

自閉症スペクトラム障害の社会的相互性障害に対する 治療薬の効果の比較・検討

油井 邦雄

自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorders: ASD) の中核症状である社会相互性障害に有効な治療薬は極めて少ない。一般的に有効と期待されるフルボキサミンは5-HT transporter promoter 部位の遺伝子変異を持つ症例で、会話の遅延と不適切言語が改善したという報告があるのみである。アリピプラゾールは過剰言語、社会的相互性を改善させた。リスパリドン内用液は社会的引きこもりや過剰言語、社会反応性と非言語性コミュニケーションを改善するが、傾眠、体重増加などの副作用が出た。有効性の機序として口腔粘膜から直接静脈経路で作用する点が推察される。オキシトシン鼻腔吸引は親和感情を増強して社会的相互性を向上させるが、ASD の病態とされる長距離伝達機構など脳基盤への効果は定かでない。アラキドン酸製品は副作用や有害事象なしに社会的相互性障害を改善する。著者のリスパリドン内用液の効果の検証では、易刺激性や志向性の改善に有効であった。ASD の急増を勘案すると、環境科学物質などの影響が懸念される。

<索引用語：自閉症スペクトラム障害，社会相互性障害，リスパリドン内用液，アリピプラゾール，オキシトシン>

はじめに

自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorders: ASD) は DSM-IV に記載されている自閉性障害、アスペルガー障害、特定不能の広汎性発達障害を総称した呼称である。その症状は対人的相互性障害が中核であり、これにさまざまな程度の限定的・常同的な異常行動が付随して、多彩な臨床像を示す。対人的相互性障害には言語的コミュニケーション、会話継続、非言語的交流が含まれる¹⁾。ASD の薬物療法は行動異常に焦点が当てられているが、これは社会相互性障害に有効性を認める治療薬が乏しいことに加えて、社会相互性はそもそも成育過程の環境要因によって形成される能力なので、行動療法的な訓練が主要なケアになっている¹⁾。しかし、この行動療法的な訓練は明確な有効性が証明されていない¹⁾。

著者の臨床知見でもプラセボ投与は投与前にくらべて ASD のいくつかの症状を有意に改善するが、アラキドン酸製品やリスパリドン内用液はプラセボよりも有意な改善効果をもたらした。このことから、社会相互性障害に有効と期待できる治療薬を用いたうえで、さらに行動療法的な訓練を行うべきである。このことは専門誌でも指摘されている²⁾。本稿では ASD の社会的相互性障害に有効性が認められた治療薬の主要な知見を提示したい。さらに、著者が行っているリスパリドン内用液の効果について記述したい。

I. ASD の社会的相互性障害に現在までに 有効性が認められた主要な知見

1. リスパリドン内用液

リスパリドンは postsynaptic serotonin rece-

ptor を不活性化する非定型抗精神病薬である。この薬理作用は中枢神経系のセロトニン濃度を高めて社会活動性を向上させ、錐体外路性副作用の発現を少なくする²⁴⁾。リスペリドンの錠剤は ASD の限定的・常同的な異常行動を改善するが、社会的相互性に対しては効果を示さない¹⁸⁾。他方、内用液は double-blind placebo-controlled trial による有効性が報告されている。2004 年に 5~12 歳の ASD の 79 例に 0.01~0.06 mg/kg (平均 0.04 mg/kg) の用量を 8 週間投与した臨床試験では、プラセボ投与群にくらべて、Aberrant Behavior Checklist-Community(ABC-C) の社会的引きこもりや過剰言語が有意に改善し、投与例の 87% が Clinical Global Impression-Change の総合評価点の有意な減少を示した²⁵⁾。しかし、副作用として傾眠 (リスペリドン内用液群：プラセボ投与群は 72.5% : 7.7%)、平均 2.7 kg の体重増加があり、錐体外路系障害はプラセボ群と同等であった²⁵⁾。2006 年に報告された別の臨床試験では、2~9 歳の 40 例の ASD に 1 mg/kg の用量を 6 ヶ月間投与した¹⁹⁾。リスペリドン内用液群はプラセボ投与群にくらべて、社会反応性と非言語性コミュニケーションが有意に改善した¹⁹⁾。リスペリドン内用液群の 20% で体重増加、過剰鎮静、ジスキネジアがみられた¹⁹⁾。このように、リスペリドン内用液は錠剤と異なって、社会的相互性障害に有効であるが、副作用が認められた。内用液の有効性の理由として、口腔粘膜からの吸収は肝臓での代謝過程を経ずに直接的に頸静脈に達するので、消化器官や食べ物の影響を受けないことが挙げられている^{13,22)}。

2. オキシトシン鼻腔吸引

オキシトシンは視床下部の室傍核と視索上核の magnocellular ニューロンから下垂体後葉を経て血流に分泌される¹⁰⁾。Imaging study ではオキシトシンは扁桃体の活性を減少させて、恐怖反応を抑制するとされ¹⁶⁾、30 名の健常者では 24 IU の鼻腔吸引によって、相手のまなざしから心理を推測する際に右⁷⁾ないし左⁸⁾の扁桃体の活性が低下

した。逆に扁桃体活性を増強するという異論もあって作用機序は確定していないが¹⁰⁾、扁桃体の活性レベルに関与することは肯定されている。オキシトシンはまなざしへの注視を増強することによって、社会性を向上すると推察されている¹⁾。2007 年ころから、オキシトシンの臨床効果について、いくつかの double-blind placebo-controlled trial による有効性が報告されている。合成オキシトシン (pitocin) の 4 時間連続鼻腔吸引は情報処理機能を向上させて、会話における気遣いを増強させた¹⁴⁾。ASD 症例では 12~19 歳の 16 名の男性で 18 ないし 24 IU の噴霧吸入によって、まなざしから相手の心理を読む行為が有意に向上したことから、社会的コミュニケーションと相互性が向上したと考えられた¹²⁾。また、顔の写真の観察によるまなざしへの注視時間が延長した²³⁾。このように、オキシトシンは親和性を増強し、まなざしから相手の心理を憶測する、「こころの理論」の向上に有効であり、そのことは共感性の増強にもつながる。しかし、当人が元来持っている社会的コミュニケーションの能力をうわまわる反応は出てこないであろうから、果たして、「社会的相互性の機能の向上」が持続的に期待できるか検討を要する。

3. アラキドン酸製品

1) アラキドン酸 (ARA) 製品の有効性

アラキドン酸 (Arachidonic acid: ARA) 製品の有効性については、すでに本誌^{27,29,30)}や日本生物学的精神医学会誌^{28,31)}、日本神経精神薬理学雑誌³²⁾、Journal of Clinical Psychopharmacology³³⁾、Current Psychopharmacology^{34,35)}などで知見を提示した。さらに、ASD 症例の強迫的、嗜癖的なビデオゲーム、テレビ番組、洋服、カバン、電子機器の広告チラシへのこだわりに対しても、ARA 製品が有効であることを示した³⁶⁾。ここでは主要所見の要約を記述したい。アラキドン酸 240 mg/日 (12 歳以下は 120 mg/日) と DHA 240 mg/日 (12 歳以下は 120 mg/日) 含有のサプリメントの効果を検索するために、6~28

歳 (平均 14.6 歳) の ASD の 13 例 (男子, 12 例, 女子 1 例) で 16 週間の double-blind placebo-controlled trial を行った. ASD の症状は Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), ABC-C, Social Responsiveness Scale (SRS) を用いた. ARA 製品投与群 (7 例) はオリーブオイル投与のプラセボ投与群 (6 例) にくらべて, ABC の社会的引きこもりと SRS のコミュニケーションを有意に改善した. Placebo-controlled trial 過程でニューロン内の signal transduction に重要な役割を果たす transferrin の血漿濃度がプラセボ投与群よりも有意に増加し, superoxide dismutase の血漿濃度も有意傾向で上昇した. 投与後 16 週目に ARA の血漿濃度がプラセボ群よりも有意に増加した²⁷⁻³⁶). これらの結果から, ARA 製品は ASD の社会的相互性障害を改善すること, その機序として signal transduction の upregulation が想定された³³⁻³⁶).

2) アラキドン酸の有害事象について,

著者が行った臨床試験では, ARA 製品の 32 週間の長期服用による有害な事象は皆無であった. これまでに報告された ARA 投与試験でも, 乳幼児の ARA 含有食品は無害であった⁹). 著者の臨床試験と同じく, ARA 240 mg+DHA 240 mg の

サプリメント投与試験でも脳梗塞やアルツハイマー病の高齢者は有害事象なしに認知障害が改善した²⁰). ARA 1,250 mg/kg ないし 2,500 mg/kg を妊娠中に投与されたラットの毒性試験でも催奇性や有害事象は認められなかった^{2,3}). ARA の有害事象はせいぜい, 一過性の下痢と腹痛がまれに出るだけである. 下痢と腹痛は ARA に限らず, 食物摂取では一過性に出る非特異的な現象である.

4. アリピプラゾール

アリピプラゾールはドーパミン D₂ receptor および 5-HT_{1A} と 5-HT₂ の拮抗薬である¹⁵). ASD の社会的相互性障害に対する効果を検討した double-blind placebo-controlled trial では, 6~17 歳の 47 例に 5~10 mg/日, 次いで 15 mg/日に漸増して 8 週間投与した結果, ABC-C の過剰言語, 多動, 易刺激性が 51 名のプラセボ投与群よりも有意に改善し, Clinical Global Impression-Improvement Scale (CGI-I) の総合評価点が有意に改善した²¹). アリピプラゾールの有効性について成人の 5 例の ASD で社会的相互性, 自発性が改善し, 全 5 例で CGI-I の相互評価点が改善したという最近の報告がある¹⁵).

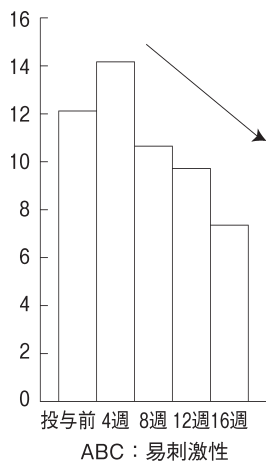


図1 リスペリドン内用液投与後 16 週目の有意な改善 (1)

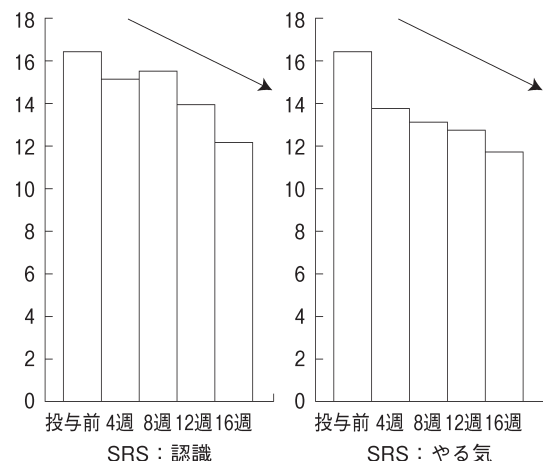


図2 リスペリドン内用液投与後 16 週目の有意な改善 (2)

5. SSRI

1) Fluoxetine

Fluoxetine は選択的セロトニン再取り込み阻害薬の1つであり、塩酸塩 (fluoxetine HCl) は商品名プロザック®としてアメリカのイーライリリー社からカプセル剤が発売されている。Open試験で気分障害の家族歴を持つ乳幼児で、社会性の改善、言語習得、非言語性コミュニケーション課題の有意な改善が認められた⁵⁾。その後の2~8歳のASD 129例での臨床試験では、fluoxetine 0.15~0.5 mg/kg、平均32~36週間の投与はChildhood Autism Rating Scale, Autism Diagnostic Observation Scheduleの総合評価で69%の症例で有効性が認められたが、やはり気分障害の家族歴との相関があった⁶⁾。Fluoxetinは本邦では治験が進まず、未承認のままである。

2) フルボキサミン

フルボキサミンを3~8歳のASD 18例に1 mg/kgを2週間、次いで2 mg/kgを4週間、さらに3 mg/kgを6週間投与した臨床試験では、Behavior Assessment Scaleのまなごしの浮動性と会話の遅延・不適切言語がプラセボ投与群にくらべて有意に改善した²⁶⁾。10例(56%)でClinical Global Impressionの評価点が7例のプラセボ投与群よりも有意に改善した。この有効性はserotonin transporter gene promote (HTLPR)のpolymorphismと相関した²⁶⁾。

II. リスペリドン内用液の効果の検証結果

1. 対象と方法

対象はASDの確定診断を受けた男女6~8例である。平均年齢は16.6歳である。本臨床試験はさわか病院倫理委員会の承認を得た後、保護者ないし当人に実施要綱を再三説明した後に、書面による同意を得た。リスペリドン内用液の効果は、20歳未満では0.5 mg/日、20歳以上では1.0 mg/日を16週間連続して経口服用するopen-label trialによって検証した。臨床効果の判定はARA試験と同様にABC-C, SRSを用いて、投与前、投与4, 8, 12, 16週後に行った。ARA

製品の臨床試験と同様、signal transductionのmarkerの血漿濃度の変動を見るために、血漿中のtransferrin, superoxide dismutase, ceruloplasminの濃度を投与前、投与後8, 16週目に測定した。血漿中のARA, DHA, EPA濃度も同様に測定した。濃度測定はSRL Incに委託した。

2. 結果と考察

投与前のbaselineにくらべて、open-label trial終了の16週服用目にはABCの易刺激性(U=6.50, P=0.04), SRSの認識(Cognition) (U=3.00, P=0.008)と動機づけ(Motivation) (U=8.50, P=0.07)の評価点が有意に改善した(図1, 2)。投与前とくらべて、投与後16週目に血漿中のARA, DHA, EPA, transferrin, superoxide dismutase, ceruloplasminの濃度に有意な変動は認められなかった。また、プラセボ投与群とくべてこれらの血漿濃度に有意な変動はなかった。

おわりに

これらの知見から、リスペリドン内用液は易刺激性を減少させて、志向性を前向きにする効果があるかがわかるが、機序としての脂肪酸やsignal transductionの変動は16週間投与では認められなかった。

文 献

- 1) Andari, E., Duhamel, J.-R., Zalla, T., et al.: Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *PANS*, 107; 4389-4394, 2010
- 2) Arterburn, LM., Boswell, KD., Henwood, SM., et al.: A developmental safety study in rats using DHA- and ARA-rich single-cell oils. *Food and Chemical Toxicology*, 38; 763-771, 2000
- 3) Arterburn, LM., Boswell, KD., Lawlor, T., et al.: In vitro genotoxicity testing of ARASCO and DHASCO oils. *Food and Chemical Toxicology*, 38; 971-976, 2000
- 4) Canitano, R., Scandurra, V.: *Psychophar-*

macology in autism: an update. *Progress Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 35 ; 18-28, 2010

5) DeLong, G.R., Teague, L.A., Kamran, M. : Effects of fluoxetine treatment in young children with idiopathic autism. *Dev Med Child Neurol*, 40 ; 551-562, 1998

6) DeLong, GR., Ritch, CR., Burch, S. : Fluoxetine response in children with autistic spectrum disorders: correlation with familial major affective disorder and intellectual achievement. *Dev Med Child Neurol*, 44 ; 652-659, 2002

7) Domes, G., Heinrichs, M., Glascher, J., et al. : Oxytocin attenuates amygdale responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry*, 62 ; 1187-1190, 2007

8) Domes, G., Lischke, A., Berger, C., et al. : Effects of intranasal oxytocin on emotional face processing in women. *Psychoneuroendocrinology*, 35 ; 83-93, 2010

9) Gibson, RA., Barclay, D., Marshall, H., et al. : Safety of supplementating infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids and *Bifidobacterium lactis* in term infants : a randomized controlled trial. *Br J Nutr*, 101 ; 1706-1713, 2009

10) Green, J.J., Hollander, E. : Autism and oxytocin: new developments in translational approaches to therapeutics. *Neurotherapeutics*, 7 ; 250-257, 2010

11) Green, J., Charman, T., McConachie, H., et al. : Parent-mediated communication-focused treatment in children with autism (PACT) : a randomized controlled trial. *Lancet*, 375 ; 2152-2160, 2010

12) Guastella, A.J., Einfeld, S.L., Gray, K.M., et al. : Intranasal oxytocin improves emotion recognition or youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 67 ; 692-644, 2010

13) Heemastra, LB., Finnin, BC., Nicolazzo, JA. : The buccal mucosa as an alternative route for the systemic delivery of risperidone. *J Pharmaceutical Sci*, 99 ; 4585-4592, 2010

14) Hollander, E., Bartz, J., Chaplin, W., et al. : Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry*, 61 ; 498-503, 2007

15) Jordan, I., Robertson, D., Catani, M., et al. :

Aripiprazole in the treatment of challenging behaviour in adults with autism spectrum disorder. *Psychopharmacology*, DOI.10.1007/s00213-012-2723-z, 2012.

16) Kirsch, P., Esslinger, C., Chen, Q., et al. : Oxytocin modulates neuronal circuitry for social cognition and fear in human. *J Neurosci*, 25 ; 11489-11493, 2005

17) Levy, S.E., Mandell, D.S., Schultz, R.T. : Autism. *Lancet*, 374 ; 1627-1638, 2009

18) McDougle, C.J., Scahill, L., Aman, M.G., et al. : Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *Am J Psychiatry*, 162 ; 1142-1148, 2005

19) Nagaraj, R., Singhi, P., Malhi, P. : Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol*, 21 ; 450-455, 2006

20) Oe, H., Hozumi, T., Murata, E., et al. : Arachidonic acid and docosahexaenoic acid supplementation increases coronary velocity reserve in Japanese elderly individuals. *Heart*, 94 ; 316-321, 2008

21) Owen, R., Sikich, L., Marcus, RN., et al. : Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*, 124 ; 1533-1541, 2009

22) Pather, S.I., Rothbone, M.J., Senel, S. : Current status and future of buccal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*, 5 ; 531-542, 2008

23) Petrovic, P., Kalisch, R., Singer, T., et al. : Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdale activity. *J Neurosci*, 28 ; 6607-6015, 2008

24) Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network : Effects of risperidone and parent training on adaptive functioning in children with pervasive developmental disorders and serious behavioral problems. *J Am Acad Child Adolesc*, 51 ; 136-146, 2012

25) Shea, S., Turgay, A., Carroll, A., et al. : Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*, 114 ; e634-641, 2004

- 26) Sugie, Y., Sugie, H., Fukuda, T., et al.: Clinical efficacy of fluvoxamine and functions polymorphism in a serotonin transporter gene on childhood autism. *J Autism Dev Dis*, 33; 377-385, 2005
- 27) 油井邦雄, Murphy, D.: アスペルガー障害と脳機能. *精神経誌*, 110; 912-920, 2008
- 28) 油井邦雄, Murphy, D., 濱川 浩: アスペルガー障害の脳機能病態と治療: アラキドン酸の臨床効果. *脳と精神の医学*, 20; 133-142, 2009
- 29) 油井邦雄, Murphy, D., 濱川 浩: 自閉症スペクトラム障害の社会性障害におけるアラキドン酸の役割について. *精神経誌*, 111; 1387-1395, 2009
- 30) 油井邦雄, 小柴満美子, 中村 俊ほか: Double-blind placebo-controlled trial による自閉症スペクトラム障害の社会性障害に対するアラキドン酸の改善効果, および生物学的診断指標の検討. *精神経誌*, 112; SS213-221, 2011
- 31) 油井邦雄, 小柴満美子, 中村 俊ほか: 社会性障害とアラキドン酸. *日本生物学的精神医学雑誌*, 22; 29-34, 2011
- 32) 油井邦雄, 小柴満美子, 中村 俊ほか: アラキドン酸の社会性障害に対する血漿濃度との関連. *日本神経精神薬理学雑誌*, 31; 117-124, 2011
- 33) Yui, K., Koshihara, M., Nakamura, S., et al.: Effects of large doses of arachidonic acid added to docosahexaenoic acid on social impairment and its underlying mechanism in youth with autism spectrum disorders: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Psychopharmacol*, 32; 200-206, 2012
- 34) Yui, K., Koshihara, M., Nakamura, S.: Neurobiological bases and pharmacologic treatment of social impairment in autism spectrum disorders. *Current Psychopharmacology*, 2; 2012 (in press)
- 35) Yui, K., Koshihara, M., Nakamura, S., et al.: Effects of adding large doses of arachidonic acid to docosahexaenoic acid on social impairment in individuals with autism spectrum disorders. *Current Psychopharmacology*, Special issue: the role of arachidonic acid in the neuronal development related to psychiatric disorders. *Current Psychopharmacology*, 2; 228-232, 2012
- 36) Yui, K., Koshihara, M., Nakamura, S., et al.: Efficacy of adding large doses of arachidonic acid added to docosahexaenoic acid against restricted repetitive behaviors in individuals with autism spectrum disorders—a placebo-controlled trial. *J Addict Res Therapy*, S4, <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6105.S4-006>. 2011
-

Useful Pharmacologic Treatment in Impaired Social Interaction in Autism Spectrum Disorders

Kunio YUI

Research Institute of Pervasive Developmental Disorders, Graduate School of Education, Ashiya University

It is important to note that risperidone solution, intranasal administration of oxytocin, and dietary supplementation with large doses of arachidonic acid added to docosahexaenoic acid (DHA) have been reported to improve impaired social interaction. In addition, atypical antipsychotics aripiprazole and SSRI fluvoxamine were useful in treating some aspects of social relatedness or the core deficits of communication and socialization. The evaluation of treatments for ASD should be directed at neurobiological targets known to be important in the brain's response to abnormal developmental trajectories or toward enhancing plasticity during the highly sensitive period in gene-environment interaction (epigenetic mechanism). Recent epidemiological studies have indicated that at least one in every 100 people has some form of ASD. Environmental chemicals can affect the development of the brain. Further studies will be required to address the effect of environmental chemicals.

<Author's abstract>
