

## 【8】

氏 名	北 島 翼
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第839号
学位授与の日付	令和5年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (先端内科学)
学位論文題目	Sensory processing in children and adolescents shortly after the onset of anorexia nervosa: a pilot study (神経性やせ症発症早期の児童思春期における感覚処理：予備的研究)
論文審査委員	(主査) 教授 井 原 裕 (副査) 教授 松 原 知 代 教授 神 作 憲 司

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

神経性やせ症は心理社会的な要因によって発症すると長年考えられていたが、近年は遺伝的要因と環境要因の組み合わせによって発症する生物学的変化に関連した疾患であるという根拠が蓄積されている。一方、成人の神経性やせ症では、視覚、味覚、内受容感覚といった感覚処理における変化が報告されている。これらの症状が、発症前から存在し寛解後も持続するtrait symptomなのか、発症後に生じ寛解後には消失するstate symptomなのか、慢性的な飢餓による“scar” symptomなのかは、十分に解明されていない。

#### 【目 的】

発症早期の思春期神経性やせ症においても感覚処理の変化が生じているという仮説に基づき、感覚処理に関して自己視点および養育者視点から評価する質問紙を用いて研究を行った。

#### 【対象と方法】

本研究は獨協医科大学埼玉医療センター臨床研究倫理審査委員会の承認を得て、指針に従って行った。

獨協医科大学埼玉医療センター子どものこころ診療センターを初診した神経性やせ症の児童思春期患者（AN群，N=17）と、埼玉県公立中学校通常級に通う、摂食障害その他の精神疾患の既往のない女子中学生（healthy control: HC群，N=63）を対象とした。対象者とその養育者より年齢、身長体重の情報を収集し、感覚プロフィール（自己記入式、sensory profile: SP）および青年・成人感

覚プロフィール（養育者記入式、adolescent/adult sensory profile: AASP）を実施した。摂食障害関連行動の指標としてchildren's eating attitude test（ChEAT-26）を実施した。

データの正規性はShapiro-Wilk検定を用いて評価した。2群間の比較は、正規性検定の結果に基づき、unpaired-t検定、Mann-Whitney U検定を選択した。効果量にはt検定ではCohen's dが、Mann-Whitney U検定ではPearson積率相関係数rを用いた。相関分析にはSpearmanの順位相関係数を用いた。すべての検定において、両側p値<0.05を統計的有意とした。

### 【結 果】

2群間に年齢の有意差はなく、体重、BMI、BMI-SDSはいずれもAN群がHC群より有意に低かった。

AASPの象限とセクションのスコアでは、仮説に反して2群間で統計的に有意な差は認めなかった。SPの象限スコアのうち、感覚回避スコアのみがHC群より有意に高かった。セクションスコアでは「感情/社会的反応」スコアがAN群で有意に高かった。

探索的検討として、AASPおよびSPの象限スコアとBMI、ChEAT-26総得点および下位尺度との相関を検討した。AN群では、AASPの感覚過敏と感覚回避スコアが、ChEAT-26の総得点および下位尺度との間でHC群より強い相関を認めた。

### 【考 察】

本研究は、発症早期の児童思春期神経性やせ症患者における感覚処理特性について質問紙を用いて評価した初めての報告である。

これまで、成人神経性やせ症患者で感覚過敏を認めること、体重回復後も感覚過敏が持続することから神経性やせ症における感覚過敏はtrait symptomであると考えられてきた。しかし、本研究ではAN群でHC群よりも感覚過敏であるという結果は得られなかった。この要因として、本研究に参加した患者のほとんどが発症後1年未満の発症早期であり、成人の長期罹患例と比較して慢性飢餓の影響を受けていないことが考えられる。既報は発症後1年以上経過した患者を対象としており、発症初期に感覚刺激への反応が異なるかどうかは検討されていない。したがって、発症早期の神経性やせ症患者では、感覚処理の変化がまだ強く現れていない可能性がある。

一方、養育者の視点では、AN群では感覚過敏は高くないものの、感覚回避および「感情/社会的反応」が高かった。養育者の立場からは、神経性やせ症患者は感覚刺激に敏感ではないものの、予期せぬ感覚刺激を知覚したときに、より大きな情動反応を示していると見えている。興味深いことに、AASPの結果から、患者自身は感覚刺激に対する回避行動を必ずしも自覚していない。神経性やせ症による飢餓状態では、予測誤差反応の上昇など報酬系の変化を来しており、刺激-反応学習が増強していると報告されている。このことから、予期せぬ感覚刺激による感覚回避の経験により感覚刺激へのネガティブな学習が増強し、結果的に感覚過敏へと繋がっている可能性が考えられる。つまり、神経性やせ症における感覚過敏は、発症前から存在するtrait symptomではなく、むしろ慢性的な飢餓によって生じた“scar” symptomである可能性がある。

また、感覚過敏、感覚回避とChEAT-26の得点に相関関係を認めたことから、感覚処理の変化は摂食障害の病勢に応じたstate symptomの要素もあると考えられる。

## 【結 論】

ANにおける感覚過敏は慢性的な飢餓による“scar” symptomやstate symptomの要素がある可能性がある。感覚処理と摂食障害の病態の動的な関係を知るためには、多施設でのより大きなサンプルサイズを用いた縦断的研究が必要である。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

神経性やせ症（Anorexia Nervosa: AN）は、食行動異常に加え、多彩な心身症状を呈する疾患である。成人のANでは主観的な感覚体験の変化が生じているという報告があり、寛解後も持続するため、発症前から存在し寛解後も持続する性質的症状trait symptomであると考えられている。しかし、状態的症状state symptomや、慢性的な飢餓による傷症状scar symptomの要素が含まれている可能性は十分に検討されていない。もし、trait symptomであれば、発症早期の児童思春期症例においても同様の所見を認めるはずである。

今回、発症早期の思春期ANにおいても感覚処理の変化が生じているという仮説に基づき、感覚処理に関して自己視点および養育者視点から評価する質問紙を用いた検討を行った。獨協医科大学埼玉医療センター子どものこころ診療センターを初診したANの児童思春期患者（AN群、N=17）と、埼玉県の公立中学校通常級に通う、摂食障害その他の精神疾患の既往のない女子中学生（healthy control: HC群、N=63）を対象とし、各々の群で本人および養育者に対して感覚プロフィール（自己記入式、sensory profile: SP）および青年・成人感覚プロフィール（養育者記入式、adolescent/adult sensory profile: AASP）を実施した。

AASPおよびSPの結果からは、仮説に反して感覚過敏スコアは両群での有意差は認めなかった。SPの象限スコアのうち、感覚回避スコアのみがHC群より有意に高かった（ $P<0.01$ ）。セクションスコアでは、「感情/社会的反応」スコアがAN群で有意に高かった（ $P<0.01$ ）。また、AN群では、AASPの感覚過敏と感覚回避スコアが、摂食障害病理の重症度との間で相関を認めた（ $P<0.01$ ,  $P=0.01$ ）。

発症早期の患者群に、健常者に比しての感覚過敏を認めず、一方、感覚過敏の程度と摂食障害重症度との相関は認められたことから、ANの感覚過敏は、発症前から存在するtrait symptomではなく、むしろ慢性的な飢餓によるscar symptom、ないし、摂食障害の病勢を反映したstate symptomの要素がある可能性を示唆すると結論付けている。

### 【研究方法の妥当性】

申請論文での研究は獨協医科大学埼玉医療センターの臨床研究倫理審査委員会の承認（研究番号1904）を得て、指針に従って適切に行われている。適切な統計解析を行っており、バイアス等についても十分に考察されており、本研究は妥当なものである。

### 【研究結果の新奇性・独創性】

これまでのAN患者における主観的な感覚体験を調査した報告では、成人例および寛解後の症例を対象としたものであった。本研究は、概ね発症から1年未満の発症早期かつ児童思春期の症例につい

て評価した初めての報告という点で新奇性・独創性が認められる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、適切な対照群の設定の上で適切な統計解析を用いて比較検討が行われている。今回の結果は、症例数が少ないためAN群での感覚過敏を過小評価している可能性があるが、申請者はこの点に適切に言及し、limitationとして考察している。また、結果はあくまで予備的研究として解釈すべきであり、今後よりサンプル数の多い検討が必要であるという結論は妥当である。

#### **【当該分野における位置付け】**

ANにおける症状をtrait/state/scarの3つの可能性を考慮して検討するという申請者の視点は、病因・治療・予防を考える上で適切である。加えて、ANにおける感覚過敏にtraitでなくscar/stateの可能性があると指摘は、同症状を指標とする治療法を開発することで、難治・遷延化を防ぎえる可能性も示唆される。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、小児心身医学の臨床実践の中から仮説を立て、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し新奇性・独創性のある知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

#### **(主論文公表誌)**

BioPsychoSocial Medicine

(16 : 27, 2022)