

[Research Report]

A case of autism spectrum disorder in which benzodiazepines are effective in childhood-onset fluency

toshichan-man *

[Summary]

We experienced a case in which a benzodiazepine drug succeeded in childhood-onset fluency. The case was autism spectrum disorder, and it had mild dysarthria since childhood. The case was accompanied by social anxiety disorder just before the end of high school. Since visiting our hospital, he has been prescribing a large amount of benzodiazepine drugs.

- There is a possibility that there are potentially many cases where benzodiazepines have a strong effect on childhood-onset fluency, as in this case. *

This suggests that childhood-onset fluency disorder is a partial epilepsy that is not yet known and originates from the basal ganglia where no abnormalities appear in the electroencephalogram. There may also be a childhood-onset fluency disorder as a psychogenic non-epileptic seizure.

[key words] childhood-onset fluency disorder, autism spectrum disorder, benzodiazepine derivatives, partial epilepsy, psychogenic non-epileptic seizure

[Introduction]

- Childhood-onset fluency disorder has been actively studied in Europe and America as a serious disease. It has been regarded as an inherited disease because of its high family accumulation. Childhood-onset fluency disorder develops between the ages of 3 and 6 years, and is observed in 5% in childhood but 1% in adults³³). Since there are many examples of remission until adulthood, there is a possibility that it is similar to partial epilepsy. In addition, men are four times more likely than women since childhood³³).

- Compared to the normal average, if the parent has childhood-onset fluency, the child

is three times more likely to have childhood-onset fluency³³).

- Fluency disorder may occur in adults due to cerebral infarction or extremely severe head bruise^{18,37}).

- Currently, the search for loci for childhood-onset fluency is rapidly progressing through studies of many cases in families. Many loci for childhood-onset fluency have been discovered^{12,29,30,32,33}), and childhood-onset fluency is a syndrome caused by a number of factors³³).

-

- **[Case]**

- (Case) 56 years old, male, right-handed (father / mother / sister also right-handed)

- (Family history) There is no childhood-onset fluency disorder or epilepsy in siblings and close relatives.

- When I was in high school, my father took a walk without going to school, so my grandfather, who was very strict, took me to a university hospital psychiatry and was diagnosed with personality disorder (no medication).

- However, my father is also very strong, and there is a strong possibility that he was simply an autism spectrum disorder. Although my father was harsh to my mother, it was very kind to my children, and I never remembered my case being angry by my father.

- My father also had a morbid heat like a case. My father also had a short sprint.

- (Characteristics) Strong cohesiveness, nervousness, gentle, honest, friendly, hard working.

- (History) Nothing to mention

- (Current medical history / life history) There is nothing to mention in the perinatal period because the child was a 25-year-old father and a 24-year-old mother. Parents and relatives have never been told about infantile / infant epilepsy such as febrile seizures.

- It is possible that the father did not work, the mother worked alone to cover the household budget, and the stress caused by this family discomfort was on the case. *

- Until kindergarten, I was very crying, and every day especially in the evening, I kept crying for hours without reason. Also, when I was in kindergarten, I was taken down from the kindergarten bus and I couldn't walk as close as possible from the bus stop to my house. The kindergarten has only been open for a year, but because the case was very disliked to enter the park, the rubella was very prolonged and it was only attended about a dozen times. When I was in kindergarten, a girl talked to me but I couldn't speak, and I was raped.

- Growth was fast, when I entered elementary school, the tallest was the second

highest in class.

- When I became an elementary school student, I stopped crying at all and ran from my house to school (about 15 minutes in the first grade of elementary school). I was not good at interpersonal relationships. I had no friends until the first grade of elementary school. In the second grade of elementary school, a friend of a classmate was made by intermediary between parents, and after school, they began to play together like everyday. The friend had a very gentle personality.

- Since the days of elementary school, there were some dysarthria such as “ki” and “chi” that could not be distinguished. Although it is said that it continues today, for example, I did not know how to pronounce “Earth”. The cases still have unclear pronunciation and are not good at telephones.

- In the lower grades of elementary school, when the class was held, there was a continuing habit of attaching “Ane” first, and teachers often pointed out that, but it was not easy to improve. Remember yearly. It was easy to say that “That” was added first. *

- I have never been bullied because I was in the countryside or because my mathematics was very good.

- “Evening in the evening, my head was sloppy and my sense of reality was diminished” and “Dinner, chopsticks stopped for a few minutes and enough for dinner” were often happening in the lower grades of elementary school. These seizures ceased at the end of the 4th or 5th grade.

- During exercise, I was unable to skillfully extract my strength, so I was not good at exercising. In the third grade of elementary school, he was accused of awkward running, and was given the nickname “Dotchin Battan” and his way of running. *

- I haven't trained anything but know that I can do bicep of the brachial muscles in the third grade of elementary school. It is thought that bicep was conspicuous due to very little body fat.

- I was told when I was in elementary school that surprising responses were much stronger than ordinary people⁴⁰). The head circumference was large. Also, I was very scared to go to the toilet at night when I was in elementary school. The god fear was stronger than in elementary school. *

- In the fourth grade of elementary school, I notice that my abdominal muscles are very strong and it is safe to hit my abdomen strongly. Also, notice that almost no one can do abs exercise.

- In the 4th and 5th grades of elementary school, when running, it became a topic of laughing with a distorted face.

- Growth is fast, height growth almost ends in the first year of junior high school, and there are times when the 50m run is the fastest in the first year of junior high school. Short sprinting was fast, but long sprinting was not good.

- During my junior high school days, I was raped several times by my close friend, but I was a close friend and didn't care much. In the second year of junior high school, sleep paralysis occurred occasionally. *

- First notice that the first word does not appear in the first year of high school. It is presumed that the repetitiveness has changed to the difficulty. As a result, he suffers from fluency. During the Japanese language class, the first word did not come out, and he often left early before the Japanese language class, and repeatedly fell into school refusal.

- In high school, learn how fluency becomes more serious when stress builds up.

- The mathematics system was very good, but English was very poor. I didn't study science and mathematics at all, only English, but English always had the worst score. The national language was also poor. The case thought that the language system was inherently weak. It was a hot topic since junior high school when English pronunciation was funny. When I was in high school, I was often told that I don't understand the irony and taste.

- It seems that it was also in the first half of college and middle school, but there were many cases where high power was applied to the mouth for some reason and the mouth was distorted. In many cases, especially in high school, it was pointed out that the cases had a funny expression, although they were only aware that their face had power.

- At the end of the third year of high school, social anxiety disorder (interpersonal tension) developed. At the time of the second exam, I was overwhelmed and fell to T University, which was the school I wanted. Due to social anxiety disorder, the prep school quits in two months and returns to the hometown. And I went home. After a short break, he entered the local former Imperial University.

- When I was in university, I was embarrassed to read English during an English class and could not read it because of fluency.

- Also, during college, due to social anxiety disorder, it was very difficult to attend classes where people were crowded, so I spent many years.

- Because of fluency and social anxiety, I was unable to make friends during college.

- In the second half of my university days, I learned from the net that the stellate ganglion block was effective for fluency and received them. In particular, stellate ganglion block had very strong effects on both fluency and social anxiety.

- College 4th year, year when I left school for more years, a motorcycle accident called a frontal collision with an opposing car, fractured my skull, and I was hospitalized for 2 months (amnesic after trauma was four and a half days). At this time, head MRI was performed, but there was nothing to mention.

- After this accident, I visited this hospital because of fluency and social anxiety. The author becomes the attending physician and begins to administer benzodiazepines.

Although cloxazolam, flurazepam, lorazepam, clorazepate, flunitrazepam, flutoprazepam, ethyl lofrazepate, clonazepam, alprazolam, etc. were prescribed, other than ethyl lofrazepate, clonazepam, alprazolam showed good effects on fluency disorder. Alprazolam is presumed to have an anticholinergic effect, but the fluency disorder worsened severely when taken¹⁴). Ethyl lofrazepate and clonazepam could hardly feel the effect of weak action.

- I prescribed amitriptyline, but if I take 1 tablet, I will sleep for 24 hours, and the fluency disorder will become severe and severe for about 3 days, and the dose will be completed once.
- Although tandospirone was prescribed, no efficacy was observed for fluency disorder and social anxiety disorder. In addition, meprobamate³⁶) was prescribed, but only slightly effective for fluency disorder and social anxiety disorder.
- Carbamazepine^{15,16,35}), phenytoin, sodium valproate, eperisone, haloperidol^{22,23}), and sulpiride were prescribed in a very short term according to the wishes of the case. I couldn't. In the case of carbamazepine, the fluency disorder got worse.
- As a result of various explorations, we settled on prescriptions for bromazepam 20mg / day, diazepam 15mg / day, etizolam 3mg / day.
- Benzodiazepines are dramatically effective for fluency disorder, but social anxiety disorder is a problem because it is effective but not sufficient for social anxiety disorder.
- After graduating from university, work as a programmer who was studying by himself during college. The programmer thought he could do it alone at home, but the case was disappointed that he had to do it in the company. Because he was a programmer, he spoke a little, but he had social anxiety disorder. In order to relieve interpersonal tension, he had to take a large amount of benzodiazepines. I was not taking benzodiazepines on my days off. Also, it was a life of a round trip between the company and the apartment. The case is a holiday that is made by myself, regardless of work at the company.

[Discussion]

Since the case was Autism Spectrum Disorder, the stress tolerance was low, and anxiety disorder and muscle tension were abnormally strong from an early age, which caused symptoms such as dysarthria, inability to exercise abdominal muscles, and awkward running It is also speculated. However, the case is still indistinguishable between “ki” and “chi”, and it is not clear when typing “Earth” with the keyboard.

Because the case has some kind of epilepsy, benzodiazepines may be effective for

fluency disorder. However, since the strong muscular tone due to anxiety disorder is solved by benzodiazepines, a mechanism that can be effective for fluency disorder is also conceivable.

It is also possible that it was a childhood-onset fluency disorder as a psychogenic non-epileptic seizure due to stress.

No literature suggesting an association between epilepsy and fluency disorder was found. However, there is a paper (38) that states that the antiepileptic drug levetiracetam is effective in cases of combined fluency and partial epilepsy, but this may be the case.

In the United States, brain surgery is performed for fluency disorder. This is because the organic dysfunction of the basal ganglia is considered to be the basis of fluency disorder (4,13).

Recently, vagus nerve stimulation therapy is frequently performed because epileptic seizures are less likely to occur due to vagus nerve stimulation (39). This mechanism may be the reason why drought and stellate ganglion block and benzodiazepines are successful in patients with fluency disorder.

Because of its dependence, benzodiazepines are almost treated as narcotics in the West and may be arrested for possession without a prescription. In Europe and the United States, research on fluency has been very active since a long time ago, but there is a possibility that a paper showing the efficacy of benzodiazepines for fluency is not found.

*

In Europe and the United States, alprazolam and clonazepam are frequently prescribed, although they are benzodiazepines. However, alprazolam has an anticholinergic effect, and immediately after taking it, the fluency disorder is severe and severe as in cases (14). The patient had also taken clonazepam, but could not feel the effect. In Europe and the United States, alprazolam is the most frequently used benzodiazepine drug because of its low dependence, and it is considered that benzodiazepine drugs are recognized as aggravating fluency.

Clonazepam, an antiepileptic drug, is a benzodiazepine drug that has been used for a long time, and is prescribed relatively frequently in the West. For this reason, there are some papers (10,11,28,34) showing the efficacy of clonazepam for social anxiety disorder and panic disorder, but no paper showing the efficacy for fluency disorder has been found.

Similarly, clobazam, an antiepileptic drug, is a benzodiazepine drug that was released relatively recently, but no paper has been found to show its effectiveness against fluency disorders.

It was noted that pagoclone is effective for fluency disorder, but it has a pharmacological action close to that of benzodiazepines and is not released due to

concerns about its dependence 17,24).

As in the case of benzodiazepines, there are only a few or a large number of benzodiazepines that have dramatic effects on fluency disorder. In Europe and the United States, benzodiazepines are close to narcotics and less dependent than alprazolam and clonazepam. Judgment is difficult because it is rarely prescribed. There are reports that fluency disorder has become mild due to SSRIs fluoxetine3), paroxetine 5,7), sertraline9). However, there are papers6,8,21) that sertraline causes fluency. Cases with these SSRIs did not cause fluency disorder.

Childhood-onset fluency often becomes severe with stress and there is no abnormality in the electroencephalogram, so there may be a possibility that it is close to a non-convulsive status epilepticus27).

【in conclusion】

Even if you take carbamazepine 15,16,35), which is reported to be effective for partial epilepsy and is effective for fluency disorder, the fluency disorder in the case becomes serious.

The mechanism of action of carbamazepine and benzodiazepines is different.

Benzodiazepines, which are effective for fluency disorder in cases, are effective for partial epilepsy.

Childhood-onset fluency seems to be a partial epilepsy that is not yet known, starting from the basal ganglia 31) where no abnormalities appear in the electroencephalogram.

---- This is an announcement in accordance with ethical principles of research and research ----

[Reference]

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5), APP, Arlington VA, 2013 (Japanese Psychological Society, Japanese terminology supervision, Saburo Takahashi, Jun Ohno translation: DSM-5 spirit Diagnosis / Statistics Manual for Diseases, Medical School, Tokyo, 2014)
- 2) Ai LeenChoo, Shelly JoKraft, William Olivero et al: Corpus callosum differences associated with persistent stuttering in adults. Journal of Communication Disorders Vol 44, Issue 4: 470-477, 2011.
- 3) Amardeep Kumar; Sabish Balan: Fluoxetine for Persistent Developmental Stuttering.

Clinical Neuropharmacology 30 (1): 58-59, 2007.

4) Anna Craig-McQuaide, Harith Akram, Ludvic Zrinzo et al: A review of brain circuitries involved in stuttering. *Front Hum Neurosci* 8: 884, 2014.

5) Boldrini M, Rossi M, Placidi GF: Paroxetine efficacy in stuttering treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 6 (3): 311-312, 2003.

6) Brewerton TD, Markowitz JS, Keller SG: Stuttering with sertraline. *J Clin Psychiatry* 57 (2): 90-91, 1996.

7) Busan P, Battaglini PP, Borelli M et al: Investigating the efficacy of paroxetine in developmental stuttering. *Clin Neuropharmacol* 32 (4): 183-188, 2009.

8) Christensen RC, Byerly MJ, McElroy RA: A case of sertraline-induced stuttering. *J Clin Psychopharmacol* 16 (1): 92-93, 1996.

9) Costa D, Kroll R: Sertraline in stuttering. *J Clin Psychopharmacol* 15: 443-444, 1995.

10) Davidson JR, Ford SM, Smith RD et al: Long-term treatment of social phobia with clonazepam. *J Clin Psychiatry* 52 Suppl: 16-20, 1991.

11) Davidson JR, Potts N, Richichi E et al: Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J Clin Psychopharmacol* Dec; 13 (6): 423-428, 1993.

12) Domingues CE, Olivera CM, Oliveira BV et al: A genetic linkage study in Brazil identifies a new locus for persistent developmental stuttering on chromosome 10. *Genet Mol Res* 13 (1): 2094-2101, 2014.

13) Edgar Durand, Alexander G Weil, Marc Leveque: Psychosurgery for stuttering, *Neuropsychiatr Dis Treat* 11: 963-965, 2015.

14) Elliott RL, Thomas BJ: A case report of alprazolam-induced stuttering. *Clin Psychopharmacol* 5: 159-160, 1985.

15) Goldstein JA: Carbamazepine treatment for stuttering. *J Clin Psychiatry* 48 (1): 39, 1987.

16) Harvey JE, Culatta R, Halikas JA et al: The effects of carbamazepine on stuttering. *J Nerv Ment Dis* 180 (7): 451-457, 1992.

17) Ingham RJ: Comments on article by Maguire et al: pagoclone trial: questionable findings for stuttering treatment. *J Clin Psychopharmacol* 30 (5): 649-650, 2010.

18) Jonathan C, Kevin E: Stuttering as a Symptom of Concussion: Confirmation of Association Using Nontraditional Information Sources. *Pediatric emergency care* 33 (11): 137-139, 2017.

19) Joyce AG, Dennis JC: Risperidone stuttering: Hospital pharmacy 49 (3): 242-243, 2014.

20) Kumar A, Balan S: Fluoxetine for persistent developmental stuttering. *Clin Neuropharmacol* 30: 58-59, 2007.

21) McCall WV.: Sertraline-induced stuttering. *J Clin Psychiatry* 55 (7): 316, 1994.

22) Maguire GA, Gottschalk LA, Riley GD et al: Risperidone in the treatment of stuttering: a double-blind placebo-controlled study. *New Resea*

【研究報告】

ベンゾジアゼピン系薬剤が小児期発症流暢障害に奏功する自閉症スペクトラム障害の一例

toshichan-man*

【要旨】

ベンゾジアゼピン系薬剤が小児期発症流暢障害に奏功する症例を経験した。症例は自閉症スペクトラム障害であり、幼少期より軽症ながら構音障害があった。症例は高校時代が終わる直前、社交不安障害を併発。本院来院してからはベンゾジアゼピン系薬剤の多量処方を行ってきた。

この症例のようにベンゾジアゼピン系薬剤が小児期発症流暢障害に強い効果を示す症例が潜在的に多く存在している可能性が考えられる。

これは小児期発症流暢障害とは、脳波に異常が現れない大脳基底核を起点とする未だ知られていない部分てんかんであることを暗示させる。また、心因性非てんかん発作としての小児期発症流暢障害が存在する可能性も考えられる。

【key words】 childhood-onset fluency disorder、autism spectrum disorder、benzodiazepine derivatives、partial epilepsy、psychogenic non-epileptic seizure

【はじめに】

小児期発症流暢障害は欧米では以前より重大な疾患として盛んに研究されてきた。家族集積性が高いことより、遺伝性の疾患と見做されてきた。小児期発症流暢障害は3歳から6歳までに発症し、幼少時期では5%に観察されるが、成人では1%に観察される(33)。このように成人になるまでに寛解する例が多いことから部分てんかんに類するものである可能性が考えられる。また、小児期以降は男性が女性より四倍多いとされる(33)。

正常平均と比べ、親が小児期発症流暢障害の場合、子が小児期発症流暢障害を罹患する確率は三倍多いとされる(33)。

脳梗塞または極めて激しい頭部打撲などに依って成人に流暢障害が起こることもある(18,37)。

現在は、家系内多発例の研究より小児期発症流暢障害の遺伝子座の探索は急速に進んでいる。小児期発症流暢障害の遺伝子座は多くが発見されており(12, 29, 30, 32, 33)、小児期発症流暢障害は多数の因子が原因となる一つの症候群とされる(33)。

【症例】

(**症例**) 56歳、男性、右利き(父・母・姉も右利き)

(**家族歴**) 親兄妹及び近親に小児期発症流暢障害および、てんかんはない。

父は高校時代、学校に行かず遊び歩くため、極めて厳格であった祖父より大学病院精神科に連れて行かれ、人格障害と診断された(投薬はなし)。

しかし、父も極めて強い凝り性であり、単に自閉症スペクトラム障害であった可能性も強い。なお、父は母には厳しかったが、子供には非常に優しく症例は一度も父から怒られた記憶はない。

父にも症例のような病的な暑がりがあった。父も短距離走が速かった。

(**性格**) 強い凝り性、神経質、優しい、素直、お人好し、努力家。

(**既往歴**) 特記すべきものなし

(**現病歴・生活歴**) 父25歳時、母24歳の子供であり、周産期に特記すべき事項はない。熱性けいれんなど乳児期・幼児期のてんかんのことは親や親戚から言われたことがない。

父が働かず、母が一人で仕事して家計を賄い、この家庭不和によるストレスが症例に掛かっていた可能性が考えられる。

幼稚園の頃まで、非常に泣き虫で、毎日とくに夕方になると理由もなく数時間も泣き続けることがあった。また、幼稚園時、幼稚園のバスから降ろされてバス停から家までの極近い距離を歩くことが出来ず、いつもバス停で泣いていた。幼稚園は一年しか通ってないが、症例が登園を非常に嫌がったためか、風疹などが非常に長引き、十数回程、登園したのみである。幼稚園の時、女子から話し掛けられたが喋れず、流暢障害を揶揄されたことがある。

発育は早く、小学校入学時、背の高さはクラスで一番高い方から2番目だった。

小学生になると全く泣かなくなり、家から学校まで走って（小学1年生で15分ほど）登下校するようになる。対人関係は苦手だった。小学1年の頃まで友人は一人も居なかった。小学2年次、親同士の仲介で同級生の友人が出来、学校が終わると毎日のように一緒に遊ぶようになった。その友人は極めて穏やかな性格であった。

小学生時代より“き”と“ち”の区別が付かないなど多少の構音障害があった。現在も続いていると言うが、例えば“地球”の発音の仕方が分からなかった。症例は今でも発音不明瞭な処があり、電話など非常に苦手である。

小学校低学年時、授業の時“あのね”を最初に付ける癖が続いており、教師より、それを指摘されることが多かったが、なかなか改善されず、それが改善されたのは小学4年次と記憶する。“あのね”を最初に付けると言い易かった。

田舎であったためか、算数（数学）が極めて優秀であったためか、苛めを受けたことはない。

「夕方、頭がボーッとして現実感が薄くなること」および「夕食時、ボンヤリとして数分間から十分間、箸が止まること」が小学校低学年次、しばしば起こっていた。これらの発作は小学4年次か5年次を最後に起こらなくなった。

運動時、力を巧く抜くことが出来ず、そのため運動は苦手であった。小学3年次、走り方がぎこちないと揶揄され「ドッチンバタン」とその走り方より、あだ名を付けられた。

鍛錬は何もしていないが、小学3年次に上腕筋の力こぶが出来ることを知る。体脂肪が非常に少ないため、力こぶが目立ったとも考えられる。

驚きの反応が普通の人より非常に強い(40)と小学生時、言われていた。頭囲が大きかった。また、恐がり、小学生時は夜、トイレに行くことが非常に怖かった。洗神恐怖が小学生時より強く有った。

小学4年次、腹筋が非常に強く張っており、強く腹部を叩かれても大丈夫であることに気づく。また、誰もが出来る腹筋運動をほとんど出来ないことに気づく。

小学4年5年次、走るときに顔を歪めて可笑しいと話題になった。

発育が早く、身長伸びは中学1年初めでほぼ終わり、中学1年次には50m走が学年で一番速くなった時期もある。短距離走は速かったが長距離走は苦手だった。

中学時代、数回、親しい友人より連発性流暢障害を揶揄されるが、親しい友人であり余り気にしなかった。中学2年次、睡眠麻痺が時折起こっていた。

高校1年次に最初の一語が出て来ないことに始めて気付く。連発性が難発性に変化したと推測される。これより流暢障害に非常に苦しむこととなる。国語の授業中、最初の第一語が出て来なく、国語の授業の前に早退することを頻繁に行い、また登校拒否に幾度も陥った。

高校時代、ストレスが溜まると流暢障害が重症化することを知る。

理数系は極めて優秀であったが、英語が非常に成績が悪かった。理数系は全く勉強せず、英語のみ勉強していたが、英語が常に最も点数が悪かった。国語も成績は悪かった。言語系が生来的に苦手と症例は考えていた。英語の発音が可笑しいと中学時代より話題になっていた。高校時代、皮肉や嫌味が分からないと良く言われた。

大学時代前半・中学時代にもあったらしいが、口元に何故か力が入り、口元が歪むことを自覚する・指摘されることが特に高校時代、多く有った。また、症例はただ顔に力が入ることを自覚していただけであるが、可笑しい表情をしている、と指摘されることが特に高校時代、多く有った。

高校3年の終わり頃、社交不安障害（対人緊張）を発症。二次試験の時、異常に緊張して志望校であったT大学に落ちる。社交不安障害のため、予備校は2ヶ月で辞めて地元に戻ってくる。そして宅浪をした。一浪して地元の旧帝国大学へ入学する。

大学時代、英語の授業中、英文を読むように当てられ、英文を流暢障害のため読めず、恥ずかしい思いをしたことがある。

また、大学時代、社交不安障害のため、人が混む授業に出るのが非常に困難であり、留年を重ねた。

流暢障害と社交不安障害のため、大学時代、友人が出来なかった。

大学時代後半、流暢障害に鍼、星状神経節ブロックが効くことをネットより知り、それらを受けてきた。とくに星状神経節ブロックには流暢障害、社交不安障害ともに非常に強い効果があった。

大学4年次、これ以上、留年すると放校という年、対向してくる自動車との正面衝突というバイクの事故で、頭蓋骨骨折し、二ヶ月間入院（外傷後健忘は四日半）。このとき、頭部MRIを施行されたが特記すべきものなし。

この事故の後、流暢障害と社交不安障害に悩み、本院来院。筆者が主治医となりベンゾジアゼピン系薬剤の投与を始める。

clonazepam、flurazepam、lorazepam、clonazepam、flunitrazepam、flutoprazepam、ethyl lofazepam、clonazepam、alprazolamなどを処方したが、ethyl lofazepam、clonazepam、alprazolam以外は流暢障害に良好な効能が認められた。alprazolamは抗コリン作用のためと推測されるが服用時、流暢障害が酷く悪化した(14)。ethyl lofazepam、clonazepamは作用が弱いのか効果をほとんど感じ取ることが出来なかった。

amitriptyline を処方したが、1錠服用すると24時間眠り続け、三日ほど、流暢障害が激しく重症化し、服用は1回で終わる。

tandospirone を処方したが流暢障害と社交不安障害に全く効能は認められなかった。また、meprobamate(36) を処方したが流暢障害と社交不安障害に僅かに効能が認められたのみであった。

症例の希望より、極短期間の処方、carbamazepine(15, 16, 35)、phenytoin、sodium valproate、eperisone、haloperidol(22, 23)、sulpiride を処方したが、全て流暢障害および社交不安障害に効能は全く認められなかった。carbamazepine のときは流暢障害が却って重症化した。

様々な模索の結果、bromazepam 20mg/日、diazepam 15mg/日、etizolam 3mg/日の処方に落ち着く。

流暢障害にはベンゾジアゼピン系薬剤が劇的に効果があるが、社交不安障害には効果はあるながらも十分でないため、社交不安障害が問題となった。

大学卒業後は、大学時代に自分で勉強していたプログラマーとして就職する。プログラマーは家で一人で出来ると考えていたが、会社で行わねばならないことに症例は落胆した。プログラマーという職業であるため話すことは少なかったが、社交不安障害があった。対人緊張を緩和するため、ベンゾジアゼピン系薬剤を多量服用せざるを得なかった。休みの日はベンゾジアゼピン系薬剤を服用しないようにしていた。また、それ故に会社とアパートの往復という生活であった。症例は休みの日は会社での仕事と関係なく、自分自身で造っているソフト制作に熱中していたことも自閉的な生活を行っていた理由と言える。

ベンゾジアゼピン系薬剤を電話などで話すときの直前に口腔咽頭内溶解して症例は用いている。口腔咽頭粘膜から吸収させると肝臓を通らず脳に直接行くため早く、しかも良く効くと症例は主張する。

症例は交感神経を刺激することを行ったとき、すなわち、会社に着いたとき、昼食を食べたとき、風呂に入ったとき、などの40分ほどは非常に暑がる。褐色細胞腫を疑い病院へ行き血液検査したが「ドーパミンなどは少しも上昇していない、交感神経が非常に敏感と考えられる、褐色細胞腫ではない」と言われる。この病的な暑がりには小学生の頃は余り記憶がなく、中学または高校次より顕著になったと記憶する。

症例は30歳時、インフルエンザに罹患し、loxoprofen sodium を10錠服用したが熱は全く下がらず、diclofenac sodium を4錠服用し熱が和らぎ楽になるも不十分で未だ苦しく、更に1錠追加服用し十分に熱が下がり楽になった。しかし、2時間すると再び熱が上がり苦しくなり、再びdiclofenac sodium を4錠服用し熱が和らぎ楽になるも不十分で、更に1錠追加服用し十分に熱が下がり楽になることを繰り返したことがある。このように症例は薬剤に非常に強いと自負していた。

32歳時、会社入社前の朝に風邪薬を1袋で十分なところを、薬に極めて強いという考えの下、6袋ほど服用して会社へ行く。その日、会社で昼食を取っていたとき、食事の皿を頭の前に差し出し、10分ほど、そのままにしていたというエピソードを起こす。症例は後日、そのことを言われても信じ難く、複数の人に問うたが、確かにそのことが有ったと同意見であった。会社の社長から、大学生時代の交通事故の後遺症だろうと検査を受けさせられたが、頭部MRI、脳波、知能などに特記すべきものはなく、記憶力に強い障害が見られたのみであった。症例のプログラマーとしての能力は極めて高く、とくに社長からは非常に大事にされていた。

社交不安障害に効く可能性を考え buspirone を個人輸入し服用したが、社交不安障害および流暢障害に効果は弱く、効果を得ようと服用量が多量であったのか、意識変容を多数回起こした。

risperidone²²⁾、olanzapine²³⁾ を社交不安障害に効くことを期待し個人輸入して服用したが、副作用のみで社交不安障害、流暢障害に効果はなかった。risperidone 1mg 服用で全身倦怠感強く、ソファで2時間ほど横になり、そのまま帰ったことがある。

全身倦怠感が余り来ないため服用が多すぎたことで間違いないが、olanzapine 服用中、車運転中に発作を起こす。1歳の子供を助手席に乗せたまま車運転中、突然、意識消失し、車は道の端に停まり、寝ていたらしい。症例はF1の熱烈なファンであり、仕事中にバックグラウンドミュージックとしてF1のレースビデオを流しているほどだった。テレビはF1以外は見ていない年月が15年は過ぎていた。そのためマニュアルトランスミッションを非常に好み、マニュアルトランスミッションの車であり、発作が起こるとともにニュートラルへ無意識に入れたのかも知れない。しかし、前兆があり、車を車道の端に止め、発作による健忘を起こして前兆の記憶がない可能性が最も高いと考えられた。

車は破損はもちろん、傷もなかったらしい。交通違反の処分は全くなかったため、子供がベビーチェアで泣いている処に警察官が来たらしいと後で考えた。

警察官より脳外科病院へ搬送されたらしい。症例は脳外科病院へ搬送されたまでのことが全く記憶にない。病院へ着いた時点で意識を回復しているが、意識は朦朧としており、病院で頭部MRIを撮影され、異常なしとされ、すぐ近くの家に歩いて帰っているが、病院内の出来事は部分的な記憶がある。

前兆の記憶がないことより、昼食中のエピソードと同じである。

症例は個人輸入し fluoxetine³⁾、paroxetine^{5, 7)}、sertraline⁹⁾ を数年間、社交不安障害を癒したい一心で比較的多量服用続けたが、社交不安障害および流暢障害に効果はなかった。また、moclobemide を個人輸入し社交不安障害を治したい一心で4年間ほど比較的多量服用したが効果はなかった。

症例自身、“場の空気が読めない、人の心が分からない、病的な凝り性、手先および身体運動の病的な不器用、対人関係の病的な不器用、人の目を見て話すことが出来ない”であり、典型的な Autism Spectrum Disorder であると主張する。

【考察】

症例は Autism Spectrum Disorder であったため、ストレス耐性が低く、幼い頃より不安障害であり筋肉の緊張が異常に強く、これにより構音障害、腹筋運動が出来ない、走り方がぎこちないなどの症状が表れていたとも推測される。しかし、症例は今でも“き”と“ち”の区別が付かず、“地球”をキーボードでタイプするとき分からない。

症例はある種のでんかんを持っているため、ベンゾジアゼピン系薬剤が流暢障害に奏功する可能性が考えられる。しかし、不安障害に依る強い筋緊張がベンゾジアゼピン系薬剤により解されるため流暢障害に奏功する機序も考えられる。

また、ストレスによる心因性非てんかん発作としての小児期発症流暢障害であった可能性も考えられる。

てんかんと流暢障害の関連性を示唆する文献は見出されなかった。ただ、抗てんかん薬の levetiracetam が流暢障害と部分てんかんの併発例に効果があることを記された論文³⁸⁾が存在するが、症例はこれに該当する可能性も考えられる。

アメリカでは流暢障害に対し、脳外科的手術が行われている。大脳基底核の器質的機能的障害が流暢障害の根幹と考えられるからである^{4, 13)}。

最近迷走神経刺激に依りてんかん発作が起こり難くなるため、迷走神経刺激療法の手術も頻繁に行われている³⁹⁾。症例の流暢障害に鉈・星状神経節ブロックおよびベンゾジアゼピン系薬剤が奏功するのは、この機序の可能性も考えられる。

ベンゾジアゼピン系薬剤はその依存性から欧米では麻薬扱いに近く、処方箋なしに所持していると逮捕されることもある。欧米では昔より流暢障害の研究は非常に盛んであるが、ベンゾジアゼピン系薬剤の流暢障害への効能を示す論文が見出されないのは、このための可能性も考えられる。

欧米でもベンゾジアゼピン系薬剤であるが alprazolam、clonazepam は頻繁に処方される。しかし、alprazolam は抗コリン作用を有し、服用直後は症例のように流暢障害が強く重症化する(14)。また、症例は clonazepam を服用したこともあるが、効果を感じる事が出来なかった。欧米ではベンゾジアゼピン系薬剤としては依存性が弱いと alprazolam が最も頻用されるため、ベンゾジアゼピン系薬剤は流暢障害を重症化させると認識されていると考えられる。

抗てんかん薬である clonazepam は古くから使用されているベンゾジアゼピン系薬剤であり、欧米でも比較的頻繁に処方される。そのため clonazepam の社交不安障害やパニック障害への効能を示す論文(10, 11, 28, 34)は散見されるが、流暢障害への効能を示す論文は見出されない。

同じく抗てんかん薬である clobazam は比較的最近、発売されたベンゾジアゼピン系薬剤であるが、これも流暢障害への効能を示す論文は見出されない。

pagoclone が流暢障害に効能があると注目されたが、ベンゾジアゼピン系薬剤に近い薬理作用を有しており、依存性が懸念され発売されていない(17, 24)。

症例のようにベンゾジアゼピン系薬剤が流暢障害に劇的効能があるのは少数なのか、多数存在するのか、欧米ではベンゾジアゼピン系薬剤が麻薬扱いに近く、依存性が少ないとされる alprazolam、clonazepam 以外は処方されることは少ないため、判断が難しい。

SSRIs である fluoxetine(3)、paroxetine(5, 7)、sertraline(9)に依り流暢障害が軽症化した報告が存在する。しかし、sertraline は流暢障害を起こすという論文(6, 8, 21)も存在する。症例はそれら SSRIs で流暢障害は軽症化しなかった。

小児期発症流暢障害はストレスで重症化することが多く、脳波異常はないため、非痙攣性てんかん重積状態(non-convulsive status epilepticus)に近似する状態である可能性も考えられ得る(27)。

【おわりに】

部分てんかんに効能があるとされ、流暢障害に効能があるという論文が散見される carbamazepine(15, 16, 35)を服用しても症例の流暢障害は却って重症化する。

carbamazepine とベンゾジアゼピン系薬剤の作用機序は異なる。

症例が流暢障害に効能があると言うベンゾジアゼピン系薬剤は部分てんかんに効能がある薬剤である。

小児期発症流暢障害とは脳波に異常が現れない大脳基底核(31)を起点とする未だ知られていない部分てんかんと思われる。

-----これは調査・研究上の倫理的原則に則った発表である-----

【文献】

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition(DSM-5), APP, Arlington VA, 2013 (日本精神神経学会日本語版用語監修、高橋 三郎, 大野 祐監訳 : DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル, 医学書院, 東京, 2014)
- 2) Ai LeenChoo, Shelly JoKraft, William Olivero et al : Corpus callosum differences associated with persistent stuttering in adults. Journal of Communication Disorders Vol 44, Issue 4 : 470-477, 2011.
- 3) Amardeep Kumar; Sabish Balan : Fluoxetine for Persistent Developmental Stuttering. Clinical Neuropharmacology 30(1):58-59, 2007.
- 4) Anna Craig-McQuaide, Harith Akram, Ludvic Zrinzo et al : A review of brain circuitries involved in stuttering. Front Hum Neurosci 8: 884, 2014.
- 5) Boldrini M, Rossi M, Placidi GF : Paroxetine efficacy in stuttering treatment. Int J Neuropsychopharmacol 6(3) : 311-312, 2003.
- 6) Brewerton TD, Markowitz JS, Keller SG : Stuttering with sertraline. J Clin Psychiatry 57(2) : 90-91, 1996 .
- 7) Busan P, Battaglini PP, Borelli M et al : Investigating the efficacy of paroxetine in developmental stuttering. Clin Neuropharmacol 32(4) : 183-188, 2009.
- 8) Christensen RC, Byerly MJ, McElroy RA : A case of sertraline-induced stuttering. J Clin Psychopharmacol 16(1) : 92-93, 1996.
- 9) Costa D, Kroll R : Sertraline in stuttering. J Clin Psychopharmacol 15: 443-444, 1995.
- 10) Davidson JR, Ford SM, Smith RD et al : Long-term treatment of social phobia with clonazepam. J Clin Psychiatry 52 Suppl : 16-20, 1991.
- 11) Davidson JR, Potts N, Richichi E et al : Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. J Clin Psychopharmacol Dec;13(6) : 423-428, 1993.
- 12) Domingues CE, Olivera CM, Oliveira BV et al: A genetic linkage study in Brazil identifies a new locus for persistent developmental stuttering on chromosome 10. Genet Mol Res 13(1):2094-2101, 2014.

- 13) Edgar Durand, Alexander G Weil, Marc Leveque : Psychosurgery for stuttering, *Neuropsychiatr Dis Treat* 11: 963-965, 2015.
- 14) Elliott RL, Thomas BJ : A case report of alprazolam-induced stuttering. *Clin Psychopharmacol* 5 : 159-160, 1985.
- 15) Goldstein JA : Carbamazepine treatment for stuttering. *J Clin Psychiatry* 48(1):39, 1987.
- 16) Harvey JE, Culatta R, Halikas JA et al: The effects of carbamazepine on stuttering. *J Nerv Ment Dis* 180(7):451-457, 1992.
- 17) Ingham RJ : Comments on article by Maguire et al: pagoclone trial: questionable findings for stuttering treatment. *J Clin Psychopharmacol* 30(5): 649-650, 2010.
- 18) Jonathan C, Kevin E : Stuttering as a Symptom of Concussion: Confirmation of Association Using Nontraditional Information Sources. *Pediatric emergency care* 33(11): 137-139, 2017.
- 19) Joyce AG, Dennis JC: Risperidone stuttering : Hospital pharmacy 49(3) : 242-243, 2014.
- 20) Kumar A, Balan S : Fluoxetine for persistent developmental stuttering. *Clin Neuropharmacol* 30 : 58-59, 2007.
- 21) McCall WV. : Sertraline-induced stuttering. *J Clin Psychiatry* 55(7):316, 1994.
- 22) Maguire GA, Gottschalk LA, Riley GD et al : Risperidone in the treatment of stuttering : a double-blind placebo-controlled study. *New Research of Program and abstracts of the American Pshciatric Association Annual Meeting* 30(4) : 20, 1998.
- 23) Maguire GA, Riley GD, Franklin DL et al : Olanzapine in the treatment of developmental stuttering: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Clin Psychiatry* 16 : 63-67, 2004.
- 24) Maguire GA, Franklin D, Vatakis NG et al : Exploratory randomized clinical study of pagoclone in persistent developmental stuttering: the EXamining Pagoclone for peRsistent dEvelopmental. *J Clin Psychopharmacol* 30(1) : 48-56, 2010.
- 25) Mozos-Ansorena A, Pérez-García M, Portela-Traba B et al : Stuttering treated with olanzapine: a case report. *Actas Esp Psiquiatr* 40(4):231-233, 2012.
- 26) Murray MG, Newman RM : Paroxetine for treatment of obsesive-compulsive disorder and comorbid stuttering. *Am J Psychiatry* 7 : 1037, 1997.

- 27) 永山正雄、梁成勳：非痙攣性てんかん重積状態に関する諸問題-臨床と研究の進歩. *Brain and nerve* 67 : 553-562, 2015.
- 28) Nardi AE, Perna G : Clonazepam in the treatment of psychiatric disorders: an update. *Int Clin Psychopharmacol* 21(3):131-42, 2006.
- 29) Naveeda Riaz, Stacy Steinberg, Jamil Ahmad et al : Genomewide significant linkage to stuttering on chromosome 12. *Am J Hum Genet* 76(4) . 647-651, 2005.
- 30) Nouri N, Nouri N, Abdali H et al : Stuttering: Genetic updates and a case report. *Adv Biomed Res* 1:14, 2012.
- 31) Oren Civier, Daniel Bullock, Ludo Max et al : Computational modeling of stuttering caused by impairments in a basal ganglia thalamo-cortical circuit involved in syllable selection and initiation
Brain Lang 126(3): 263-278, 2013.
- 32) Raza MH, Amjad R, Riazuddin S et al : Studies in a consanguineous family reveal a novel locus for stuttering on chromosome 16q.
Hum Genet 131(2):311-313, 2012.
- 33) Raza MH, Gertz EM, Mundorff J et al : Linkage analysis of a large African family segregating stuttering suggests polygenic inheritance.
Hum Genet 132(4):385-396, 2013.
- 34) Reiter SR, Pollack MH, Rosenbaum JF et al : Clonazepam for the treatment of social phobia. *J Clin Psychiatry* 51(11):470-472, 1990.
- 35) Rosenfield DB : Carbamazepine treatment for stuttering.
J Clin Psychiatry 49(1):38, 1988.
- 36) Roy DH, James W : Meprobamate in the treatment of stuttering.
British Medical Journal 12 : 873-874, 1958.
- 37) Sahin HA, Krespi Y, Yilma Z et al : Stuttering due to ischemic stroke. *Behav Neurol* 16 : 37-39, 2005.
- 38) Sechi G, Cocco GA, D'Onofrio M et al : Disfluent speech in patients with partial epilepsy: beneficial effect of levetiracetam.
Epilepsy Behav 9(3):521-523, 2006.
- 39) 下川 能史, 森岡 隆人, 佐山 徹郎 ほか : 難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法の手術合併症 : 26 例の経験から、*Neurological Surgery*
42 巻 5 号 : 419-428, 2014.
- 40) 高橋 秀俊, 石飛 信, 原口 英之 ほか : 自閉症スペクトラム障害児における聴覚性驚愕反射の特性とエンドフェノタイプ候補可能性の検討. *日本生物学的精神医学会誌* 26(2) :103-108, 2015.

41) Wu JC, Maguire GA, Riley G et al : Increased dopamine activity associated with stuttering. Neuroreport 10 : 767-770, 1997.

☆---☆---☆---☆---☆---☆---☆---☆---☆---☆---☆

A case of autism spectrum disorder in which benzodiazepine derivatives are effective in childhood-onset fluency disorder

*TAKAMI Toshiro あきやま病院 : 〒854-0007 諫早市目代町 737-1

(office)〒854-0007 長崎県諫早市目代町 737-1 あきやま病院
tel:0957-22-2370 fax:0957-23-8031

(home)〒854-0067 長崎県諫早市久山台 4 7 ー 8 高見敏郎
tel/fax : 0957-25-7107 mobile : 080-5211-3990
mmm82889@yahoo.co.jp (携帯よりこちらが非常に都合が良いです)

05/17/2018

05/17/2018