

## 【17】

氏 名	高橋麻美
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第755号
学位授与の日付	令和2年3月4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	<b>Relationships between sensory processing, aberrant behaviors and food-related behaviors in individuals with Prader-Willi syndrome</b> (プラダー・ウィリー症候群における感覚処理、異常行動、食行動に関する検討)
論文審査委員	(主査) 教授 宮本智之 (副査) 教授 吉原重美 教授 松原知代

### 論文内容の要旨

#### 【背景】

プラダー・ウィリー症候群は染色体15q11-13領域の父性発現遺伝子の機能喪失により発症する遺伝性疾患である。遺伝学的原因はおもに、15q11-13の父親由来欠失（DEL）と15番染色体が2本とも母親由来となる母親性ダイソミー（mUPD）で、内分泌学的異常と神経学的異常を呈し、その他、低身長や色素低下といった身体的特徴を有する。また、食行動異常、自閉、自傷等の種々の心理行動症状が報告されている。

感覚処理とは、各感覚器からの情報を検出、統合等し、感覚を調整するものである。この感覚処理によって膨大な感覚刺激を調整することで、必要な情報を適切に把握することができる。これまで様々な発達障害、特に自閉症スペクトラム障害において感覚処理の問題と行動障害の関連が指摘されている。我々はこれまで、思春期を迎えるとmUPDにおいてDELに比して自閉・多動傾向が強くなること（Ogata et al., 2014）、思春期から成人前期に移行する18歳前後に異常行動や自閉症行動が増悪すること（Ishii et al., 2017）、mUPDの養育者において、思春期を迎え介護負担の増加によるQOLの悪化がみられること（Ihara et al., 2014）、DELにおいては男性、mUPDにおいては女性の食行動が重度であること（Gito et al., 2015）などを報告した。

プラダー・ウィリー症候群も自閉症的行動が指摘され、発達に遅れのある疾患の1つであり、感覚処理の問題をはらんでいる可能性があるが、これまでプラダー・ウィリー症候群における感覚処理の

問題に関する研究はなされていない。

## 【目 的】

プラダー・ウィリー症候群における感覚処理の問題について調査を行った。感覚処理の問題の程度について評価尺度を用いて把握し、遺伝子型（DEL、mUPD）や性別によって感覚処理の問題の程度に差異があるのか検討した。また、感覚処理の問題の程度が問題行動に影響するのか比較検討を行った。

## 【対象と方法】

本研究は獨協医科大学において生命倫理委員会の承認を受けており、かつ、研究に際し保護者と本人の同意を取得している。

獨協医科大学埼玉医療センター小児科を受診しプラダー・ウィリー症候群と診断された102名（平均年齢17.98歳、DEL76名、mUPD42名、男性60名、女性42名）を対象とした。

感覚処理の問題については日本版感覚プロフィール短縮版（the Japanese version of the short sensory profile：SSP-J）を用いた。結果は合計得点から「平均的」「高い」「非常に高い」の3群に分かれる。この3群間において、プラダー・ウィリー症候群の食事関連問題質問紙（food related problem questionnaire：FRPQ）、異常行動チェックリスト日本語版（aberrant behavior checklist Japanese version：ABC-J）の結果に差異があるか比較検討を行った。統計解析は統計解析ソフトSPSSを用い、一要因分散分析を行い、 $P<0.05$ を有意とした。また、遺伝子型の2群間（DEL、mUPD）、性別の2群間でSSP-J合計得点に差があるか比較検討を行った。この際、t検定を行い、 $P<0.05$ を有意とした。

## 【結 果】

SSP-Jの合計得点は「高い」45名、「非常に高い」30名であった。「平均的」は27名で全体の26.5%であった。感覚処理の問題の程度が最も大きかった下位項目は低活動・弱さで、「非常に高い」50名（49%）、「高い」42名（41%）であった。「非常に高い」と「高い」との合計が半数以上となった下位項目は、触覚過敏性、動きへの過敏性、低反応・感覚探求であった。一方、味覚・嗅覚過敏性、聴覚フィルタリング、視覚・聴覚過敏性では60%以上が「平均的」に該当した。

DEL、mUPDの遺伝子型の2群間ではSSP-J合計得点に有意な差は見いだせなかった。性別間においてもSSP-J合計得点に有意差はなかった。

SSP-Jの合計得点の結果である「平均的」「高い」「非常に高い」の3群間において、FRPQの得点に影響があるか検討した。FRPQ合計得点、すべての下位項目（食物へのこだわり、満腹感のなさ、食事に関する問題行動）いずれも、3群間で有意な差はなかった。

SSP-Jの合計得点の結果である「平均的」「高い」「非常に高い」の3群間において、ABC-Jの得点に影響があるか検討した。ABC-J合計得点、下位項目（興奮、無気力、常同行動、多動、不適切言動）すべてにおいて3群間で有意な差を認めた。また、非常に高い群では高い群より有意にABC-J得点が合計得点、下位項目ともに高かった。なお、高い群と平均的群ではABC-J得点に有意な差は認めなかった。

## 【考 察】

プラダー・ウィリー症候群ではSSP-J合計得点が「高い」「非常に高い」に該当したものを合計すると約70%であった。本研究では健常者や自閉症スペクトラム障害の対象群をもうけていないが、先行研究と照らすと、プラダー・ウィリー症候群では感覚処理の問題は健常者よりは重く、また、自閉症スペクトラム障害よりは軽いと推測された。低活動・弱さで「平均的」に該当したのは9.8%にとどまった。これはプラダー・ウィリー症候群では筋力が弱いことに起因すると考えられた。

プラダー・ウィリー症候群において、感覚処理の問題は異常行動とは関連があるが、食行動異常とは関連がないことが示された。先行研究において、プラダー・ウィリー症候群の食行動異常には自閉や多動・衝動性等の精神症状と相関はないと示されており、このこととも矛盾しない。

## 【結 論】

今回の研究は、プラダー・ウィリー症候群では感覚処理の問題を有していること、感覚処理の問題と異常行動に関連があることを初めて明らかにした。一方でプラダー・ウィリー症候群の特徴たる食行動異常については感覚処理の問題は影響しないことがわかった。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

プラダー・ウィリー症候群 (Prader-Willi syndrome : PWS) は内分泌、神経、奇形症候群であり、食行動異常、自閉傾向、自傷行為等の種々の心理行動症状が報告されている。PWSは自閉傾向を有し発達に遅れのある疾患の1つである。PWSでは感覚処理の問題をはらんでいる可能性があるが、これまでPWSにおける感覚処理の問題に関する研究はなされていない。申請論文では、PWSにおける感覚処理の問題について調査することを検討している。

日本版感覚プロフィール短縮版 (the Japanese version of the short sensory profile : SSP-J) を実施しPWSにおける感覚処理の問題の程度を評価した。合計得点から感覚処理の問題が「平均的」「高い」「非常に高い」に分類され、「高い」は標準化サンプリングのうち+1SDから+2SD、「非常に高い」は標準化サンプリングのうち+2SD以上と定義される。遺伝子型、性別により感覚処理の問題に差があるか比較検討した。さらに感覚処理の問題の程度が問題行動に影響するのか比較検討した。問題行動の評価には、PWSの食事関連問題質問紙 (food related problem questionnaire : FRPQ)、異常行動チェックリスト日本語版 (aberrant behavior checklist Japanese version : ABC-J) を用いた。

SSP-Jを集計した結果、感覚処理に問題があるとされる「高い」「非常に高い」の合計は約73.5%となった。遺伝子型の2群間 (DEL、mUPD) でSSP-J得点についてt検定を行った結果、有意な差は認めなかった。性別の2群間でSSP-J得点についてt検定を行った結果においても、有意差は見出されなかった。SSP-Jの結果の「平均的」「高い」「非常に高い」の3群間においてFRPQ、ABC-J得点について一要因分散分析を行った結果、FRPQでは有意な差は認めなかった。ABC-J得点は「非常に高い」群では「平均的」群より有意に高く、かつ、「非常に高い」群は「高い」群より有意に高いことが見出された ( $p < 0.05$ )。

これらの結果から、PWSでは感覚処理の問題を有すること、感覚処理の問題と異常行動に関連が

あること、PWSの特徴たる食行動異常については感覚処理の問題は影響しないことを明らかにした。

#### **【研究方法の妥当性】**

申請論文において、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、指針に従い施行されている。なお、患者及び家族に研究内容の説明を行い、参加の同意を得ている。対象のPWS患者（計102名）は、FISH法、DNAメチル化試験において確定診断されている。また、標準化された質問紙と半構造化された面接を実施し、対象のPWSにおける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、適切に客観的な統計解析を行っている。以上より、本研究方法は妥当なものである。

#### **【研究結果の新奇性・独創性】**

PWSは多彩な心理行動症状を呈すると知られており、精神医学的な見地からの病態・治療法についての研究が望まれるが、心理行動症状の1つである感覚処理の問題に関する報告はなされていない。申請論文では、希少疾患であるPWS患者102名のデータを解析し、PWSは感覚処理の問題を有し、感覚処理の問題と異常行動に関連があることをはじめて明らかにしている。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、希少疾患であるPWSの症例を適切な対象の設定のもと、データ収集や適切な統計解析を行い、PWSの感覚処理の問題および感覚処理と異常行動の関連を明らかにしている。本研究による結論は、論理的に矛盾するものではない。また精神医学、遺伝学、小児科学などの知見を踏まえた上で、結論を導き出しており、当研究の結論は妥当である。

#### **【当該分野における位置付け】**

申請論文では、PWSの感覚処理について明らかにするため、本研究を試み、PWSは感覚処理の問題を有し、感覚処理の問題と異常行動に関連があることを示している。これは今後の見通しを踏まえ、PWS児の養育者や関係者がどのように支援すべきかを検討する上で極めて重要であり、PWSの精神医学的研究の進歩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、精神科臨床現場で研鑽を積み、作業仮説を立て、研究計画を立案した。そして、適切な方法により本研究を遂行し貴重な知見を得ている。これらの経験を通して、研究遂行に必要な知識や能力は十分に獲得していると判断する。

#### **【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)**

Dokkyo Journal of Medical Sciences

(46 : 29-38, 2019)