

【3】

氏 名	尾 形 広 行 お がた ひろ ゆき
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第719号
学位授与の日付	平成31年3月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (精神神経科学)
学位論文題目	Aberrant, autistic, and food-related behaviors in adults with Prader-Willi syndrome. The comparison between young adults and adults (成人前期と成人中期のPrader-Willi症候群における異常行動、自閉行動、食行動の比較)
論文審査委員	(主査) 教授 吉 原 重 美 (副査) 教授 秋 山 一 文 教授 上 田 秀 一

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

Prader-Willi症候群（PWS）は、1956年にはじめて報告された疾患であり、頻度は約20000出生児に1人とされている。病因は染色体15q11-13領域の父性発現遺伝子の欠損により発症し、主に15q11-13領域における父親由来の染色体欠損（DEL）と15番染色体が父親から由来せず、2本とも母親由来となる現象（mUPD）に起因する。臨床像としては筋緊張低下、性腺発育不全、知的障害、肥満を四徴とするが、自閉、多動、癩癩、自傷、食行動異常、精神症状など多彩な心理行動症状が報告されている。

我々はこれまでに、思春期を迎えるとmUPDにおいてDELに比して自閉・多動傾向が強くなり（Ogata et al, 2014）、それに伴って思春期mUPDにおける養育者のQOLも低下することを報告した（Ihara et al, 2014）。

また思春期とyoung adults（成人前期）の比較においては、young adults（成人前期）になると、異常行動や自閉傾向が重症になること（Ishii et al, 2017）も示した。

そこで、今回我々は成人PWSの問題行動・症状の重症度を年齢群（young adultsとadults）と遺伝子型（DEL、mUPD）において比較検討を行った。

【目 的】

成人PWSの問題行動・症状の重症度を年齢群（young adultsとadults）と遺伝子型（DEL、

mUPD) による比較検討を行うために本研究を計画した。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学埼玉医療センターの患者とその養育者から情報を聴取し、研究参加の同意を書面にて取得した。また獨協医科大学埼玉医療センターの生命倫理委員会から承認を得ている。対象はPWS患者46名で、18歳から29歳までをyoung adults (33名、平均年齢 21.88 ± 2.96 歳)、30歳から45歳までをadults (13名、平均年齢 35.85 ± 4.83 歳) とした。PWSは染色体G-band法、FISH法、メチレーション試験にて診断した。対象者に対して知能検査 (WAIS)、対象者の養育者に対して異常行動チェックリスト日本語版 (aberrant behavior checklist Japanese version : ABC-J)、PWSの食事関連問題質問紙 (food related problem questionnaire : FRPQ)、自閉症スペクトラム評定尺度 (parent-interview autism spectrum disorder rating scale : PARS) を実施した。統計解析は統計解析ソフトSPSSを用いてMann-Whitney U検定を行い、 $P < 0.05$ を有意とした。

【結 果】

Young adultsは33名 (DEL 23名、mUPD 10名)、adultsは13名 (DEL 11名、mUPD 2名) であった。young adultsとadultsにおいてBMIやIQに関して有意な差はなかった。またDELのみでのyoung adultsとadultsにおいてもBMIやIQについて有意差はなかった。mUPDについては対象者が少なく統計的検討ができなかった。

ABC-J合計得点についてはyoung adultsの方がadultsよりも有意に得点が高かった ($P < 0.05$)。下位項目の興奮性得点と多動得点についてはyoung adultsの方がadultsよりも有意に得点が高かった ($P < 0.05$)。無気力得点、常同行動得点、不適切な言語得点については有意な差はなかった。遺伝子型で比較すると、DELのみでのyoung adultsとadultsについては、ABC-J合計得点は有意傾向にあった ($P = 0.05$)。下位項目の興奮性得点と多動得点についてはyoung adultsの方がadultsよりも有意に得点が高かった ($P < 0.05$)。無気力得点、常同行動得点、不適切な言語得点については有意な差はなかった。mUPDについては対象者が少なく統計的検討ができなかった。

FRPQについては、FRPQ合計得点、下位得点 (食物へのこだわり得点、満腹感の無さ得点、食事に関する問題行動得点) のいずれにおいてもyoung adultsとadultsで有意な差はなかった。またDELのみのyoung adultsとadultsにおいてもFRPQ合計得点、下位得点 (食物へのこだわり得点、満腹感の無さ得点、食事に関する問題行動得点) とともに有意差はなかった。mUPDについては対象者が少なく統計的検討ができなかった。

PARS合計得点についてはyoung adultsの方がadultsよりも有意に得点が高かった ($P < 0.05$)。下位項目のこだわり得点と困難性得点についてはyoung adultsの方がadultsよりも有意に高かった ($P < 0.05$)。対人スキル得点、コミュニケーション得点、過敏性得点については有意な差はなかった。DELのみでは下位項目の困難性得点について、young adultsの方がadultsよりも有意に得点が高かった。PARS合計得点や下位項目の対人スキル得点、コミュニケーション得点、こだわり得点、過敏性得点において有意な差はなかった。mUPDについては対象者が少なく統計的検討ができなかった。

PARSのカットオフ値 (自閉症スペクトラム特性) との比較であるが、young adults、adultsとも

にカットオフ値未満であった。DELのみでもyoung adults、adultsともにカットオフ値未満であった。mUPDのみだとyoung adultsのみカットオフ値を超えていた。

【考 察】

成人のPWS全体や成人のDELにおいては、30歳前後において異常行動が有意に少なくなることが示された。また成人のPWS全体や成人のDELにおいては自閉症スペクトラム特性の一部である困難性が有意に少なくなることが示された。しかし食関連行動については成人のPWS全体においても成人のDELにおいても有意な差はなく、食関連問題行動は引き続き存在することが示された。

つまり30歳前後になると、問題行動が減少する可能性が示唆された。ただしmUPDについては今後対象者を集め、再検討することが必要である。

【結 論】

今回の研究の結果では、成人PWSにおいては30歳前後で問題行動が減少することが示された。一方でPWSの本質的な問題である食関連行動については維持されることがわかった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

Prader-Willi症候群（PWS）は、1956年にはじめて報告された疾患であり、頻度は約20,000出生児に1人とされている。病因は染色体15q11-13領域の父性発現遺伝子の欠損により発症し、主に15q11-13領域における父親由来の染色体欠損（DEL）と15番染色体が父親から由来せず、2本とも母親由来となる現象（mUPD）に起因する。臨床像としては筋緊張低下、性腺発育不全、知的障害、肥満を四徴とするが、自閉、多動、癩癩、自傷、食行動異常、精神症状など多彩な心理行動症状が報告されている。申請論文では、成人PWS患者46名を対象として、成人PWSの問題行動・症状の重症度を年齢群（young adults, adults）と遺伝子型（DEL, mUPD）による比較検討を目的として研究計画を立案した。

18歳から29歳までをyoung adults（33名、平均年齢 21.88 ± 2.96 歳）、30歳から45歳までをadults（13名、平均年齢 35.85 ± 4.83 歳）と定義し、年齢群（young adults, adults）と遺伝子型（DEL, mUPD）において異常行動、食行動、自閉行動を比較検討した。検討する際には、異常行動チェックリスト日本語版（aberrant behavior checklist Japanese version：ABC-J）、PWSの食事関連問題質問紙（food related problem questionnaire：FRPQ）、自閉症スペクトラム評定尺度（parent-interview autism spectrum disorder rating scale：PARS）を用いて評価した。

Mann-Whitney U検定の結果、ABC-J合計得点についてはyoung adultsの方がadultsよりも有意に得点が高かった（ $p=0.027$ ）。下位項目の興奮性得点と多動得点についてもyoung adultsの方がadultsよりも有意に得点が高かった（ $p=0.038$, $p=0.014$ ）。他の下位項目では有意差はなかった。遺伝子型で比較すると、DELのみにおいてyoung adultsはadultsよりもABC-J合計得点が高い傾向にあった（ $p=0.05$ ）。下位項目の興奮性得点と多動得点についてはyoung adultsの方がadultsよりも有意に得点が高かった（ $p=0.038$, $p=0.038$ ）。他の下位項目では有意差はなかった。FRPQについては、FRPQ合

計得点、下位得点のいずれにおいてもyoung adultsとadultsで有意な差はなかった。またDELのみにおいても結果は同様であった。PARS合計得点についてはyoung adultsの方がadultsよりも有意に得点が高かった (p=0.046)。下位項目のこだわり得点と困難性得点についてはyoung adultsの方がadultsよりも有意に得点が高かった (p=0.019, p=0.003)。他の下位項目では有意差はなかった。DELのみでは下位項目の困難性得点について、young adultsの方がadultsよりも有意に得点が高かった(p=0.007)。PARS合計得点や他の下位項目では有意差はなかった。

以上より、1) 成人のPWS全体や成人のDELにおいては、30歳前後において異常行動が少なくなること、2) 成人のPWS全体や成人のDELにおいては自閉症スペクトラム特性の一部である困難性が少なくなること、3) 食関連問題行動については成人のPWS全体においても成人のDELにおいても引き続き存在することを明らかにしている。これらの結果から、30歳前後になると、異常行動、問題行動が減少すると結論付けている。

【研究方法の妥当性】

申請論文において、本研究は獨協医科大学埼玉医療センター生命倫理委員会の承認を得て実施されている。PWS患者46名は全例染色体G-band法、FISH法、メチレーション試験で確定診断されている。また標準化された質問紙や半構造化された面接を実施し、成人期PWSの心理行動症状を解析している。それらのデータを数値化し、適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものであった。

【研究結果の新奇性・独創性】

PWSは、児童期から様々な心理行動症状が発生することが報告されている。しかし、成人期になり、それらの心理行動症状がどのように変化するのは明らかではない。申請論文では、希少な疾患であるPWSの患者46名からのデータを解析し、30歳前後になると、異常行動や問題行動が減少することを明らかにした。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、希少な疾患の症例を適切な対象群の設定の下、データ収集を行い、適切な統計解析を用いて、成人PWSの異常行動と年齢の関係を明らかにしている。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、かつ先行研究の結果と照らし合わせても、矛盾するものではない。また、精神医学、小児科学、遺伝学など関連領域における知見を踏まえて妥当である。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、成人PWSにおける心理行動症状の変化を明らかにしようと試み、その結果、30歳前後になると異常行動や問題行動は減少するが、食関連問題行動は引き続き存在することを明らかにしている。これはPWS児をもった養育者への心理教育にもつながり、今後の見通しを踏まえ、養育者や周囲の関係者がどのように関わり、支援していくかという臨床上極めて重要な研究であり、PWSの精神医学的研究の進歩にも大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、精神科臨床現場において研鑽を積み、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に

本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に既に掲載されており、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）

Research in Developmental Disabilities

(73 : 126-134, 2018)