

成人期の注意欠如多動症 (ADHD) 診療における 精神症状に対する抑肝散加陳皮半夏の有用性

みどりまち心療内科 (愛知県) 伊藤 圭人

成人期の注意欠如多動症 (ADHD) では、環境調整や心理社会的治療を行ってもなお日常生活上の困難が持続される場合にADHD治療薬による治療が検討される。しかし、ADHD治療薬が適さない症例やADHD治療薬による治療を拒否する症例、ADHD治療薬のみでは症状が残存する症例や二次障害までカバーしきれない症例も多い。抑肝散加陳皮半夏は多数の基礎、臨床報告から不安、イライラ、易怒性、睡眠障害の改善が期待される。本稿では、成人期ADHD患者の治療において抑肝散加陳皮半夏を併用したところ有用性を確認した4症例を供覧し、成人期ADHD治療における抑肝散加陳皮半夏の応用について考察した。

Keywords 抑肝散加陳皮半夏、成人期の注意欠如多動症 (ADHD)、二次障害、イライラ

はじめに

注意欠如多動症 (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder ; ADHD) は12歳以前から認められる発達水準に不相応な不注意、多動・衝動性を特徴とする神経発達症である。誰もが多少は有する不注意、多動・衝動性の症状が同年代で同程度の知的能力の人と比較して通常の範囲を超えており、職業的・社会的機能低下をきたし、現在の症状の少なくとも一部が小児期より連続して存在している場合に診断される。学齢期の子どもの有病率は3~7%と報告されており、成人期の有病率は1.2~7.3%で国によって違いが大きいことが知られている¹⁾。成人期のADHDの特徴を表1に示す。成人期でADHDの存在に初めて気付かされる場合には不注意、多動・衝動性よりも二次障害や併存障害のために受診することも多い。子どもの時と症状の現れ方も異なり、二次障害のために他の疾患として診断されることもあり、より複雑化している症例もある。

表1 成人のADHDの特徴

- そわそわ感、イライラ感
- 興味がなかったことの締切事項を先送りして間に合わない
- 職場でミスや事故を起こしやすい
- 事故で医療受診が多い
- 出勤やアポイントの遅刻が多い
- 欠勤が多い
- 転職が多い
- 解雇される可能性が高い
- ネット依存傾向がある
- 物質使用障害を併発しやすい
- 借金問題を抱えている
- 人間関係の構築が苦手である
- 傾聴スキルが乏しい
- 周囲からの評価が低く、失敗による自尊心の喪失が強い

ADHDと同じ神経発達症に分類される自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder ; ASD) はその名のとおりスペクトラム (連続体) と考えられている。自閉症傾向が強くても日常生活や社会生活に支障がなく過ごせればdisorderではなく自閉スペクトラム状態、自閉スペクトラム特性とされる。ADHDも同様にその状態、特性をもっていても障害に至っていないこともある。近年、神経発達症の概念は神経多様性 neurodiversity とされ²⁾、必ずしも欠陥ではなく個々のキャラクターで人間が示す行動のバリエーションの範囲内であると捉えられるようになってきており、発達障害傾向自体への治療だけではなく、適応障害的に困難になって生じる抑うつや不安や精神病様状態への治療も必要と考えられている。また、神経発達症の医療機関への受診者数は増えており、より軽症者への対応や二次障害や併存障害に隠れやすいADHD症状や特性への対応の必要性が高まっている。

成人期ADHDの治療においては環境調整や心理社会的治療を実施してそれでもなお日常生活上の困難が持続する場合に検討される。本邦ではメチルフェニデート塩酸塩徐放錠 (コンサータ®)、アトモキセチン塩酸塩 (ストラテラ®)、グアンファシン塩酸塩徐放錠 (インチュニブ®) が使用可能である。ADHD治療薬が適さない症例やADHD治療薬での治療を拒否する患者がいたり、ADHD治療薬のみでは症状が残存する症例や二次障害までカバーしきれない症例も多数存在する。

児童精神科疾患に関する抑肝散加陳皮半夏の効果について幼児期から青年期における発達障害に伴う癩癩、易興

奮性、イライラ、乱暴、多動などの情緒行動症状に有効、夜驚症の他にも不登校に伴う入眠困難、昼夜逆転や発達障害に伴う睡眠障害にも有効、味覚過敏のための服薬困難例に対しては工夫が必要という報告がある³⁾。

成人ADHD患者の治療において抑肝散加陳皮半夏の有用性を認めたため報告する。

症例1 57歳 男性

【主 訴】 仕事でミスが多い。

幼少期からやることが遅いと言われてきた。物が捨てられず、ノートやドリルなどをため込んでいた。工業高校を卒業後は現在の会社へ就職。31歳で結婚。35歳頃に上司から仕事の能力が低いことを叱責されて妻に受診を勧められてAメンタルクリニックに1回のみ通院。その後も仕事の覚えが悪く、異動を繰り返す。気が付かないうちに人を怒らせたり、不快にさせる、落ち着きがないと言われる、職場での眠気のため産業医指示にてX-3年10月6日から休職。同年10月19日に当院を初診。

Autism-Spectrum Quotient日本語版(AQ-J) 39、Adult ADHD Self-Report Scale(ASRS)パートA 6/6 X-3年10月19日

Wechsler Adult Intelligence Scale(WAIS)-IV Full Scale Intelligence Quotient(FSIQ) 89、Verbal Comprehension Index(VCI) 94、Perceptual Reasoning Index(PRI) 95、Working Memory Index(WMI) 97、Processing Speed Index(PSI) 79 X-3年11月13日

眠気については睡眠専門外来にて精査するも異常を認めず。きちんと睡眠をとることで眠気は改善。生育歴、現病歴、検査結果からASD+ADHD(混合型)と診断し、心理カウンセリングや薬物療法の提案をするも希望されず、診断を告げたX-3年12月21日で通院中断。

X年2月10日に再診。職場でのコミュニケーションについて何度も注意を受ける、業務能力が劣っていてミスが多い、異動先が見つからない、突発的に家族を置いて買い物先から帰ってしまう、イライラすると頭を強くかきむしるなどの自傷あり。睡眠中に大きな寝言を言ったり夢の内容の動きをしていたりする。ASD+ADHD、レム睡眠行動異常にてアトモキセチン塩酸塩 20mg、クロナゼパム 0.5mgでの治療を開始。睡眠改善も嘔気あり。睡眠改善以外の効果は感じられず。産業医より職場で配慮を行ったがチーム作業ができない、作業が覚えられない、周囲も疲弊してしまっている、災害につながりかねない大きなミス

立て続けに起こしたため休職となったと報告あり。

また、周囲から批判されるとフラッシュバック様の状態を認めた。家庭内でも妻との衝突が多く、不安やイライラの訴えあり。嘔気のためアトモキセチン塩酸塩を50mgから増量できていなかった。

X年3月18日にクラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒 7.5g/日(分2)を開始。服薬2週間頃からイライラ、嘔気軽減し、アトモキセチン塩酸塩を120mgまで漸増することが可能となった。1ヵ月後には家庭内でイライラすることもなくなり、復職のために会社より指示され、X年5月16日からBメンタルクリニックでリワークプログラムに参加。オフィスワーク、マインドフルネス、リラクゼーション、認知行動療法、アサーション等を実施。現在復職に向けて準備中である。経過中に実施した不安評価尺度のState-Trait Anxiety Inventory(STAI)は表2に示すように抑肝散加陳皮半夏投与後に改善が認められていた。

表2 症例1 57歳 男性
抑肝散加陳皮半夏投与前後のSTAIの変化

	STAI	
	状態不安	特性不安
X年3月18日	3(45)	4(49)
X年9月 7日	1(29)	2(36)

症例2 35歳 女性

【主 訴】 注意散漫、落ち着きがない、コミュニケーションが苦手で人の輪になじめない、疲れやすい。

小さい頃は多動があり、よく動き回り、貧乏ゆすりなどを指摘されていた。整理整頓は苦手よく物をなくしていた。対人場面での距離感が分からず、友人関係のトラブルが頻発していた。大学を卒業後は幼稚園で勤務。書類仕事ができないなどがあり、Aメンタルクリニックを受診。ADHDと診断を受けてアトモキセチン塩酸塩 80mgで治療を受けて効果は感じていた。24歳で結婚し、拳児希望のため治療中断。32歳で長女を出産。仕事を再開したが仕事上でミスが多い、コミュニケーションがうまくとれないなどを主訴にX-2年5月20日に当院外来を受診。

AQ-J 33、ASRSパートA 6/6 X-2年5月20日

WAIS-IV FSIQ 119 VCI 119 PRI 132 WMI 94 PSI 111 X-2年6月25日

生育歴、現病歴、検査結果からASD+ADHD(混合型)と診断。前回有効であったアトモキセチン塩酸塩にて治療開始。臨床心理士との心理カウンセリングにて環境調整や心理社会的治療を開始したが薬の飲み忘れが多く、ゲーム

などを夜中までやり続けて睡眠がきちんととれず、グアンファシン塩酸塩徐放錠を追加。眠気が強く、不注意症状等も持続していた。メチルフェニデート塩酸塩徐放錠に切り替えると日中の集中力は著明に改善したものの睡眠不安定となり、イライラしやすい、感情的になりやすいなどの情動の不安定さを認めたため、X年3月にクラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒 7.5g/日(分2)追加。睡眠薬を処方せずに服薬2週間で睡眠障害や情動の不安定さは軽減。徐々に就労や家庭生活での支障は軽減したもののコミュニケーション能力の改善を希望してX-1年10月26日より当院デイケアへ参加している。

症例3 31歳 女性

【主 訴】 小さいころから部屋や鞆の中が片付けられない。

小学生の頃から提出物を期限内に出せず、部屋の片づけもできず、遅刻が多かった。中学校では生徒会の役員をするなど活発であったが遅刻や忘れ物が多く、学業でもケアレスミスが目立った。高校時代も同様に遅刻が多かった。高校を卒業して工場勤務。仕事の覚えが悪く、要領が悪いなどと指摘されることが多く、半年から1年程度で転職を繰り返していた。その間に適応障害にて内科で診療を受けた時期もあった。23歳で長女を妊娠して結婚。夫から部屋の片づけができないことを指摘されてX-1年9月29日に当院を初診。

AQ-J 25、ASRSパートA 4/6 X-1年9月29日

WAIS-IV FSIQ 102 VCI 92 PRI 105

WMI 109 PSI 99 X-1年11月30日

母からの成育歴の聴取および現病歴、検査結果からADHD(不注意優勢型)と診断。環境調整や心理社会的治療を開始し、メチルフェニデート塩酸塩徐放錠やアトモキセチン塩酸塩での薬物療法も提案したが挙児希望もあり薬物療法は希望されず。夫とのやりとりでイライラや気分の落ち込みを認め、X-1年12月にクラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒 7.5g/日(分2)を開始。片付けの苦手さや書類等の期日を守れないことは続いているが服薬4週間でイライラや気分の落ち込みは軽減し、夫婦間での衝突は減っているという。

症例4 54歳 男性

【主 訴】 窃盗癖がある。

小学校では忘れ物が多く、学業は苦手なもので盗ってしまうことがあった。中学校の頃も素行の悪い友人

との付き合いがあり、窃盗は続いていた。定時制高校に進学したがオートバイでの交通事故を繰り返して中退。就職するも転職を繰り返す。20歳で結婚。しばらく窃盗はなかったが44、48、52歳時にお菓子などの窃盗があり、警察からも受診を勧められてX-2年4月28日に当院を初診。

AQ-J 35、ASRSパートA 3/6 X-2年4月28日

WAIS-IV FSIQ 81 VCI 85 PRI 89 WMI 76
PSI 85 X-1年1月17日

両親は他界しており、詳細な成育歴は取得できず。本人や妻から聞き取った現病歴および検査結果からASD+ADHD(混合型)と診断。運送業で勤務しており、運転禁止の記載のない薬剤での治療は希望。臨床心理士と心理カウンセリングを継続しながらイライラの改善目的にてX-1年4月にクラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒 7.5g/日(分2)を処方。心理カウンセリングでは主に職場でのコミュニケーションについて扱い、どのような際に窃盗につながってしまうのかを分析しながらストレス対処行動について話し合い、抑肝散加陳皮半夏での治療を継続。服薬4週間頃からイライラが軽減し、服薬開始から30ヵ月経っているが窃盗は繰り返さずに過ごすことはできている。

なお、今回報告した4症例において薬剤に起因すると考えられる副作用はみられなかった。

考 察

あくまで成人期ADHDにおける薬物療法は環境調整や心理社会的治療を実施してそれでもなお日常生活上の困難が持続する場合に併用される。併存障害のある成人期ADHDの治療ではADHDと併存障害(気分障害、不安症等)のどちらが患者にとって生活の支障となっているのか、生活の質を下げているのかを評価し、影響が大きい方から行うべきである。双極性障害においては正常気分が維持されてからADHDの治療薬を付加することを原則とし、躁転やrapid cycling等の気分不安定化に注意が必要である。ADHD治療薬には本邦ではメチルフェニデート塩酸塩徐放錠、アトモキセチン塩酸塩、グアンファシン塩酸塩徐放錠があり、それぞれに特徴と注意すべき点があるためそれらを考慮して薬を選択しなければならない(表3)。加えて二次障害がある患者には向精神薬(抗精神病薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗不安薬、睡眠薬等)の併用が必要となることもあるが向精神薬も自動車運転や機械操作を禁止されているものが多く、注意が必要である。抑肝散は明の時代に中国で創薬されたとされ、元々小児の夜驚症をは

表3

ADHD治療薬		特徴	注意点
中枢神経刺激薬	メチルフェニデート塩酸塩徐放錠	<ul style="list-style-type: none"> 多くの治療ガイドラインで第一選択薬 即効性が期待できる 	<ul style="list-style-type: none"> 依存症への移行のリスク、心血管系への影響、精神病状態や躁状態への移行、重症うつ病や不安症では症状増悪のリスク、吐き気や体重減少の副作用が考えられる リスデキササンフェタミンメシル酸塩は成人の適応を取得していない 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい 添付文書上は自動車運転や機械操作を禁止している
	リスデキササンフェタミンメシル酸塩(カプセル)		
選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬	アトモキセチン塩酸塩	<ul style="list-style-type: none"> 元々抗うつ薬として開発されており、併存する不安や抑うつを増悪させないという報告がある 過覚醒で不安が前面に出ている場合に選択されやすい 複数の剤形から選択することができる 	<ul style="list-style-type: none"> 吐き気や眠気の副作用のリスクがあり、即効性が期待できない 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとされている 添付文書上は自動車運転や機械操作を禁止している
選択的 α_2 アドレナリン受容体作動薬	グアンファシン塩酸塩徐放錠	<ul style="list-style-type: none"> 元々降圧薬として開発されており、交感神経系の亢進を抑える 交感神経症状が前面に出ている場合に選択されやすい 	<ul style="list-style-type: none"> 眠気や血圧低下のリスクがある 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には禁忌となっている 添付文書上は自動車運転や機械操作を禁止している

はじめとして不機嫌、不安定な感情、チックなど様々な精神神経症状に用いられてきた。いくつかの加味方があるがそのうちの抑肝散加陳皮半夏は江戸時代に日本で日本人に合わせて創薬されたとされ、悪心・嘔吐・胃内停水などの消化器症状の改善作用を有するとされている陳皮と半夏という生薬が加味された処方である。乳幼児期から高齢者に至るまで全年齢層で広く、認知症の行動心理症状、睡眠障害、月経前症候群・月経前不快気分障害、慢性頭痛、慢性疼痛、アトピー性皮膚炎などに用いられている⁴⁻¹⁰⁾。抑肝散加陳皮半夏の基礎研究ではマウスにおける攻撃行動抑制作用、セロトニン神経系を介した抗不安作用、海馬神経新生促進を介した抗うつ作用、抗ストレス作用、GABA作動性経路を介した不眠改善作用が報告されている¹¹⁻¹⁶⁾。抑肝散加陳皮半夏内服によって不安、イライラ、易怒性、睡眠

障害の改善が期待できる。他のADHD治療薬に比べて副作用の発現は極めて少なく、併用される向精神薬等を減らすことができる。拳児希望のある女性や運転や機械操作に従事する症例でも問題なく処方することができる。ADHDではその特性から服薬が不規則であったり不適切であったりすることが多く、内服忘れが起きやすいことが考えられる。今回使用した薬剤は1日2回内服であり、服薬継続に貢献している。

ADHDの治療の主剤とはなりえないが、環境調整や心理社会的治療を補助し、不安、イライラ、易怒性、睡眠障害や二次障害を改善し、併用薬を減らすことができる抑肝散加陳皮半夏は成人期ADHDの診療においても有用性は高いと考えられる。

【参考文献】

- Fayyad J, et al: Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *British J Psychiatry* 190: 402-409, 2007
- Sonuga-Barke E, et al: The neurodiversity concept: is it helpful for clinicians and scientists? *Lancet Psychiatry* 8: 559-561, 2021
- 氏家 武: 児童精神科疾患に対する抑肝散加陳皮半夏の効果について. *phil漢方* 32: 18-19, 2010
- 清水純也 ほか: 不眠症に対する抑肝散加陳皮半夏の効果. *医学と薬学* 73: 415-422, 2016
- 萬代喜代美 ほか: 月経前症候群 (PMS) に対する抑肝散加陳皮半夏の臨床効果. *産科と婦人科* 8: 1019-1025, 2014
- 中原恭子 ほか: 抑肝散加陳皮半夏の婦人科での有用性 (PMS/PMDDについて) -加味逍遙散との違い. *産婦人科漢方研究のあゆみ* 34: 53-58, 2017
- 木村容子 ほか: 抑肝散およびその加味方が有効な頭痛の漢方医学的検討. *日東医誌* 59: 265-271, 2008
- 関矢信康 ほか: 慢性頭痛の予防療法としての抑肝散加陳皮半夏の応用. *日東医誌* 58: 277-283, 2007
- 岡本仁志: 難治性の疼痛に対する抑肝散加陳皮半夏の有用性の検討. *医学と薬学* 73: 285-291, 2016
- 弓立達夫: アトピー性皮膚炎患者における抑肝散加陳皮半夏の効果～イライラ感や不眠など精神神経症状の改善に着目して～. *皮膚の科学* 9: 48-52, 2010
- 瀬島健裕 ほか: 抑肝散加陳皮半夏の攻撃行動に対する基礎的検討. *phil漢方* 73: 24-25, 2018
- Ito A, et al: Antianxiety-like effects of Chimp (dried citrus peels) in the elevated open-platform test. *Molecules* 18: 10014-10023, 2013
- 村田健太 ほか: コルチコステロン誘発うつ病モデルマウスに対する抑肝散加陳皮半夏の効果. *phil漢方* 64: 30-31, 2017
- 道原成和 ほか: 拘束ストレスマウスの尿中カテコラミンの変動に及ぼす抑肝散加陳皮半夏エキスの影響. *YAKUGAKU ZASSHI* 139: 1305-1312, 2019
- Murata K, et al: Yokukansankachimpihange Improves the Social Isolation-Induced Sleep Disruption and Allopregnanolone Reduction in Mice. *Front. Nutr.* 7: 8, 2020
- 村田健太 ほか: 不眠モデルマウスに対する抑肝散加陳皮半夏の効果. *phil漢方* 70: 26-27, 2018