

第 104 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

成人注意欠陥多動性障害の新規薬物療法 ——ミルナシプランの有用性の検討——

増子博文 (福島県立医科大学医学部神経精神医学講座)

はじめに

発達障害の薬物療法のうち、成人発達障害の併存障害における抗うつ薬による治療について述べる。発達障害の併存障害としては、適応障害、身体表現性障害、行為障害、習癖異常等が好発し、しばしば成人期に及ぶが、抗うつ薬の有効性が知られている。今回は、成人アスペルガー障害 (Asperger disorder) に併存した ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) 症状に対するミルナシプラン (milnacipran) の使用経験を報告する。

目的

SNRI (serotonin noradrenalin reuptake inhibitor) であるベンラファキシンは、ADHD 症状に対して、使用された報告がある。一方、同じ SNRI であるミルナシプランは、ADHD 症状に対して系統的使用経験の報告がない。今回、成人の ADHD およびアスペルガー障害における ADHD 症状に対して、ミルナシプランの効果を検討したので報告する。

対象と方法

対象は福島県立医科大学附属病院心身医療科を受診した DSM-IV-TR²⁾ (diagnostic and statistical manual for mental disorders, fourth edition, text revision) 診断基準による ADHD あるいはアスペルガー障害 (ADHD 症状を有する) 患者のうち、筆者が診療した連続 20 例である¹⁶⁾。

ミルナシプランおよび (または) メチルフェニデート (methylphenidate) で治療した。

結果

連続 20 症例のうち、ミルナシプランは、16 例で使用された。そのうち、14 例が反応者、1 例が非反応者、1 例が脱落者であった。DSM-IV 診断基準の ADHD 症状を有すると同時にアスペルガー障害の DSM-IV 診断基準に該当した者 (N=14) は、ミルナシプラン反応者であった。一方、ADHD の DSM-IV 診断基準に該当するが、アスペルガー障害の DSM-IV 診断基準に該当しなかった者 (N=2) は、ミルナシプラン非反応者および脱落者であった。一方、20 例中 15 例は、メチルフェニデートを投与されていた。ミルナシプラン単独投与は 5 例、メチルフェニデート単独投与は 4 例、ミルナシプラン・メチルフェニデート併用が 11 例であった。GAF (global assessment of functioning) の変化を検討した結果、平均 GAF は、有意に改善した。

考察

4 つの点について考察する。まず、第一は、国際的な診断基準の持っている問題点である。第二は、PDD (pervasive developmental disorder) と ADHD の病態生理仮説である。第三は、病態生理仮説から導かれる有効な治療薬選択の可能性と今回の結果との関連性の有無である。第四は、メチルフェニデートおよび他の SNRI と比較し

たときのミルナシプランの特徴である。

(1) PDD と ADHD の診断の問題

ADHD 症状が PDD 患者にみられる臨床的事実にもかかわらず、国際的診断基準 (DSM-IV, ICD-10; international classification of diseases) では併存診断が許されなかった。これは、研究の進展を阻害していた。しかし、最近の研究の結果では⁸⁾、PDD 患者にも ADHD 症状が認められること、その ADHD 症状は PDD を伴わない患者における ADHD 症状と差がないこと、メチルフェニデートに対する耐用性が低いこと、およびメチルフェニデートによる副作用が出現しやすいことが明らかになってきた。

(2) PDD と ADHD の病態生理仮説

今回述べた PDD と ADHD の病態生理仮説は、以下のような仮説である。PDD ではセロトニン活性低下がある。ADHD ではノルアドレナリン活性低下がある。PDD の治療には、セロトニン活性上昇が必要である。ADHD の治療には、ノルアドレナリン活性上昇が必要である。

(3) 今回のわれわれの結果

セロトニン欠乏とノルアドレナリン欠乏の両者がそれぞれ、PDD と ADHD に対応するので、PDD を伴う ADHD 症状にはセロトニン¹⁹⁾とノルアドレナリン^{3,10,30,31,33)}の両者を増強して改善させる薬物療法が有効であることが期待できる。

今回われわれが得た結果は、上記の仮説に一致する。PDD と ADHD の生化学的な病態生理を仮説すると、そこから治療薬選択が生まれる可能性がある¹²⁾。

(4) メチルフェニデートおよび他の SNRI¹²⁾ と比較したミルナシプランの特徴

まず、ミルナシプランの SNRI の中における評価である。

SNRI の中で、ミルナシプランは、比較的ノルアドレナリン活性上昇作用が強い。

次に、ミルナシプランとメチルフェニデートとの比較である。ミルナシプランがメチルフェニデートよりも有用である点として、ミルナシプランは依存性がなく、一般的にメチルフェニデートよりも副作用が少ないと評価されている²⁹⁾。

上記を要約すると、セロトニン欠乏とノルアドレナリン欠乏の両者がそれぞれ、PDD と ADHD に対応するので、PDD を伴う ADHD 症状にはセロトニンとノルアドレナリンの両者を増強して改善させる薬物療法が有効であることが期待できる^{1,4~7,9,11,13,15,17,18,21~28,32~36)}。

PDD にみられる ADHD 症状にたいして、SNRI の一つであるミルナシプランが有効である。ミルナシプランは SNRI の中では、ノルアドレナリン活性上昇作用が比較的強い。PDD ではセロトニン活性が低く、ADHD ではノルアドレナリン活性が低いので、この両者を同時に活性上昇させる SNRI は ADHD with PDD に有効である。

結 論

本研究では、SNRI であるミルナシプランは、成人の DSM-IV 診断基準に該当したアスペルガー障害にみられた DSM-IV 診断基準の ADHD 症状に有効であった。成人アスペルガー障害に併存した ADHD 症状に注目することは、薬剤選択の上で意義があると考えられた。

文 献

1) Adler, L.A., Resnick, S., Kunz, M., et al.: Open-label trial of venlafaxine in adults with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull*, 31; 785-788, 1995

2) American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed., text revision. APA, Washington, D.C., 2000

3) Birmaher, B., Quintana, H., Greenhill, L.: Methylphenidate treatment of hyperactive autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 26; 248-251, 1987

4) Carminati, G.G., Deriaz, N., Bertschy, G.: Low-dose venlafaxine in three adolescents and young adults with autistic disorder improves self-injurious behavior

and attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD)-like symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30 ; 312-315, 2006

5) Chong, Y., Harris, R., Kim, W.J. : Dystonia as a side effect of nonneuroleptics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38 ; 793-795, 1999

6) Findling, R.L., Dogin, J.W. : Psychopharmacology of ADHD : children and adolescents. *J Clin Psychiatry*, 59 (Suppl 7) ; 42-49, 1998

7) Findling, R.L., Schwartz, M.A., Flannery, D.J., et al. : Venlafaxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder : an open clinical trial. *J Clin Psychiatry*, 57 ; 184-189, 1996

8) Gadow, K.D., DeVincent, C.J., Pomeroy, J. : ADHD symptom subtypes in children with pervasive developmental disorder. *J Autism Dev Disord*, 36 ; 271-283, 2006

9) Garland, E.J. : Pharmacotherapy of adolescent attention deficit hyperactivity disorder : challenges, choices and caveats. *J Psychopharmacol*, 12 ; 385-395, 1998

10) Handen, B.L., Johnson, C.R., Lubetsky, M. : Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord*, 30 ; 245-255, 2000

11) Hedges, D., Reimherr, F.W., Rogers, A., et al. : An open trial of venlafaxine in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacol Bull*, 31 ; 779-783, 1995

12) Hollander, E., Kaplan, A., Cartwright, C., et al. : Venlafaxine in children, adolescents, and young adults with autism spectrum disorders : an open retrospective clinical report. *J Child Neurol*, 15 ; 132-135, 2000

13) Hornig, M. : Addressing comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*, 59 (Suppl 7) ; 69-75, 1998

14) Hornig-Rohan, M., Amsterdam, J.D. : Venlafaxine versus stimulant therapy in patients with dual diagnosis ADD and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26 ; 585-589, 2002

15) Kako, Y., Niwa, Y., Toyomaki, A., et al. : A case of adult attention-deficit/hyperactivity disorder alleviated by milnacipran. *Prog Neuropsychophar-*

macology Biol Psychiatry, 31 ; 772-775, 2007

16) Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A. : The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13 ; 261-276, 1987

17) Krause, K.H., Krause, J., Trott, G.E. : Hyperkinetic syndrome (attention deficit-/hyperactivity disorder) in adulthood. *Nervenarzt*, 69 ; 543-556, 1998

18) Maidment, I.D. : The use of antidepressants to treat attention deficit hyperactivity disorder in adults. *J Psychopharmacol*, 17 ; 332-336, 2003

19) Martin, A., Koenig, K., Anderson, G.M., et al. : Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders : a prospective, open-label study. *J Autism Dev Disord*, 33 ; 77-85, 2003

20) Millam, M.J., Lejeune, F., Gobert, A. : Reciprocal autoreceptor and heteroreceptor control of serotonergic, dopaminergic and noradrenergic transmission in the prefrontal cortex : relevance to the action of antidepressant agents. *J Psychopharmacology*, 14 ; 114-138, 2000

21) Motavalli Mukaddes, N., Abali, O. : Venlafaxine in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 58 ; 92-95, 2004

22) Ninan, P.T. : Use of venlafaxine in other psychiatric disorders. *Depress Anxiety*, 12 (Suppl 1) ; 90-94, 2000

23) Olvera, R.L., Pliszka, S.R., Luh, J., et al. : An open trial of venlafaxine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 6 ; 241-250, 1996

24) Pary, R., Lewis, S., Matuschka, P.R., et al. : Attention deficit disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry*, 14 ; 105-111, 2002

25) Pityaratstian, N. : Advances in alternative pharmacotherapy of ADHD. *J Med Assoc Thai*, 88 (Suppl 4) ; S357-362, 2005

26) Pleak, R.R., Gormly, L.J. : Effects of venlafaxine treatment for ADHD in a child. *Am J Psychiatry*, 152 ; 1099, 1995

27) Popper, C.W. : Antidepressants in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin*

Psychiatry, 58 (Suppl 14) ; 14-29, 1997

28) Popper, C.W. : Pharmacologic alternatives to psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 9 ; 605-646, 2000

29) Puech, A., Montgomery, S. A., Prost, J. F., et al. : Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor : an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability. *International Clinical Psychopharmacology*, 12 ; 99-108, 1997

30) Quintana, H., Birmaher, B., Stedje, D., et al. : Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*, 25 ; 283-294, 1995

31) Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network : Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch*

Gen Psychiatry, 62 ; 1266-1274, 2005

32) Smith, M.N. : Pharmacologic properties of venlafaxine. *J Clin Psychiatry*, 58 ; 178-179, 1997

33) Tavakoli, S.A., Gleason, O.C. : Seizures associated with venlafaxine, methylphenidate, and zolpidem. *Psychosomatics*, 44 ; 262-264, 2003

34) Upadhyaya, H.P., Brady, K.T., Sethuraman, G., et al. : Venlafaxine treatment of patients with comorbid alcohol/cocaine abuse and attention-deficit/hyperactivity disorder : a pilot study. *J Clin Psychopharmacol*, 21 ; 116-118, 2001

35) Wilens, T.E., Biederman, J., Spencer, T.J. : Venlafaxine for adult ADHD. *Am J Psychiatry*, 152 ; 1099-1100, 1995

36) Zepf, F.D., Holtmann, M., Stadler, C., et al. : Diminished serotonergic functioning in hostile children with ADHD : tryptophan depletion increases behavioural inhibition. *Pharmacopsychiatry*, 41 ; 60-65, 2008
