

精神病発症リスク状態と ASD の鑑別及び併存診断に役立つバイオマーカーの開発

樋口悠子

富山大学 学術研究部医学系 神経精神医学講座

【研究の背景】

統合失調症は思春期に好発し、長期にわたる社会機能の不良をきたす代表的な精神疾患である。近年、早期の治療開始にて長期的転帰の改善や再発率の低下が得られることが報告されている。このため、生物学的に早期診断を行うための研究が盛んに行われている。しかし精神病初期の微弱な症状は、自閉スペクトラム症 (ASD) の独特の思考や行動様式とよく似ており、区別が必ずしも容易でないことが臨床的にしばしば経験される。このため、両者の鑑別が生物学的に行えないかと考え、本研究の着想に至った。

【目 的】

精神病発症リスク状態 (at-risk mental state; ARMS) と同定された患者に各種検査を施行し、特に生物学的指標が精神病リスク状態の患者群に少なからず含まれる ASD の併存診断の補助となりえるかどうかを検討する。

【方 法】

当施設外来にて CAARMS (Comprehensive Assessment of ARMS) による半構造化面接により ARMS と同定された患者を対象とした。ASD のスクリーニング検査として自閉症スペクトラム指数日本語版 (Autism-Spectrum Quotient Japanese version; AQ-J) および、自閉症スペクトラム指数児童用日本語版 (AQ Japanese children's version; AQ-C) を、本人と本人の幼少期をよく知る保護者に対して試行した。AQ-J (カットオフ値 33 点) と AQ-C (同 25 点) がともにカットオフ値を超えた者を高 AQ 群とした。また、ともに超えなかった者を低 AQ 群と定義し、両者の比較検討を行った。

生物学的検査として、脳波を用いて測定される事象関連電位 (P300、持続長ミスマッチ陰性電位 duration mismatch negativity; dMMN、周波数ミスマッチ陰性電位 frequency MMN; fMMN)、頭部 MRI 撮像 [3 次元 T1 強調画像、diffusion tensor imaging (DTI)、安静時機能的 MRI を含む]、赤血球膜不飽和脂肪酸濃度、認知・社会機能検査として統合失調症認知機能簡易評価尺度 (BACS)、社会機能評価: 統合失調症認知評価尺度 (SCoRS)、GAF を施行した。

【結 果】

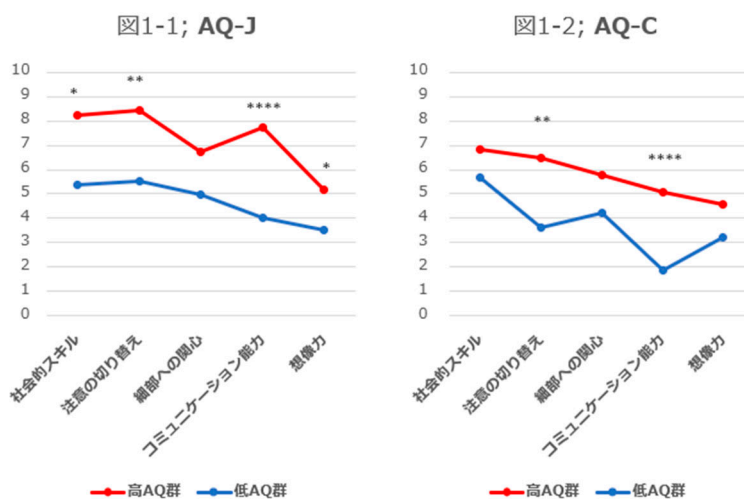
対象は ARMS 64 名。うち、高 AQ 群は 12 名、低 AQ 群は 23 名であった。残りの 29 名は AQ-J と AQ-C のいずれかがカットオフ値を超えた者であった。今回は高 AQ、低 AQ 群のうち生物学的検査が行えた者を対象にデータ解析を行った。

人口統計学的データ、PANSS で測定した症状、BACS、SCoRS、GAF に両群間の差はなかった (表 1)。両群の AQ 下位項目を図 1 に示す。特に、コミュニケーション能力の差が目立った。

表1:

	高AQ群 (n=12)	低AQ群 (n=20)	群間差
AQ-J:合計	36.3(3.4)	23.3(6.6)	p=0.000001
AQ-C:合計	28.7(2.7)	18.5(4.6)	p=0.0000002
年齢	21.1(6.3)	18.6(4.3)	p=0.21
性別(男/女)	4/8	10/10	X ² =0.84, p=0.35
PANSS	54.8(10.9)	53.4(13.4)	p=0.77
BACS	-0.38(0.70)	-0.69(0.98)	p=0.35
SCoRS	5.8(1.9)	5.5(2.1)	p=0.71
GAF	38.3(5.9)	40.7(6.4)	p=0.34

independent t-test or χ^2 test



ANOVA with Bonferroni correction, *p<0.05, **<0.01, ****<0.0001

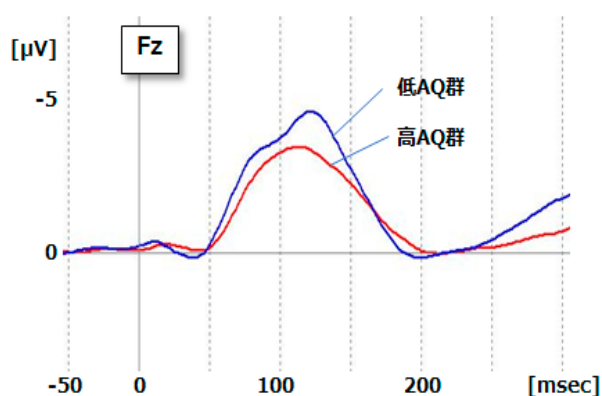
事象関連電位測定結果とその波形を表 2、図 2 に示す。事象関連電位のうち、周波数 MMN (fMMN) の潜時が高 AQ 群で有意に短縮していた。

表2: 事象関連電位測定結果

	高AQ群 (n=12)	低AQ群 (n=20)	群間差 t-test
dMMN振幅[μ V]	-4.32(1.34)	-4.94(2.14)	p=0.38
潜時[msec]	173.33(12.09)	179.10(17.96)	p=0.34
fMMN振幅[μ V]	-5.18(1.65)	-5.66(1.75)	p=0.46
潜時[msec]	106.50(20.77)	123.89(19.94)	p=0.03*
P300振幅[μ V]	14.28(5.84)	12.98(4.16)	p=0.48
潜時[msec]	313.00(52.34)	316.4(55.55)	p=0.86

independent t-test, *p<0.05

図2: fMMN波形(Fz, グランドアベラージュ)



なお、患者を前方視的に調査した結果、将来、統合失調症に移行した患者は3名、その他の精神病性障害(妄想性障害、精神病性うつ病)に移行した者は2名であった。統合失調症への移行例は全例、高AQ群であった。

考察:今回は少数例の検討ながらも、以下の傾向が見られた。(1)ARMSと同定された者の多くのAQがカットオフ値を超えた、(2)ARMSの高AQ者は、特にコミュニケーション能力の問題が顕著であった、(3)両群ともGAF40点程度と低くAQの違いによる認知機能・社会機能の差はなかった、(4)将来統合失調症に移行した者はベースラインのAQが高かった。生物学的所見として、(5)fMMN潜時が高AQ群で短縮していた。過去のメタ解析では小児~思春期の自閉症ではfMMN潜時が短縮するとされ(Chen et al., 2020)、更にASDを対象にARMS症状を持つ者を検討した研究では自閉症の重症度(ADOS-2)がfMMN潜時と負の相関をした(Lorenzo et al., 2020)ことが報告されている。これらの所見は、本研究の結果を裏付ける。

限界点として少数例であることと、ASD傾向をAQ値のみで分類していることがあげられる。今後症例数を増やし、確定診断されたASDでも同様の結果となるか、検討を加えたいと考えている。また、今回はMMNの結果のみ報告したが、脳画像と赤血球膜不飽和脂肪酸濃度も同時測定しており、これらにおいても生物学的な所見を見出すことが出来れば、多角的かつより精緻な診断的検討を行えると考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

ARMS の一部に含まれる ASD 患者を、事象関連電位を測定することで鑑別出来る可能性が示唆された。実際、ARMS 患者は若い世代が中心であり、症状が流動しやすかったり時に明確に陳述できず ASD の有無について判断が困難なことが臨床的にしばしば経験される。生物学的な方法で併存診断の可能性を探ることが出来れば、今後の支援の方法を選択する上で有用と考えられる。

【参考・引用文献】

1. Chen TC, Hsieh MH, Lin YT, Chan PS, Cheng CH. Mismatch negativity to different deviant changes in autism spectrum disorders: A meta-analysis. *Clin Neurophysiol.* 2020 Mar;131(3):766-777. doi: 10.1016/j.clinph.2019.10.031.
2. Lorenzo GD, Riccioni A, Ribolsi M, Siracusano M, Curatolo P, Mazzone L. Auditory Mismatch Negativity in Youth Affected by Autism Spectrum Disorder With and Without Attenuated Psychosis Syndrome. *Front Psychiatry.* 2020 Nov 24;11:555340. doi: 10.3389/fpsy.2020.555340.