

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 7 月 13 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860996

研究課題名(和文) 広汎性発達障害の二次障害に対するアリピプラゾールの効果：実行機能の観点からの検討

研究課題名(英文) Effect of aripiprazole for the treatment of comorbidity of ASD subjects: investigation from executive function.

研究代表者

石飛 信 (Ishitobi, Makoto)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所 児童・思春期精神保健研究部・室長

研究者番号：50464053

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、irritabilityを呈するASD児・者29名において、aripiprazole投与前後の臨床症状・安全性の評価を行い、従来の報告に比して低用量での治療可能性を報告した。また、認知機能評価とNIRSをaripiprazoleのirritabilityへの効果判定に用いるべく、予備的調査として、ADHD治療薬を服用中のASD群において、詳細な認知機能評価とNIRS同時測定が薬剤効果判定に有用である可能性を示した。今後は、同評価手法を用いた詳細な実行機能評価を、aripiprazoleの効果判定に用いるための検討をさらに加えていく必要がある。

研究成果の概要(英文)：Despite of wide use of aripiprazole for the treatment of irritability of ASD subjects in Japan, there are few reports about the effects of aripiprazole for ASD subjects. In addition, the mechanism of aripiprazole behind the improvement of irritability symptoms is not clear. We examined the efficacy and the tolerability of lower-dose aripiprazole compared to that was used in previous studies for treating behavioral problems of 29 antipsychotics naive subjects with ASD and showed that low dose aripiprazole may be effective and well tolerated for irritability in subjects with ASD. In order to investigate the effects of aripiprazole to ASD subjects, we did preliminary study to investigate the effects of anti-ADHD medication to subjects with ASD and ADHD using executive function test and NIRS measurement. We showed that NIRS measurements might be useful for assessing the psychological effects of MPH even when performance changes were not observed in the cognitive tasks.

研究分野：発達障害

キーワード：自閉症スペクトラム障害 併存症

1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder, 以下 ASD) では、社会性の障害、コミュニケーション障害、こだわりの3つの主症状に加え、注意欠陥多動性障害・チック・強迫性障害・感覚過敏・睡眠障害など多くの併存症が認められ、ASD 患者およびその家族の QOL を大きく阻害する要因となる。さらに、多くの症例で、これらの主症状と併存症が複合的に関与し合うことで衝動性・自傷行為・パニックなどの二次障害が出現し、QOL のさらなる低下を招く要因となる。

近年、ASD にみられるワーキングメモリーや set-shifting の障害を始めとする「実行機能障害」が、主症状や併存症、さらには二次障害を含めた多様な臨床症状出現に密接に関与していることが明らかとなり、実行機能を詳細に評価することの重要性が、ASD 診療における診断・薬物治療反応性・予後などの観点から注目されている (Geurts, Trends in Cog Science. 2008)。

二次障害に対しては、これまで心理社会的介入に加え、様々な向精神薬を用いた薬物治療が積極的に行われてきた。中でも、非定型抗精神病薬による治療報告例が最も多く、特に aripiprazole は risperidone とともに、その有効性が多くの臨床試験で証明されており、体重増加、内分泌代謝系異常、心循環器系副作用が比較的少ない

ことから、ASD の二次障害に対する安全かつ有効な治療手段として近年注目されている。しかしながら、本邦からの報告は乏しい。さらに、aripiprazole は、上記に示した二次障害の改善のみならず、ASD にみられる「実行機能障害」と関連が深いとされる併存症(注意欠陥多動性障害・チック・強迫性障害など)自体の改善報告もなされている (Kirino, Eur Child Adolesc Psychiatry. 2012)。Aripiprazole では、統合失調症患者の実行機能改善(ワーキングメモリーの改善等)の報告がなされており (Kim, Clin Neuropharmacol. 2009)、ASD 患者においても、aripiprazole による二次障害改善の要因の一つに、実行機能改善を介した機序が想定される。

一方、今日までに報告された「二次障害に対する aripiprazole の有用性」に関する臨床研究では、臨床評価尺度のみによる薬剤効果判定が主であり、aripiprazole による二次障害改善の背景にある病態生理について、「実行機能」の観点から詳細に検討した研究は皆無である。

2. 研究の目的

・ irritability を呈する ASD 児・者において、aripiprazole 投与前後の臨床症状・安全性の評価を行う。
・ 認知機能評価と NIRS の同時測定を aripiprazole の irritability への効果判定に用いるべく、予備的調査として、

ADHD 治療薬を服用中の ASD 群において、詳細な認知機能評価と NIRS 同時測定を行い、薬剤効果判定に有用であるかを検討した。

3 . 研究の方法

・二次障害を呈し、それに対して aripiprazole による加療が選択された（少量より開始）ASD 者を対象に、12 週間に渡って投与前および投与期間中の詳細な臨床症状評価・血液検査を施行し、二次障害に対する aripiprazole の効果について詳細に検討した。

・また、予備的調査として、ADHD 治療薬を服用中の ASD 群において、詳細な認知機能評価と NIRS の同時測定を行い、ADHD 治療薬服用時、未服用時の比較を行った。

4 . 研究成果

irritability を呈する ASD 児・者 29 名において、aripiprazole 投与前後の臨床症状・安全性の評価を行い、従来の報告に比して低用量での治療可能性を報告した（The 16th World Congress of Psychiatry, Sep 14-18, 2014, Madrid, SPAIN）。また、認知機能評価と NIRS を aripiprazole の irritability への効果判定に用いるべく、予備的調査として、ADHD 治療薬を服用中の ASD 群において、詳細な認知機能評価と NIRS 同時測定が薬剤効果判定に有用である可能性を示した。

5 . 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1 . Naomi Matsuura, Makoto Ishitobi, Sumiyoshi Arai, Kaori Kawamura, Mizuki Asano, Keisuke Inohara, Tohru Fujioka, Tadamasa Narimoto, Yuji Wada, Michio Hiratani, Hirotaka Kosaka. Effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a near-infrared spectroscopy study with CANTAB®
Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health
2014,8:273 doi:10.1186/s13034-014-0032-5

Published: 31 December 2014

〔学会発表〕(計 1 件)

1 . M. Ishitobi, H. Kosaka, M. Hiratani, A. Tomoda, Y. Wada, Y. Kamio. Low-dose aripiprazole for behavioural symptoms in antipsychotics naive subjects with autism spectrum disorders: A prospective open-label study
The 16th World Congress of Psychiatry, Sep 14-18, 2014, Madrid, SPAIN

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況（計 0 件）

6 . 研究組織

(1)研究代表者

石飛 信 (MAKOTO ISHITOBI)

国立研究開発法人 国立精神・神経医
療研究センター 精神保健研究所

児童・思春期精神保健研究部

思春期精神保健研究室長

研究者番号：50464053