神経発達症を背景に、精神病発症リスク状態から統合失調症を発症した1例～mismatch negativity測定結果からの考察～

樋口悠子[1),2)]、高橋　努[1),2)]、笹林大樹[1),2)]、西山志満子[1),3)]、鈴木道雄[1),2)]

キーワード：1. 精神病発症リスク状態　2. 統合失調症　3. 神経発達症　4. 事象関連電位　5. ミスマッチ陰性電位
Key words：1. at-risk mental state　2. schizophrenia　3. neurodevelopmental disorder　4. event related potential　5. mismatch negativity

抄　録

自閉スペクトラム症（autism spectrum disorder; ASD）に統合失調症が併存する割合については様々な報告があるが、ASDでは統合失調症に類似した症状がみられることがあり、時に鑑別が困難な症例を経験する。われわれは神経発達症を背景に精神病発症リスク状態を経て統合失調症を発症した症例を経験したので報告する。症例は10代男性。乳幼児期に発達の遅れがみられ、4歳時に小児科でASD、注意欠陥多動症の特性を指摘され小学4年まで同小児科に通院した。小学5年時より、考えが人に見透かされている感じや盗聴されている感じなどが出現した。成績低下や不登校に加え、不潔恐怖や希死念慮もみられ、中学2年時に当院を受診し、精神病発症リスク状態の基準を満たした。間もなく自生思考や持続性の幻覚妄想が生じ、統合失調症と診断された。精神病症状の顕在化に先立ち測定したmismatch negativity（MMN）では、持続長MMN（duration MMN; dMMN）の振幅低下と周波数MMN（frequency MMN; fMMN）の潜時延長を認めた。各々統合失調症とASDの特徴を表しており、本患者の疾患素因の反映と考えられた。MMNは統合失調症の生物学的マーカーとして早期診断への応用が期待されているが、本症例の結果より、MMNがASD症例における統合失調症の併存リスク評価にも有用である可能性が示唆された。

A Case of at-risk mental state patient with neurodevelopmental disorder who later converted to schizophrenia -a discussion based on mismatch negativity findings

Yuko Higuchi, Tsutomu Takahashi, Daiki Sasabayashi, Shimako Nishiyama, Michio Suzuki
1）富山大学 学術研究部医学系 神経精神医学講座、Department of Neuropsychiatry, University of Toyama School of Medicine
2）富山大学 アイドリング脳科学研究センター、Reserach Center for Idling Brain Science, University of Toyama
3）富山大学 学術研究部教育研究推進系 保健管理センター、Center for Health Care and Human Sciences, University of Toyama

はじめに

自閉スペクトラム症（autism spectrum disorder; ASD）は時に精神病様症状を呈し、これがASDの一症状であるのか、あるいは併存症として精神病性障害を発症したのか、その鑑別が難しい場合がある。実際、統合失調症とASDとの関連を調べたメタ解析（Zheng et al., 2018）によればASDの統合失調症の有病率は一般人口より高く（オッズ比3.55）、更に統合失調症のASDの併存率は3.4～52%であった。このことは両者の関連の深さを表す。そもそも1960年代までASDは幼少期の統合失調症の病型の1つと考えられており、異なった疾患単位として認識されはじめたのは1960年代後半である。Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（DSM）-Ⅲ（1980）からは明確に区別されるようになった。このような経緯からも両者の類似性が伺える。その後の支援方法を選択する上で、正確な鑑別診断を行うことは重要と考えられる。

我々は、ASDに統合失調症が併存した症例において、統合失調症などのバイオマーカーとしての応用可能性が報告されているミスマッチ陰性電位（mismatch negativity; MMN）を測定し得たので、その結果を含めて報告する。なお本症例における各種検査は、本学遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認を得て行った。さらに症例を公表するにあたり、本人および保護者から同意を得ており、また個人が特定されないように改変を施した。

I. 症例（13歳男性、中学2年生）

【主訴】

（本人）死にたい、外が怖い、盗聴・盗撮されている、手洗いが酷い

（母）家から全く出られない

【既往歴】

4歳時にA病院小児科にてASD、注意欠陥多動症（attention-deficit hyperactivity disorder; ADHD）の特性を指摘され同院に小学4年まで通院

【精神科受診歴】

X年3月 B病院（児童精神科医）、X年11月 県心の健康センターこころのリスク相談

【家族歴】

母方祖母がうつ病、母方祖母の弟が躁うつ病およびアルコール依存症、父方祖母が認知症

【生活史・学業成績】

小学校時の成績は中位であったが5年の1学期より下位。国語と体育が苦手。中学1年の12月より不登校となり以後自宅に引きこもって生活

【病前性格】

おとなしい、心配性、友達が少ないが仲の良い子にはよく話す

【趣味】

ゲーム、筋トレ

【現病歴】

満期安産で出生（体重：3860g）。頸座7～8ヶ月、始語1.6歳、始歩1.3歳と発達は遅めであった。2～3歳ごろは、エレベーターに乗ること、戸の開け閉めを繰り返し行うことを好み、幼稚園ではごっこ遊びはできず、友達を噛むなどの行動にてトラブルになることが多かった。このため4歳時、A病院小児科を受診した。大人に対する相互的共感性は保たれ、環境要因により症状が変化するものの、思考の

硬さがみられ、検査所見（後述の知能検査における言語性IQと動作性IQの差）なども考慮されて、ASD、ADHDの特性ありとされ療育訓練（感覚統合など）を受けた。知的障害はみられず小学校では普通級に通学した。低学年では多動が目立ち級友とのトラブルが続いたためmethylphenidate徐放錠の投与が開始された。4年生時は少人数の友達ができ、症状は落ち着いたため小児科は終診となった。

小学校5年より時々「自分の考えていることが人にばれる」感じが出現。成績は急激に低下した。中学校進学後すぐに、「盗聴、盗撮される」「自分の考えていることが映像として映し出され、広まっている」「家族が殺される」などの考えが頭のなかに浮かぶようになった。また、汚いものを見ただけで頻回に手洗いを行った。中学1年（X-1年）12月から不登校となり以後家に引きこもった。このためX年3月にB病院の児童精神科医を受診。Olanzapine、methylphenidateが処方されたものの殆ど内服せず中止された。8月に洗浄強迫が悪化し、11月には希死念慮も生じたため、母が県心の健康センターこころのリスク相談に相談した。同所からの紹介で11月、当科を初診した。

【身体的現在症】

神経学的所見に異常は見られない。他、特記すべき所見なし。

【検査成績】

採血、頭部磁気共鳴画像検査、安静時脳波で異常所見なし

知能：Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence（WPPSI）（4歳時）にて全検査IQ=108, 言語性IQ=112, 動作性IQ=101, Wechsler Intelligence Scale for Children（WISC）- Ⅲ（6歳時）にて全検査IQ=96, 言語性IQ=103, 動作性IQ=90, WISC- Ⅲ（X年3月）にて全検査IQ=70, 言語性IQ=82, 動作性IQ=62（言語理解83, 知覚統合67, 注意記憶73, 処理速度72）

Autism-Spectrum Quotient: Children's version（AQ-C）（X年11月）：23点（カットオフ値20点以上）

Comprehensive Assessment of At Risk Mental States（CAARMS）（X年11月、強度／頻度）：普通でない思考内容 5/5, 奇異でない観念 5/6, 知覚的な異常 2/4, 会話の解体 4/6. 微弱な精神病症状（attenuated psychotic symptoms; APS）の基準を満たす

陽性・陰性症状評価尺度（positive and negative syndrome scale; PANSS）（X年11月）：陽性症状15点, 陰性症状 22点, 総合精神病理 45点

統合失調症認知機能簡易評価尺度（Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; BACS）（X年12月）Z-Score：言語学習と記憶 -2.35, ワーキングメモリ -2.00, 運動機能 -3.32, 語流暢性 -3.37, 注意と情報処理速度 -3.31, 遂行機能 -4.08, composite score -3.07

事象関連電位（event-related potential; ERP）（X年12月7日）：P300 振幅 12.94［μV］, 潜時328［msec］, 持続長ミスマッチ陰性電位（duration mismatch negativity; dMMN）振幅 -2.75［μV］, 潜時164［msec］, 周波数ミスマッチ陰性電位（frequency mismatch negativity; fMMN）振幅 -4.13［μV］, 潜時 130［msec］

【治療経過】

初診時、思考は遅いものの目を合わせながら思いを率直に訴えた。好きなゲームにも30分程度しか集中できなくなったこと、寝てばかりの生活でつらい事を述べ、監視カメラ、盗聴器は「あるかもしれん」と答え、絶対あるかと問うと「そうかもしれんって思うだけ」と答え、幻聴は否定した。各種検査には協力的に応じた。精神病発症リスク状態（at-risk mental state; ARMS）を疑いCAARMSを施行したところ、ARMSの下位分類のうちAPSの基準を満たした。

12月14日の受診時、一時も休めないほどの激しい自生思考（自分が全く考えていないようなとんでもない考えが浮かぶ）および高度の強迫行為のため生活は著しく障害されていた。症状が急激に悪化

していることと本人が強い苦痛を訴え援助を求めたため、適応外ではあるがaripiprazole 3mgの投与を開始した。12月28日、自傷行為が出現。理由を問うと「他人の車を蹴ったとでっち上げられた」「考えていることを変えられ、違う考えにされる」「知らない誰かが具体的な言葉で日常のことを話してくる」等と述べ、幻声に関しては「2週間前もちょっとあったけど、4～5日前から一日中ある」「『1kgの鉄アレイで頭を叩け』と言われたからやった」と述べた。思考への干渉（させられ思考）、考想伝播、幻聴（命令、行動への影響）、被害妄想など、一級症状を含む病的体験について自らはっきりと訴えたため明確な精神病症状の発症と判断し、aripiprazoleを増量した。幻聴はその後も持続しX+1年2月に統合失調症と診断した。初発時周辺の経過を図1に示す。病的体験に加え強迫行為（トイレ籠り、トイレットペーパーの多量使用）が激しく、幻聴が弱まってからはむしろ目立っていた。X+1年3月、院内学級利用と支援学校につなぐ事を目的に任意入院したが、強い強迫症状のため実現せず1ヵ月で自宅退院した。以後外来で処方調整を続けた。X+1年夏頃には幻聴は消失し、強迫症状をターゲットに選択的セロトニン再取り込み阻害薬（paroxetine 40mg）を併用した。学校ではトイレに入れない状態ではあるも、午前のみの相談室登校を始めた。中学校卒業前に発達障害の病名で療育手帳を取得し、支援学校高等部（病弱児クラス）に進学した。1年の1学期は課題やテストが出来なくて辛いことを主な理由にたびたび欠席があり、学校と連携しながらとにかく通学を続けることを目標として支援した。X+3年現在、接触性の硬さは残存するものの、学校には毎日通学し、休日には友人と遊びに行き、ジムで趣味の筋トレを行えるまでに回復している。

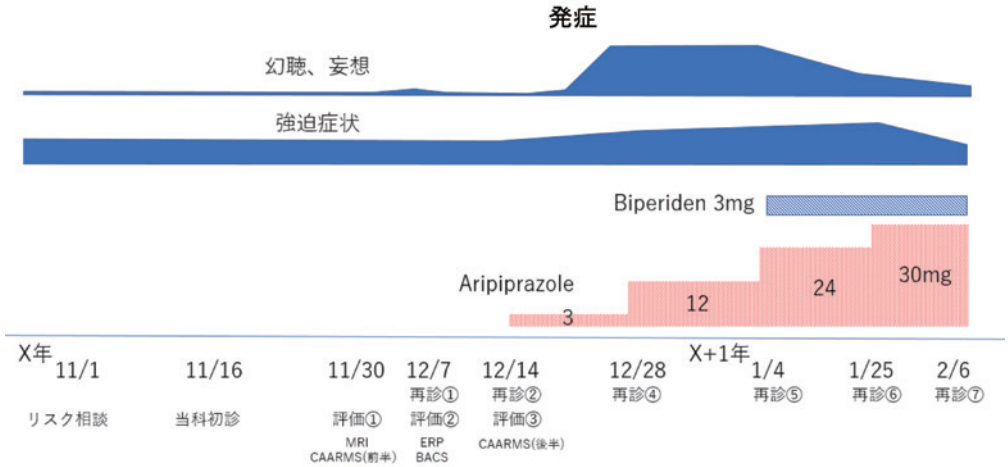

図1　経過図

II. 考察

1)症例の経過と早期介入の意義について

本症例は、幼児期にASDとADHDの特性を指摘され、小学校5年（10歳）時に軽度の自我障害や成績低下を認め、その約3年後に統合失調症の顕在発症に至った症例である。県心の健康センターとの連携による早期からの支援もあり、現在は安定した生活を送ることができている。

若年発症の統合失調症について、15歳未満での発症は4%、10歳未満は1%とされ（Remschmidt and Theisen, 2012）、機能的な転機は不良となることが多い（Remschmidt et al., 2007）。ただしこの研究を

含む多くの調査は1980年代以前に発症した患者を対象としており、早期介入が潮流となっている現在では状況が若干異なると考えられる。現在、世界各国で若者を中心に早期介入サービス（薬物療法、心理社会的教育など）が行われており、これを利用できた初発精神病・統合失調症の転帰は良好であった（Correll et al., 2018）。また薬物療法について、児童思春期の統合失調症と双極性障害を対象とした18編のランダム化比較試験論文に基づくメタ解析によればaripiprazole, olanzapine, およびrisperidoneの有効性が示唆されるが、quetiapineとziprasidoneは治療効果が乏しかった（Gentile, 2011）。本症例は発症前から精神療法による支援を受け、精神病症状の急速な増悪に伴い速やかにaripiprazoleの投与が開始された。このように早期に介入できたことが、現在の良好な機能に結びついた可能性が示唆される。

なお、methylphenidate徐放錠の内服と精神病症状との関連について、同薬剤は幻聴、精神病性障害の副作用は1%未満とごく少なく、過去に依存状態、過量摂取下での幻覚妄想状態の症例報告はあるが通常の使用での報告はなく、内服していた時期も考慮すると関連性は少ないと考えられた。

2）症状評価に基づく鑑別のポイント

若年者のASDと統合失調症の併存について、17歳以下の自閉症109名の調査（Leyfer et al., 2006）や本邦の12～16歳の自閉症での調査（神尾・石坂, 2002）によれば、統合失調症の併存は無かったとされる。一方Tantamら（1991）の調査によれば、ASD 85名中3名（3.5%）に統合失調症が合併しており、飯田ら（2010）は広汎性発達障害の2～3%に統合失調症が併存すると述べている。このように、調査によって違いはあるもののASDと統合失調症は併存する可能性がある。

本症例について、まずは症状から見た鑑別点について述べる。DSM-5（2013）には、ASDに統合失調症を追加診断できる場合として、「顕著な幻覚や妄想が1ヶ月存在する」と記載されている。本症例の幻覚妄想はX年12月下旬ごろに顕在化し、その後数カ月持続した。また、内容的には、ASDの病的体験の特徴として知られるタイムスリップ（過去の体験が生々しく想起され、いかにも現在生じているように感じるフラッシュバックに伴う幻覚妄想）よりも、統合失調症に特徴的とされるシュナイダーの一級症状に近かった。

また、認知・社会機能の経過を追うことも鑑別を行う上で重要である。本症例は4および6歳で受けた検査にて知的能力は問題なかった。しかし10歳で学業成績が低下しはじめ、X年にWISC-Ⅲ、BACSを受験した結果明らかな成績不良が見られた。このことから、本患の認知機能は徐々に悪化したことが示唆された。これはASD単独では説明できないと考えられる。

以上より、ASDに統合失調症を併発したと診断することが妥当と考えた。なお、ADHD特性については受診時にはむしろ寡動であり特徴的な所見が無かったこと、注意集中力は低下していたものの、統合失調症に伴う認知機能障害の区別が困難であったことなどから、診断名には加えなかった。

3）ミスマッチ陰性電位（MMN）による鑑別の可能性

本症例では統合失調症の症状が顕在化する前に聴覚性オッドボール課題によるMMNを測定している。測定方法の概要は図2に記した。MMNは様々な精神疾患で測定されており、それぞれ特徴的な所見を示すことが知られている。表1に統合失調症、ARMSとASDの大まかな傾向を示す。

慢性期統合失調症のMMN振幅低下は、1991年に発見（Shelley et al., 1991）されて以来、繰り返し報告されている（Michie, 2001; Umbricht and Krljes, 2005）。初発統合失調症ではfMMNの振幅低下は

明らかでない一方、dMMNについては初発統合失調症、更にはARMSでも振幅の低下が報告されており、dMMNの方が病初期から障害されると考えられている（Nagai et al., 2013; Naatanen et al., 2016; Haigh et al., 2017）。更に後に精神病を発症するARMSでは非発症例に比較してdMMN振幅が小さいとの研究報告が複数あり、メタ解析にまとめられている（Bodatsch et al., 2015; Erickson et al., 2016）。このことよりdMMNは統合失調症のバイオマーカーになり得る可能性が示唆されている。Lightらはd MMNの振幅は繰り返し測定でも安定しており他の神経生理学的検査・認知機能検査よりも統合失調症素因を反映しやすいと述べている（Light et al., 2012）。

本患者のMMN波形を図3,4に示す。比較のため当施設にて測定した健常者、統合失調症患者の波形を同時に描いている。図のように本症例ではfMMNの振幅は健常者に近く、dMMNの振幅は低下していた。これらは統合失調症素因を持つ患者の所見として矛盾はないと考えられた。

ASDのERP研究においては、fMMN振幅が高く潜時が延長しているとする文献（Lepisto et al., 2008; Roberts et al., 2011）がある一方、dMMNについては様々な報告があり一定の見解は認められない。本症例のfMMNは前述のように振幅低下は見られなかった一方で、潜時が延長しており（図4）、ASDに関する一部の報告と共通していた。なおADHDについてはメタ解析（Cheng et al., 2016）でMMNの低下が示されているが、dMMNに限ると振幅は低下しない（Gomes et al., 2013; Rydkjaer et al., 2017）ことが報告されており、本症例とは一致しなかった。

このように本症例のMMNは、統合失調症およびASDの双方の特徴を有しており、臨床診断と一致していた。これは、鑑別診断にあたりMMN所見が参考になる可能性を示唆するものである。限界点としてMMNは多くの研究報告があるがパラダイムや解析方法は施設によってまちまちであり、いわゆる正常値は存在しない。このため施設毎に健常者データを集めて患者と比較しているのが現状であり、本稿での比較対象も当施設で収集したデータに限られている。今後は共有のパラダイムを用いた多数例での検討を要する。

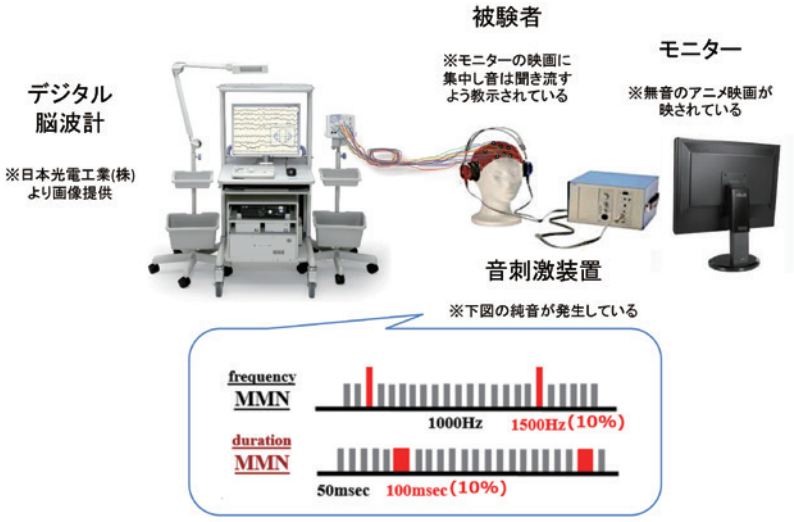

図2　ミスマッチ陰性電位（MMN）の測定方法

Target音（fMMNの場合、1500Hz、dMMNの場合、100msec）から得られる波形から、non-target音（1000Hz,50msec）から得られる波形を引き算し、MMN波形を得る。 Target音が発生した時点を0msecとし、-100～0msecまでの電位の平均と頂点の電位差を振幅、0msecから頂点までの時間を潜時とする。

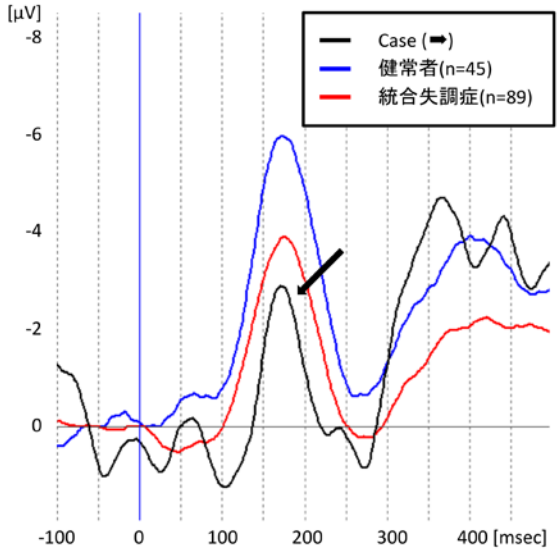

図3　Duration MMN 波形

比較のため、当施設で測定した健常者45名、統合失調症患者89名のgrandaverage波形を示している。
本症例では著明な振幅低下が認められている。

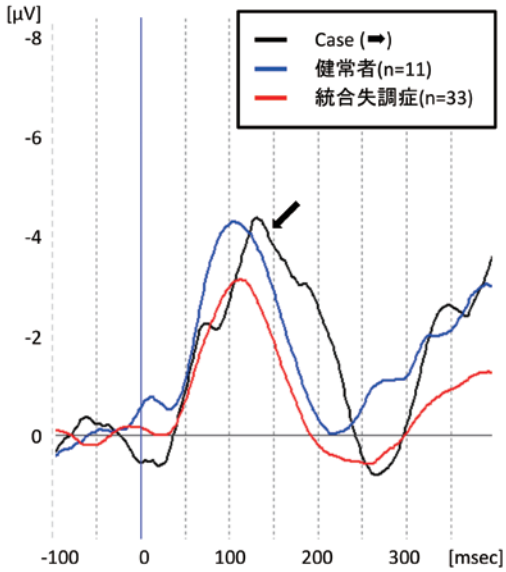

図4　Frequency MMN 波形

Duration MMN と同様、当施設で測定した健常者と統合失調症患者のgrandaverage波形を示す。
本症例では振幅低下は認められない。潜時がやや長い。

	dMMN	fMMN
慢性期統合失調症	低下	低下
初発統合失調症	低下	変化なし
ARMS	低下	変化なし
自閉スペクトラム症	諸説あり	増大

表1　各病態におけるduration MMNとfrequency MMNの振幅の比較

おわりに

ASDを背景に統合失調症を発症した症例について、検査所見とともに報告した。筆者は附属病院のこころのリスク外来(早期介入専門外来)でARMS症例を多く担当し、本稿で論じたような判断に迷う症例に出会うことがしばしばある。それぞれの疾患に特徴的に認められる生物学的マーカーの開発を行うことで、正確な診断・良好な転機に結び付けることが出来る可能性があり、有用と考えられる。

利益相反(COI)

利益相反はない

【引用文献】

1) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. American Psychiatric Association, Washington DC, 1980
2) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, 2013
3) Bodatsch M, Brockhaus-Dumke A, Klosterkotter J, Ruhrmann S: Forecasting psychosis by event-related potentials-systematic review and specific meta-analysis. Biol Psychiatry 77 (11): 951-958, 2015
4) Cheng CH, Chan PS, Hsieh YW, Chen KF: A meta-analysis of mismatch negativity in children with attention deficit-hyperactivity disorders. Neurosci Lett, 612: 132-137. 2016
5) Correll CU, Galling B, Pawar A, Krivko A, Bonetto C, Ruggeri M, Craig TJ, Nordentoft M, Srihari VH, Guloksuz S, Hui CLM, Chen EYH, Valencia M, Juarez F, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, Marcy P, Addington J, Estroff SE, Robinson J, Penn D, Severe JB, Kane JM: Comparison of Early Intervention Services vs Treatment as Usual for Early-Phase Psychosis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. JAMA Psychiatry, 75 (6) : 555-565. 2018
6) Erickson MA, Ruffle A, Gold JM: A Meta-Analysis of Mismatch Negativity in Schizophrenia: From Clinical Risk to Disease Specificity and Progression. Biol Psychiatry 79 (12): 980-987. 2016

7) Gentile S: Clinical usefulness of second-generation antipsychotics in treating children and adolescents diagnosed with bipolar or schizophrenic disorders. Paediatr Drugs 13 (5): 291-302, 2011
8) Gomes H, Duff M, Flores A, Halperin JM: Automatic processing of duration in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Int Neuropsychol Soc, 19 (6): 686-94. 2013
9) Haigh SM, Coffman BA, Salisbury DF: Mismatch Negativity in First-Episode Schizophrenia: A Meta-Analysis. Clin EEG Neurosci 48 (1): 3-10, 2017
10) 飯田順三：広汎性発達障害と統合失調症. 市川宏伸（編）：広汎性発達障害―自閉症へのアプローチ―. pp76-81, 中山書店, 東京, 2010
11) 神尾陽子, 石坂好樹：知的障害のある自閉症と児童青年におけるcomorbidity. 児童青年期精神医学とその近接領域 43: 260-279, 2002
12) Lepisto T, Kajander M, Vanhala R, Alku P, Huotilainen M, Naatanen R, Kujala T: The perception of invariant speech features in children with autism. Biol Psychol 77 (1): 25-31, 2008
13) Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, Tager-Flusberg H, Lainhart JE: Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. J Autism Dev Disord 36 (7): 849-861, 2006
14) Light GA, Swerdlow NR, Rissling AJ, Radant A, Sugar CA, Sprock J, Pela M, Geyer MA, Braff DL: Characterization of neurophysiologic and neurocognitive biomarkers for use in genomic and clinical outcome studies of schizophrenia. PLoS One 7 (7): e39434, 2012
15) Michie PT: What has MMN revealed about the auditory system in schizophrenia? Int J Psychophysiol 42 (2): 177-194. 2001
16) Naatanen R, Todd J, Schall U: Mismatch negativity (MMN) as biomarker predicting psychosis in clinically at-risk individuals. Biol Psychol 116: 36-40, 2016
17) Nagai T, Tada M, Kirihara K, Araki T, Jinde S, Kasai K: Mismatch negativity as a "translatable" brain marker toward early intervention for psychosis: a review. Front Psychiatry 4: 115, 2013
18) Remschmidt H, Martin M, Fleischhaker C, Theisen FM, Hennighausen K, Gutenbrunner C, Schulz E: Forty-two-years later: the outcome of childhood-onset schizophrenia. J Neural Transm (Vienna) 114 (4): 505-512, 2007
19) Remschmidt H and Theisen F: Early-onset schizophrenia. Neuropsychobiology 66 (1): 63-69, 2012
20) Roberts TP, Cannon KM, Tavabi K, Blaskey L, Khan SY, Monroe JF, Qasmieh S, Levy SE, Edgar JC: Auditory magnetic mismatch field latency: a biomarker for language impairment in autism. Biol Psychiatry 70 (3): 263-269, 2011
21) Rydkjaer J, Mollegaard Jepsen JR, Pagsberg AK, Fagerlund B, Glenthoj BY, Oranje B: Mismatch negativity and P3a amplitude in young adolescents with first-episode psychosis: a comparison with ADHD. Psychol Med, 47 (2): 377-388. 2017
22) Shelley AM, Ward PB, Catts SV, Michie PT, Andrews S, McConaghy N: Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. Biol Psychiatry 30 (10): 1059-1062, 1991
23) Tantam D: Aspergar syndrome in adultfood. In Frith U, ed. Autism and Aspergar syndrome,

pp147-183, Cambridge University Press, Cambridge, 1991

24) Umbricht D, Krljes S: Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res 76 (1): 1-23, 2005

25) Zheng, Z, Zheng P, Zouet X. Association between schizophrenia and autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. Autism Res 11 (8): 1110-1119, 2018