityが出現すると言われてきた。一方で、気分の高揚が低く評価されてきた。この見解はLeibenluftらの研究により訂正された。

## FDA approved Medications for Bipolar Disorder

<b>Medication</b>	<b>Indication</b>	<b>Age</b>
Lithium	Mania/Maintenance	12 <
Divalproex	Mania	adults
Carbamazepine	Mania/Mixed	adults
Lamotrigine	Maintenance	adults
Aripiprazole	Mania/Mixed/Maintenance	10 <
Risperidone	Mania	10 <
Olanzapine	Mania	13 <
Olanzapine/fluoxetine	Bipolar 1 depression	10 <
Asenapine	Mania	10 <
Lurasidone	Bipolar depression	10 <

# Pediatric Depression

# Clinical Features in Pediatric Depression

- 報告されている最小年齢は3歳(Luby、2009)。
- 発症率は3～5歳で0.5%、6～11歳で2%、12～17歳で12%。性差はない。その後、女性の割合が高くなっていく。いずれもUSAのデータ。
- 40～60%がADHDとODDを併存。
- 年齢による症状の違いが著しい。総じて、低年齢では身体症状、不安、易怒性が目立ち、年齢があがるにつれ成人の病像に近づく。

年齢	症状
3～5歳:就学前	易怒性、攻撃、かんしゃく、よく泣く、悲しい表情、好きなおもちゃで遊ばない、腹痛や頭痛
6～12歳:小学児童	上記の症状に加え、独りになりたい、いじめの加害者や被害者になる、睡眠障害、食欲低下、集中力低下、分離不安を口にする、不登校、学業成績の低下、無価値感、自傷行為
13～18歳:中高生徒	上記の症状に更に加え、将来に対する不安、これまでやっていたことへの(たとえば部活)興味の減退、自己評価の低下、家出、薬物の使用、自殺企図や未遂

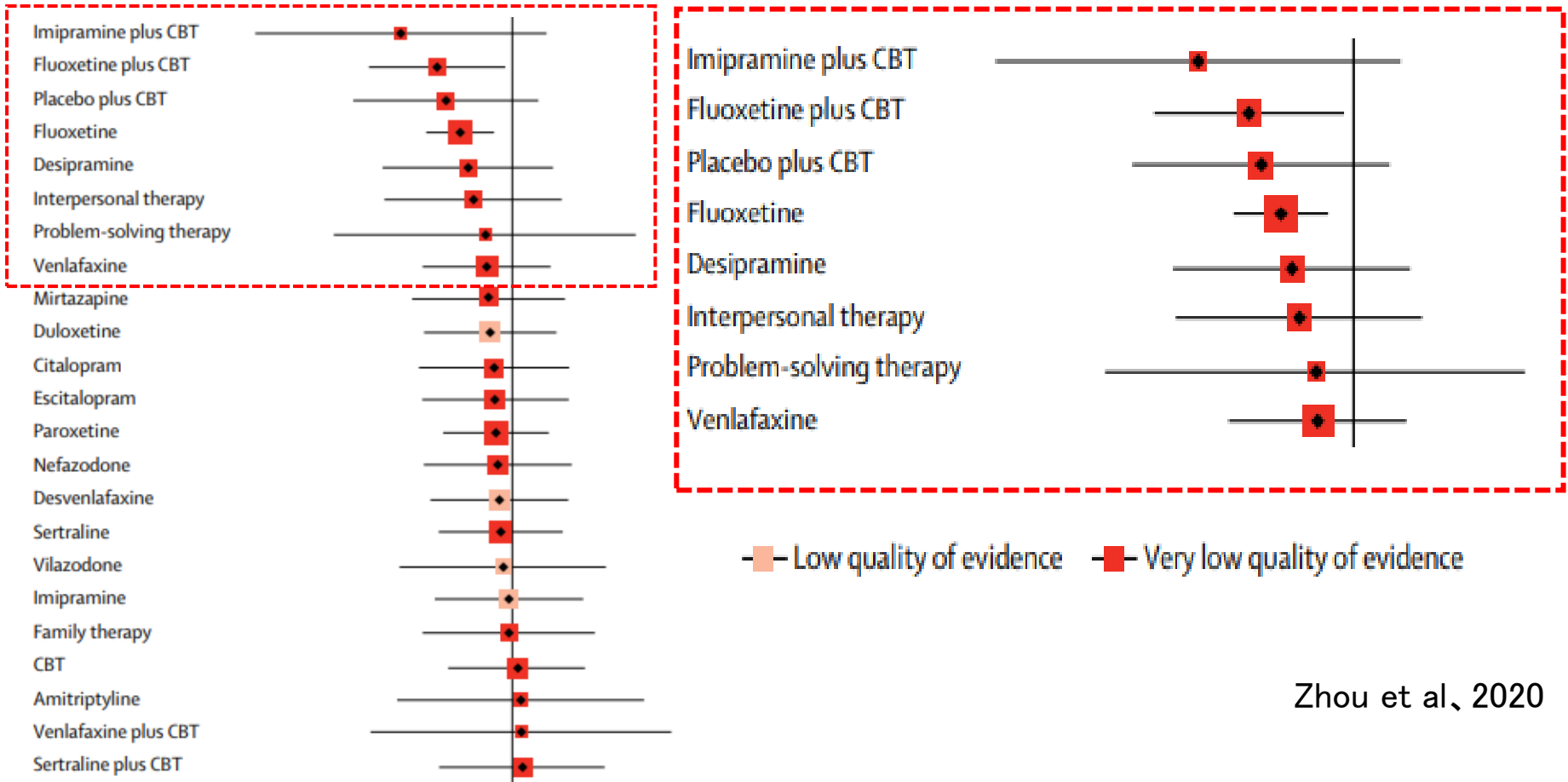
# Symptom Presentation in Middle Childhood

- 子どもは自分の精神内面を説明できない。イライラや易怒性を語る事が多く、抑うつ気分の存在を自ら話すことは少ないので、(ある意味、大人と同じ)。抑うつ気分の確認が必要。
- 外在化しやすいので(Externalizing)、ODDやCDとの鑑別が大切だが、しばしば困難。

症状	具体例: 括弧内は子どもでは少ない
抑うつ気分/不安焦燥	<u>気分がさっぱりしない</u> 、(落ち着かない)、怒りっぽい、気難しい
興味の減退	楽しくない、友達と会いたくない、部活をしたくない
身体症状	<u>疲れやすい</u> 、 <u>だるい</u> 、腹痛、頭痛、筋肉痛、
睡眠障害	寝つきが悪い、目が覚める、(夢)
食欲の変化	体重の増加(イライラして食べるので)あるいは低下、あるいは不変
集中力の低下	勉強(あるいはゲーム)に集中できない
運動機能の変化	歩き方や話し方がゆっくり
思考内容の変化	自分は不幸になる、自分は悪い子だ、自分は嫌われている
希死念慮	死を考える、死を口にする、死にたいと思う
行動上の変化	怒りや攻撃性が高まり、衝動性をコントロールできない、分離不安
社会機能の変化	登校を渋る、学業成績の低下

# Treatment: Meta-analytic study in Lancet Psychiatry

- ❑ 18歳以下のうつ病を対象とした。
- ❑ 全ての抗うつ薬と精神療法は効果がある。
- ❑ Combined Fluoxetine & CBT が最も優れている。次いで、Fluoxetineが優れている。
- ❑ Venlafaxineはsuicide riskを有意に高める。



## Some doubt on Meta-analytic study

- うつ病に対するプラセボ—効果は大人で36%、子どもや青年期では45%。したがって、Pediatric Depressionに対する抗うつ薬の評価は難しい。

Sponsor, Authors, Year, Reference	Medication	Duration (weeks)	Response Assessment	Included Children <sup>b</sup>	Response Rate		Sites (N)	Participants (N)
					Active Medication Group (%)	Placebo Group (%)		
NIMH								
Emslie et al., 1997 (9)	Fluoxetine	8	CGI-I	Yes	56	33	1	96
March, 2004 (8)	Fluoxetine	12	CGI-I	No	61	35	13	439 <sup>c</sup>
Industry								
Emslie et al., 2002 (10)	Fluoxetine	8	CGI-I	Yes	65	53	15	219
Keller et al., 2001 (11)	Paroxetine	8	CGI-I	No	66	48	12	275 <sup>c</sup>
Berard et al., 2006 (12)	Paroxetine	12	CGI-I	Yes	69	57	33	286
Emslie et al., 2006 (13)	Paroxetine	8	CGI-I	Yes	49	46	40	206
Wagner et al., 2003 (14)	Sertraline	10	CDRS-R	Yes	69	59	53	376
Wagner et al., 2004 (15)	Citalopram	8	CGI-I	Yes	47	45	21	178
von Knorring et al., 2006 (16)	Citalopram	12	K-SADS-P	No	60	61	31	244
Wagner et al., 2006 (17)	Escitalopram	8	CGI-I	Yes	63	62	25	264
Emslie et al., 2009 (18)	Escitalopram	8	CGI-I	No	64	53	40	312
Emslie et al., 2007 (19)	Venlafaxine XR	8	CGI-I	Yes	61	52	50	367
Atkinson et al., 2014 (20)	Duloxetine	10	CDRS	Yes	67	63	65	337 <sup>c</sup>
Emslie et al., 2014 (21)	Duloxetine	10	ΔCDRS-R	Yes	69	60	60	463 <sup>c</sup>
			>50%					
DelBello et al., 2014 (22)	Selegiline	12	CGI-I	No	59	59	26	308
CN104-141 (23)	Nefazodone	8	CGI-I	No	63	44	15	206
CN104-187 (23)	Nefazodone	8	ΔCDRS-R	Yes	>30	>30	28	317
003-045 (24)	Mirtazapine	8	CDRS-R	Yes	— <sup>d</sup>	— <sup>d</sup>	15/17 <sup>e</sup>	126/153 <sup>e</sup>
			raw score					

## Summary of respective articles (1)

- A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of **Fluoxetine** in Children and Adolescents With Depression (Emslie et al in Arch Gen Psychiatry, 1997)  
99名(7~17歳)にfluoxetine(20mg)またはplaceboを投与し、8w観察。改善/著明改善が56% vs 33%、と有意。完全寛解(CDR-Rで28以下)は、31% vs 23%。有意差なし。
- **Fluoxetine** for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial (Emslie et al in J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2004)  
122名の子ども(8~13歳)と97名の青年(13~18歳)に fluoxetine (最初の1wは10mg、次の8wは20mg)またはplaceboを投与し、9w観察。Fluoxetineはどの週の評価でも有意の効果があつた。CDRS-R の得点が30%以上改善した割合は65% vs 53%。有意差なし。
- An International, Multicenter, Placebo-Controlled Trial of **Paroxetine** in Adolescents with Major Depressive Disorder (Berard et al in J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006)  
286名(18歳以下)にparoxetine(20~40mg)またはplaceboを投与し、12w観察。MADRASスコアが50%低下した割合には有意差なし。CGI-Iは、69.2% vs 57.3% (p=0.045)と有意。  
自殺関連事象は4.4% vs 2.1%、odds ratio=2.15、p=0.502)。
- **Paroxetine** treatment in children and adolescents with major depressive disorder: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial (Emslie et al in J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006)  
206名に(7~17歳)にparoxetine(10~50mg)またはplaceboを投与し、8w観察。CDRS-Rの得点の低下は、-22.8 vs -23.38。有意差なし。



## Summary of respective articles (2)

- Efficacy of **Sertraline** in the Treatment of Children and Adolescents With Major Depressive Disorder: Two Randomized Controlled (Wagner et al in JAMA, 2003)  
USA、インド、カナダ、コスタリカ、メキシコの376名(6~17歳)に、Sertraline(50~200mg)またはplaceboを投与し、10w観察。CDR-Rスコアの低下は、-30.24 vs -25.83 ( $p=0.007$ )。CDRS-R得点の低下が40%以上の割合は69% vs 59% ( $p=0.05$ )。
- A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of **escitalopram** in the treatment of pediatric depression (Wagner et al in J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006)  
264名(6~17歳)にescitalopram(10~20mg)またはplaceboを投与し、8w観察。CDRS-R得点の低下の差が1.7で、有意差なし。**12~17歳に限ると**、差が4.6で $p=0.047$ 。
- **Escitalopram** in the Treatment of Adolescent Depression: A Randomized Placebo-Controlled Multisite Trial (Emslie et al in J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009)  
312名(12~17歳)にescitalopram(10~20 mg)またはplaceboを投与し、8w観察。CDRS-R得点の低下に有意差があった(-22.1 vs -18.8,  $p=0.022$ )。自殺関連事象に差なし。
- **Venlafaxine** ER for the treatment of pediatric subjects with depression: results of two placebo-controlled trials (Emslie et al in J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2007)  
334名(7~17歳)にvenlafaxine (flexible dose) )またはplaceboを投与し、8w観察。**12~17歳では**、CDRS-R得点の低下に有意差があった(-24.4 vs -19.9、 $p=0.022$ )、しかし、**7~11歳では**、CDRS-R得点の低下に差がなかった。  
Venlafaxineで多かった有害事象は食欲不振と腹痛。**反発(hostility)や自殺関連事象も多かった**。Venlafaxineの関与は不明。もともと、Venlafaxine服用者ではベースラインの段階で、反発(hostility)や自殺関連事象が多かった。

## Summary of respective articles (3)

- A double-blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and Adolescents with major depressive disorder (Atkinson et al in J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2014)

437名(7~11歳の185名の子ども、12~17歳の262名の青年)にduloxetine (30~120mg、n=117)、fluoxetine (20~40mg、n=117)、placebo (n=103)を投与し、10w後と36w後に評価。10w後のCDRS-R 得点はduloxetine、fluoxetine、placebo の順に、35.0、35.6、35.0。36w後は順に、26.0、25.7、25.1。子どもと青年に分けても差がなかった。

- A Double-Blind Efficacy and Safety Study of Duloxetine Fixed Doses in Children and Adolescents with Major Depressive Disorder (Emslie et al in J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2014)

463名(7~11歳の185名の子ども、12~17歳が262名の青年)にduloxetine 60mg (n=108)、duloxetine 30mg (n=116)、fluoxetine 20mg (n=117)、placebo (n=122)を投与し、10w後と36w後に評価。10w後のCDRS-R 得点はduloxetineとfluoxetineで低下していた( $p < 0.05$ )。有害事象はduloxetine 60mgで有意に高かった( $p < 0.05$ )。duloxetine (60の30mgのいずれでも)自殺関連事象との関連性はなかった。

- 一般的傾向として、SSRIやSNRIは中学生(12歳<)からは有効。しかし、小学生(<11歳)には無効のようだ。したがって、小学生には心理療法が望ましいと思われる。

# Treatment of adolescents with depression study (TADS)

TADS team in JAMA, 2004

- Participants: 12～17歳のうつ病患者439名。研究期間は2000～2003年。
- Interventions: (1) fluoxetine alone (10～40mg)、(2) CBT alone、(3) CBT with fluoxetine (10～40mg)、(4) placeboの4群。評価はCDRS-Rなど。
- Results: CBT with fluoxetine > fluoxetine alone > CBT aloneの順に効果があった。自殺関連事象が全体の29%に認められたが、すべての治療法に改善効果があった。

# Treatment of SSRI-resistant depression in adolescents (TORDIA) study

Brent et al in JAMA, 2008

- Participants: 年齢が12～18歳で、2か月間SSRIに反応しなかったうつ病患者334名。研究期間は2000～2006年。
- Interventions: (1) 別のSSRI (paroxetine、citalopram、fluoxetine、20～40mg)に変更、(2) 別のSSRIとCBTの併用療法に変更、(3) venlafaxine (150～250mg)に変更、(4) venlafaxineとCBTの併用療法に変更。効果の評価はClinical Global Impressions-Improvement (CGI-I)やCDRS-Rによった。Venlafaxineを用いたのは、大人の難治性うつ病にはSSRIより優れていたため。
- Results: 別の抗うつ薬(SSRI、venlafaxine)への変更とCBTの併用療法が最も効果的だった。SSRIとvenlafaxineには差がなかった。自殺関連事象には4群で差がなかった。Venlafaxineは拡張血圧の上昇や頻脈、皮膚症状(痒み、発赤)を引き起こす割合が高かった。

# FDA approved Antidepressants for Children and Adolescents

- Fluoxetine、Escitalopram、Venlafaxineが使用可。
- しかし、Venlafaxineはsuicide riskを高める。また、副作用が多い。したがって、使用しない方がよい。調べた範囲では、venlafaxineによるこれらの有害作用はpediatric depression以外では報告がない。

Medication	Indication	Starting dose	Age
Fluoxetine	MDD、OCD、GAD、separation anxiety、social anxiety	10mg	8 <
Escitalopram	MDD	10mg	12 <
Fluvoxamine	OCD、GAD、separation anxiety、social anxiety	25mg	8 <
Paroxetine	OCD	10mg	6 <
Sertraline	OCD、GAD、separation anxiety、social anxiety	25mg	6 <
Duloxetine	GAD	30mg	7-17
Venlafaxine	MDD	12.5mg	8 <
	GAD	37.5mg	7 <
Citalopram	OCD	10mg	7 <

## Suicide risk and antidepressants

- 2003 10月にUSAのFDAが、12月にUKとEUの保健担当局が、18歳以下の青少年における抗うつ薬と自殺の関連性を発表。
- 2004 FDAが、抗うつ薬(SSRIを含む全ての抗うつ薬)と自殺の危険性を高めることを、黒枠警告(black box warning)として掲載するよう、製薬メーカーに要請。  
FDAが独自に行ったメタ解析によれば(unpublished data)、自殺関連事象(希死念慮、自殺の準備や自殺未遂、自傷行為)は抗うつ薬服用者で有意に高い(4% vs 2%)。SSRIは、fluoxetine (わが国では未上市) > sertraline (わが国では2006年に上市) > paroxetine (わが国では2000年に上市)の順に危険性を高めた。
- 2006 UKからメタ解析の結果が公表された (Dubicka et al)。有意差はなかったが、自殺関連事象が抗うつ薬服用群で高値だった(4.8% vs 3%)。FDAと同様、SSRIはfluoxetine > sertraline > paroxetine の順に危険性を高めた。
- 2007 USAとオランダから疫学調査の結果が公表された (Gibbons et al)。2003年の警告の後、うつ病患者へのSSRI使用が欧米で22%減少した。そのため、UAでは2004年の5~19歳の青少年の自殺関連事象が2003年より14%増えた。オランダでは、2005年の19歳以下の自殺関連事象が2003年より49%増えた。SSRI (citalopram、paroxetine、fluoxetine、flvoxamine、sertraline)の処方により自殺関連事象は再び減少した。
- 2009 USAからThe treatment of adolescent suicide attempters (TASA) studyの結果が公表された(Brent et al)。抗うつ薬と心理療法の併用群で自殺関連事象の割合が高かった(22/93、23.7%)。これらの群では危険性がもともと高かったので併用していた。

**結論:** 自殺予防にはベースラインの評価が重要。抗うつ薬の選択に制限はない。しかし、現状ではvenlafaxineの使用は避けるべき。

# Recommendations for the treatment of pediatric depression

Fukude-nishi Hospital 2020

- 小学生にはCBT、その他の心理療法を中心に治療する。併存症があれば、併存症への薬物療法を行う。難治性なら抗うつ薬を使用。
- 中学生、高校生に下図のように行う。通常、軽症の患者が受診することはまれなので、薬物療法から開始する。
- **SNRIは使用しない**。理由: Venlafaxineは有害事象が多い。Duloxetineは効果が確定していない。

治療段階	重症度	推奨される治療
1	軽症～中等症	心理療法 CBT ペアレント・トレーニング
	中等症～重症	薬物療法 SSRI、NDRI(コンサータ)
2		薬物療法と心理療法の併用療法 複数の抗うつ薬を併用 付加療法: リチウムや非定型抗精神病薬の付加
3		ECT

参考資料: Mullen、2018

Thank You