

琉球大学学術リポジトリ

子宮頸がんワクチン副作用による認知機能障害が疑われた自閉スペクトラム症患者の認知機能把握に知能検査簡易実施法の施行が有用であった1例

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2019-11-29 キーワード (Ja): WAIS-III キーワード (En): autism spectrum disorders, Asperger syndrome, intelligence, executive function 作成者: 土田, 幸男, 富永, 大介, 國場, 和仁, 大屋, 祐輔, 石内, 勝吾, Tsuchida, Yukio, Tominaga, Daisuke, Kokuba, Kazuhito, Ohya, Yusuke, Ishiuchi, Shogo メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016903

子宮頸がんワクチン副作用による認知機能障害が疑われた自閉スペクトラム症患者の認知機能把握に知能検査簡易実施法の施行が有用であった1例

土田 幸男¹⁾, 富永 大介²⁾, 國場 和仁³⁾, 大屋 祐輔³⁾, 石内 勝吾¹⁾

¹⁾ 琉球大学大学院医学研究科脳神経外科学

²⁾ 放送大学沖縄学習センター

³⁾ 琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学

(2017年5月25日受付, 2017年9月4日受理)

A case in which performance of a short form of an intelligence scale was useful for understanding cognitive function of patients with autism spectrum disorders with suspected cognitive dysfunction by HPV vaccine-associated neuropathic syndrome

Yukio Tsuchida¹⁾, Daisuke Tominaga²⁾, Kazuhito Kokuba³⁾, Yusuke Ohya³⁾, Shogo Ishiuchi¹⁾

¹⁾ Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, University of Ryukyus

²⁾ Okinawa Study Center, The Open University of Japan

³⁾ Department of Cardiovascular Medicine, Nephrology and Neurology, Graduate School of Medicine, University of Ryukyus

ABSTRACT

Cognitive dysfunction occurs not only in brain dysfunction, such as brain tumor and dementia, but also in psychiatric disorders, including schizophrenia, as well as in developmental disorders, such as autism spectrum disorder. Cognitive dysfunction due to neurological diseases such as HIV-associated neurocognitive disorder and HPV Vaccine Associated Neuropathic Syndrome has also been assumed. We experienced a case of autism spectrum disorder suspected of cognitive dysfunction due to HPV Vaccine Associated Neuropathic Syndrome. In autism spectrum disorders, it is pointed out that cognitive dysfunction and imbalance of intellectual abilities are also observed even in cases with no intellectual disturbance. In this case, we evaluated cognitive dysfunction closely. We added the tests based on the short form of the Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition (WAIS-III), because the information obtained from this case was not satisfied only by the routine cognitive function test battery. WAIS-III can acquire information on the minimum intellectual abilities in a short time using the short form method. As a result of additional tests, this case suggested the possibility that there is an imbalance of intellectual abilities rather than the presence of cognitive dysfunction. In diagnosing cognitive dysfunction in autistic spectrum disorder without intellectual disturbance, it was suggested that examination based on intellectual abilities is useful. *Ryukyu Med. J., 37 (1~4) 85~90, 2018*

Key words: autism spectrum disorders, Asperger syndrome, WAIS-III, intelligence, executive function

Corresponding Author: 土田幸男. 琉球大学大学院医学研究科脳神経外科学講座, 沖縄県中頭郡西原町字上原207番地. Tel : 098-895-1171. E-mail : tsuchida@mail.ryudai.jp

はじめに

自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder: ASD) は発達障害の1つであり, 社会的コミュニケーションおよび対人的相互反応における持続的な欠陥がある障害である¹⁾. アメリカ精神医学会によるDSM-5では, これまで言語発達に遅れのない自閉症とされていたアスペルガー症候群などを包括する概念としてASDが構成されている.

これまでアスペルガー障害とされていた, 言語発達に遅れのないASDの者では, 全般的な知的水準に問題がないことが多い. しかしながら, 知的能力のアンバランスさや^{2,4)}, 実行機能といった認知機能の障害があることが報告されている^{5,6)}. 従って, ASDでは, その認知機能を把握する際に十分な検査と配慮が求められる.

認知機能障害はASDを始めとする発達障害だけでなく, 脳腫瘍や認知症などの脳機能障害や, 統合失調症を始めとする精神疾患においても生じる. また, HIV関連神経認知障害 (HIV-associated neurocognitive disorder) や子宮頸がんワクチン関連神経免疫異常症候群 (HPV Vaccine Associated Neuropathic Syndrome: HANS) といった神経内科的疾患による認知機能障害も想定されている. 一般的に, 認知機能障害を判断する際は標準化された神経心理検査を用いる必要がある. Nakazato et al.⁷⁾ は, HIV関連神経認知障害に対してトレイルメイキングテ

スト (Trail Making Test) やストループテスト (Stroop Test) が有効であったことを報告している. 各疾患における認知機能障害の評価にはこうした神経心理検査を用いる必要があると考えられる.

HIV関連神経認知障害と同様にHANSにおいても認知機能障害を評価する際には神経心理検査を用いる必要があると考えられる. 難病治療研究振興財団が提唱するHANSの診断基準案をTable 1に示す. HANSと診断するには, Iの前提条件を満たした上で, IIの大基準を3項目以上またはIIの大基準2項目以上とIIIの小基準1項目以上を満たす必要がある. 大基準の中には「認知症状」が含まれており, 認知機能障害はこれに該当する. このため, HANSの診断には認知機能障害の精査も必要となる. HANSにおいて認知機能障害が発生するメカニズムは未解明だが, 前部帯状回, 眼窩回, 直回, 海馬傍回, 梁下回そして視床を含む大脳辺縁系での局所脳血流の減少が関係しているという報告があり, WAIS-III成人知能検査 (Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition: WAIS-III) の成績が低いほど脳血流が低いという結果が示されている⁸⁾. また, 視床下部の病変を中心とした神経ネットワーク障害仮説が提唱されており, これにより認知機能障害が発現するという意見もある⁹⁾.

HANSによる認知機能障害としては記憶障害, 学習や計算の困難さが生じるという報告はあるものの⁹⁻¹¹⁾, 具体的な認知機能検査の結果を報告している研究は少ない. 現在報告されているものとしてはMMSEのような簡便な認知機能検査では異常が検出されず,

Table 1 HPV Vaccine Associated Neuropathic Syndrome (HANS) preliminary diagnostic criteria (2014)

I. 前提条件	1. HPV ワクチン予防接種後 (期間は限定しない)
	2. HPV ワクチン接種前は身体的 / 精神的ともに明らかな異常がない
II. 大基準	1. 身体の広範な痛み
	2. 関節痛または関節炎
	3. 長期に続く激しい疲労 おおむね 6 週以上, 発症前の生活が著しく障害される身体的・精神的疲労の状態
	4. 神経症状: 以下の 2 徴候以上該当 頭痛, 痙攣, 不随運動, 運動麻痺, しびれ感, 視力障害, 認知症状
III. 小基準	5. 感覚・情動障害: 以下の 1 徴候以上該当 意識障害, 譫妄・不穏・不安, 過眠・眠気, 呼吸苦, 脱力, 発熱, 環境過敏 (光, 音, 臭, 温度, 気圧)
	6. 脳画像異常所見: SPECT, MRI, PET など
	1. 月経異常
除外疾患	2. 自律神経異常: 起立性障害, 不整脈 (頻脈・徐脈を含む), 動機, 冷感, 冷汗, 寝汗, 末梢循環障害
	3. 髄液異常
判定	若年性特発性関節炎, 全身性エリテマトーデスなどの膠原病の診断ができる場合は HANS を除外する
	1. 確実例: I (1+2)+II (≥ 3 / 6), または I (1+2)+II (≥ 2 / 6)+(III ≥ 1 / 3)
	2. 保留例: I (1+2)+II (≥ 2 / 6), または I (1+2)+II (≥ 1 / 6)+(III ≥ 1 / 3)
	#2 の保留例は慎重に経過観察し, 上記基準を満たした場合は HANS と臨床判断する

WAIS-III の処理速度¹²⁾あるいは知覚統合¹¹⁾の低下、トレイルメイキングテストの Part A で速度の延長が認められるといったものが存在するが¹³⁾、その記述は簡潔であり詳細は不明である。また、HANS の概念妥当性についての批判も存在している¹⁴⁾。このため、認知機能障害の評価においても、複数の検査を含めた慎重な精査が必要となるであろう。

認知機能障害の評価では、脳の各部位と対応付けられた神経心理検査だけでなく、患者の生活歴や教育歴を踏まえて解釈する必要がある。脳腫瘍などの障害では本人や家族からの聞き取りにより、病前の認知機能を予測することが可能であり、疾患後の検査成績は病前の水準を踏まえて行われる。しかし、ASD を始めとした発達障害では様々な認知機能や知的機能のアンバランスさがあることが想定されるため、聞き取りだけでは不十分である可能性が考えられる。

われわれは HANS による認知機能障害が疑われた ASD の女兒例を経験した。本例は小学生時に ASD の診断を受けているものの、ワクチン接種前は日常生活にトラブル・支障はなかった。本症例は子宮頸がんワクチン副作用についての報告ではなく、ASD における認知機能障害の評価を行った症例である。認知機能障害の評価には精査が必要であり、その評価過程について報告する。

症 例

アウトライン：17 歳女性が倦怠感を主訴に受診した。
現病歴：中学校 2 年生時、子宮頸がんワクチン（サーバリックス）を計 2 回接種。同年、学校の中で過呼吸があった。中学校 3 年生時、塾での授業中に強直があって声が出なくなり、その後に痙攣があった。その際の記憶の欠損はない。高校 1 年生時、学校検診で心房細動を指摘され、その後同年にカテーテルアブレーションを施行された。手術後、高校での授業中に硬直発作あり近医受診。脳神経外科で脳波および頭部 MRI 検査を施行するが、明らかな異常所見は認められなかった。アブレーション傷跡部分が時々痛み、その際に頭痛が起こることがあった。発作後から倦怠感と集中力低下を認め、学校を休んでいた。

既往歴：小学生時にアスペルガー症候群の診断を受けた。飲酒歴、喫煙歴、アレルギーなし。

受診時現症：身長・体重および血圧・脈拍に特異な点を認めず。意識清明、見当識障害、失語、失行、失認なし。瞳孔対光反射迅速、眼球運動制限なし、対座法で明らかな視野欠損を認めず。診察上、明らかな神経所見を認めなかった。

検査所見：頭部 MRI、MRA に異常所見なし。脳血流シンチでは、e-ZIS を用いた個人内における脳血流評

価において、両側前頭葉から頭頂葉、そして後頭葉にびまん性に軽度の相対的血流低下を認め、特に右前頭葉で血流低下が認められた。しかし、Patlak plot 法による大脳血流測定では、左右差（右<左）があるものの脳血流は同年齢の基準内であった。脳波は基礎波 9Hz 付近の α 律動、 α ブロッキングあり。過呼吸、光刺激に対して異常所見なし。採血では抗核抗体（ANA）320 倍、赤血球沈降速度（ESR）25、全身性エリテマトーデス（SLE）関連や抗好中球細胞質抗体（ANCA）は陰性。髄液ではタンパクや細胞数、IgG インデックスの上昇なし。髄液 ACE 陰性。抗ガングリオシド GM3 が陽性の所見を認めた。

診断：ASD（アスペルガー症候群）、HANS 疑い、子宮頸がんワクチン接種前に ASD の診断はあるものの、身体的精神的異常はなく、接種後に痙攣、長期にわたる全身倦怠感、集中力低下を認めた。

臨床経過：HANS 診断予備基準案の基準を満たしていること、HPV ワクチン接種後に神経障害が出現した患者では各種自己抗体を認めることが報告されており⁹⁾、本例でも抗ガングリオシド GM3 陽性であることから HANS であることを否定できないことを踏まえ、治療希望があったためステロイドパルス療法による免疫介入が当院第三内科で行われた。療法を開始する前と比べて「軽くなった感じがする」という倦怠感の改善が認められた。頭痛の増悪やステロイドパルス療法の副作用は認めず、全身状態良好なのを確認して退院となった。

認知機能検査

HANS 疑いによる認知機能低下を精査するため、当院第三内科から認知機能評価のコンサルトを受けた。このため、脳神経外科で通常行っている琉大式認知機能検査バッテリー⁷⁾を実施した。検査バッテリーの下位検査一覧を Table 2 に示す。このうち、数唱 (Digit span test) と符号 (Digit symbol test) は WAIS-III のものを用いている。数唱は覚えた数字系列をそのまま復唱する順唱と、逆から報告する逆唱から構成されている。

全般性認知機能検査の 3MS (MMSE と HDS-R 含む) の得点は 99.5 点 (MMSE: 30, HDS-R: 30) と、ほとんど失点を認めなかった。また、構成能力を測定する積木模様 (Block design) は、WAIS-III の下位検査から問 5 と問 9 だけを抜き出し採用している。積木模様 2 問はどちらも短時間で正答となった。その他の検査バッテリーの下位検査得点を Fig. 1 に示す。標準化された評価点では、ストループテスト (Stroop test) やトレイルメイキングテスト (Trail making test) が高い水準である一方、符号の得点は個人内で

Table 2 Subtests and evaluation domain in the Ryudai version of the brief neuropsychological test battery

評価領域	概要	検査名
全般的認知機能	見当識, 記憶を含めた総合的な認知機能 (スクリーニング用)	3MS, MMSE, HDS-R
注意	集中力や情報の一時的な貯蔵を行う作業記憶が関与する能力	Digit span test
構成	二次元や三次元の視覚情報を元に図形描写やモデル構築を行う能力	Block design test
処理速度	目と手の協応運動の要求に応じて素早く処理する能力	Digit symbol test
実行機能	注意の切り替えや反応の抑制に関与する能力	Trail making test, Stroop test

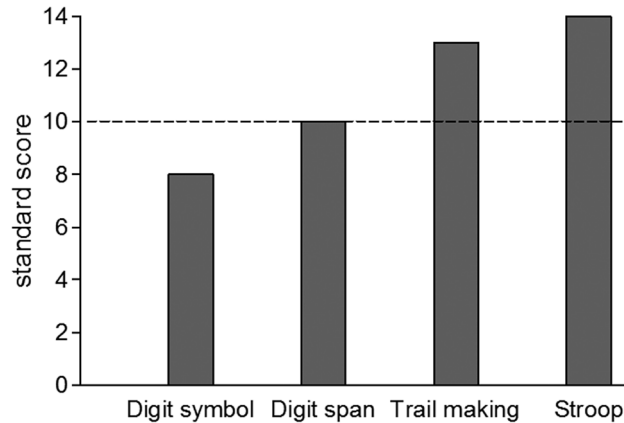


Fig. 1 Score of subtests in the Ryudai version of the brief neuropsychological test battery
The vertical axis shows standardized score, and the horizontal axis shows each subtest. Ten points are average values in the same age group (broken line).

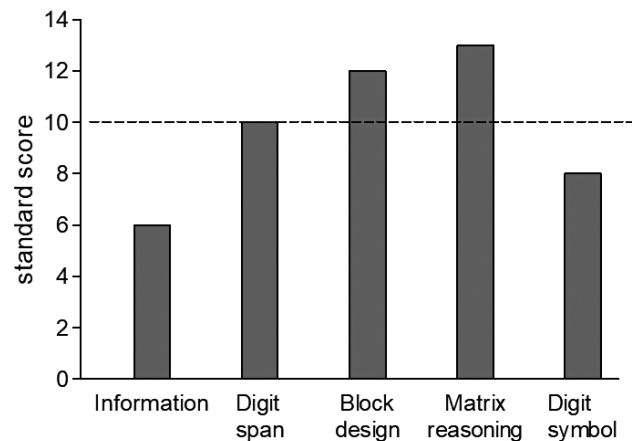


Fig. 2 Score of subtests in the WAIS-III
The figure also includes digit span and digit symbols shown in Fig. 1.

低い傾向にあった。また、数唱は平均的な水準であったが、順唱と逆唱の最長スパンの間に乖離が見られた。順唱の最長スパンが8（累積%：31.1）なのに対し、逆唱では5（累積%：73.8）と小さかった。このような差の累積%は8.2と同年齢群で見られる頻度としてはやや稀であった。こうした差は機能発達のアンバランスさを反映しているという報告があるものの¹⁵⁾、認知機能障害の可能性も考えられるため、その他の知的機能にアンバランスさが存在しないかど

うか、より詳しい情報を得るために WAIS- III の知識 (Information)、行列推理 (Matrix reasoning)、そして積木模様の残り問題を実施した。WAIS- III の下位検査得点を Fig. 2 に示す。積木模様や行列推理といった知覚統合の下位検査では高い得点を示す一方、知識といった言語理解下位検査では低い得点を示した。大六他¹⁶⁾ および藤田他¹⁷⁾ による簡易実施法では知識、数唱、行列推理、そして符号の標準点の合計から FIQ を推測できる。簡易実施法により推定された FIQ は

94であった。

考 察

本症例はHANSによる認知機能障害が疑われ、認知機能障害を精査するために当院第三内科からコンサルトを受けたASDの症例である。当科で通常実施している検査バッテリーでは情報が不足すると考えられたため、WAIS-Ⅲの下位検査を追加し、FIQを算出した。

FIQは94であり、平均の水準である一方、知識が個人内で低い水準であった。言語理解下位検査である知識は、神経心理学的な損傷を受けても損なわれにくいことが知られている¹⁸⁾。従って、HANSによる認知機能障害を有しているとしても、低下することは考えにくい。知識の低さは元来の水準を反映していると考えられた。本症例は全般的な知的発達には問題を認めないが、能力のアンバランスさがあり、高機能なASDで報告されている動作性IQ優位のケース³⁾と一致している。また、ASDでは積木の得点が高い傾向にある一方、符号などの処理速度成績が低いことも報告されており^{3,4)}、こうした点も本症例がASD的な知的機能のアンバランスさを持つことを支持している。家族の話からも得意科目の数学は満点に近いが、興味のない社会などは赤点付近であるなど、興味の有無により成績に偏りがあることが報告されている。ASDのキャラクターが前面に出ていると考えられた。個人内では低い水準にある符号や数唱の最長スパンの差の大きさは存在するものの、標準化データと比較して本症例の評価点は-1SDの範囲内であり、認知機能障害というよりはむしろ、能力のアンバランスさを反映した結果であると考えられた。先行研究で認知機能障害との関係が指摘されている視床下部を含めた辺縁系の脳血流低下⁸⁾が、本症例では認められないこともこの解釈を補強している。ただし、本症例ではベースラインとなる病前のデータはなく、あくまで標準化データからの判断であるという制限は存在する。

本症例は、気になることとして心臓の術後経過に対する不安を上げていた。術後完治したことは聞いているものの、今でも階段を上ると息切れが強いという残存感覚を認めていた。しかしながら、普通の人の息苦しさがどの程度か分からないため、この息切れが正常範囲なのかどうか分からないため、本当に自分の心臓に問題がないのか不安であると述べていた。これはASD的な感覚過敏、変化への順応性の乏しさ、そして不安耐性の低下による心気的な固執が生じているのではないかと考えられる。

WAISやWISCに代表される知能検査は、脳損傷や脳の疾患のある者の認知機能障害のアセスメントのために神経心理学検査として用いられている一方¹⁹⁾、神

経心理学的アセスメントに知能検査を用いることに批判的な意見も存在する²⁰⁾。これは知能検査に用いられる下位検査は必ずしも脳の部位を想定して作られていないことに起因する。脳機能低下による認知機能障害が疑われる場合、脳の部位と対応付けられた代表的な神経心理学的検査を実施する必要がある。本症例では、代表的な神経心理学検査で構成されたバッテリーに加え、幾つかの知能検査の下位検査も実施した。子宮頸がんワクチン副作用が疑われたASD患者の認知機能把握に、知的側面を含めた検討が有用であったと思われる。WAIS-Ⅲは3つのIQ値を出すための11の下位検査を実施すると、平均75分(60~90分の範囲)が想定されている²¹⁾。WAIS-Ⅲの簡易実施法は約24分とされており¹⁶⁾、本症例のように代表的な神経心理学検査で構成されたバッテリーに追加して使用する際に有用であると考えられる。

本症例はあくまで認知機能障害の判断を行ったものであり、子宮頸がんワクチン副作用と認知機能障害の関係性を否定するものではない。認知機能障害を判断する際は標準化された神経心理検査を実施する必要がある。脳波やMRI、SPECTなどによる神経科学的な所見も必要であろう。また、患者の生活歴・教育歴を踏まえるのは当然ながら、学校での適応や成績などを含めて総合的に判断する必要がある。なぜならば、認知機能は病気の有無に関わらず個人差が存在するということが1つある。成績の低下は疾患の症状に由来するものなのか、元来の機能水準なのかは慎重に判断する必要がある。WAIS-Ⅲの簡易実施法を用いることは認知機能評価において有用な情報を与えると考えられる。また、疾患の症状ではない別の要因で機能低下が生じることも考えられる。このような症例では、内科や脳神経外科のみならず、精神科あるいは小児科といった他科との連携を含めたアプローチが必要であると思われた。

引用文献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnosis and statistical manual of mental disorder, 5th ed. American Psychiatric Association, Arlington. 2013.
- 2) 石川 直子・河村 雄一・小笠原 昭彦: WISC-IVによる高機能広汎性発達障害児42例の認知特徴, 小児の精神と神経, 53, 33-39, 2014.
- 3) Siegel, D. J., Minshew, N. J., & Goldstein, G.: Wechsler IQ profiles in diagnosis of high-functioning autism, Journal of Autism and Developmental Disorders, 26, 389-406, 1996.
- 4) Wechsler, D. Technical and interpretive manual

- for Wechsler intelligence scale for children-fourth Edition. NCS Pearson, Inc., USA, 2003. (日本版 WISC-IV 刊行委員会 (訳編)). 日本版 WISC-IV 理論・解釈マニュアル 日本文化科学社, 東京, 2010)
- 5) Ozonoff, S., Pennington, B. F., & Rogers, S. J.: Executive function deficits in highfunctioning autistic individuals: Relationship to theory of mind, *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 32, 1081-1105, 1991.
 - 6) Russo, N., Flanagan, T., Iarocci, G., Berringer, D., Zelazo, P. D., & Burack, J. A.: Deconstructing executive deficits among persons with autism: Implications for cognitive neuroscience, *Brain and Cognition*, 65, 77-86, 2007.
 - 7) Nakazato, A., Tominaga, D., Tasato, D., Miyagi, K., Nakamura, H., Haranaga, S., Higa, F., Tateyama, M., & Fujita, J.: Are MMSE and HDS-R neuropsychological tests adequate for screening HIV-associated neurocognitive disorders? *Journal of Infection and Chemotherapy*, 20, 217-219, 2014.
 - 8) Matsudaira, T., Takahashi, Y., Matsuda, K., Ikeda, H., Usui, K., Obi, T., & Inoue, Y.: Cognitive dysfunction and regional cerebral blood flow changes in Japanese females after human papillomavirus vaccination. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 4, 220-227, 2016.
 - 9) 横田 俊平・黒岩 義之・中村 郁朗・中島 利博・西岡 久寿樹: ヒト・パピローマウイルス・ワクチン関連神経免疫異常症候群の臨床的総括と病態の考察, *日本医事新報*, 4758, 46-53, 2015.
 - 10) Brinth1, L., Theibel, A. C., Pors1, K., & Mehlsen1, j.: Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. *Danish Medical Journal*, 62, A5064, 2015.
 - 11) Kinoshita, T., Abe, R., Hineno, A., Tsunekawa, K., Nakane, S., & Ikeda, S.: Peripheral Sympathetic Nerve Dysfunction in Adolescent Japanese Girls Following Immunization with the Human Papillomavirus Vaccine. *Internal Medicine*, 53, 2185-2200, 2014.
 - 12) 池田 修一: ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害: 神経内科医の立場から, *神経内科*, 85, 528-535, 2016.
 - 13) 荒田 仁・高嶋 博: ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害: 自己免疫性脳症の範疇から, *神経内科*, 85, 547-554, 1996.
 - 14) Larson, H.: The world must accept that the HPV vaccine is safe: but the science alone will not be enough to build public and political confidence. *Nature*, 528, 9, 2015.
 - 15) 恵羅修吉・門廻宏昭・大庭重治: Wechsler 知能検査における算数, 順唱, 逆唱の関係: 成人と小学校低学年の子どもの対象として, *発達障害支援システム学研究*, 5, 1-6, 2006.
 - 16) 大六一志・山中 克夫・藤田 和弘・前川 久男: 日本版 WAIS-III の簡易実施法 (2): 全検査 IQ を推定する方法の比較, *日本心理学会第 73 回大会発表論文集*, 433, 2009.
 - 17) 藤田 和弘・前川 久男・大六一志・山中 克夫: 日本版 WAIS-III の解釈事例と臨床研究, 日本文化科学社, 2011.
 - 18) 村上 宣寛・村上 千恵子: 臨床心理アセスメントハンドブック, 北大路書房, 2008.
 - 19) Groth-Marnat, G., Gallagher, R. E., Hale, J. B., & Kaplan, E.: The Wechsler intelligence scales. In G. Groth-Marnat (Ed.), *Neuropsychological assessment in clinical practice: A guide to test interpretation and integration* (pp. 129-194). New York: John Wiley and Sons, 2000.
 - 20) Lezak, M. D. *Neuropsychological assessment* (3rd. ed.). New York: Oxford University Press, 1995.
 - 21) Wechsler, D. *Administration and scoring manual for Wechsler adult intelligence scale-third edition*. Harcourt Assessment, Inc., San Antonio, 1997. (日本版 WAIS-III 刊行委員会 (訳編)). 日本版 WAIS-III 実施・採点マニュアル, 日本文化科学社, 東京, 2006)