

氏 名	宋 大 光
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第655号
学位授与の日付	平成27年 3 月 4 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	Comparative Analysis of Autistic Traits and Behavioral Disorders in Prader-Willi Syndrome and Asperger Disorder (Prader-Willi症候群とアスペルガー障害における自閉傾向・行動上の 問題の比較検討)
論文審査委員	(主査) 教授 有 阪 治 (副査) 教授 上 田 秀 一 教授 秋 山 一 文

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

Prader-Willi症候群（PWS）は、15番染色体q11-q13領域に責任遺伝子座群がある隣接遺伝子症候群で、肥満、低身長、停留精巣、精神発達遅滞、筋力低下などの身体所見に加えて、精神所見として性格・行動上の問題（自閉傾向、こだわり、衝動性、不適応行動等）があるといわれている。今回我々はPWSの知能および自閉傾向を示す代表疾患であるアスペルガー障害（Asperger disorder：AD）と比較検討した。

【目 的】

PWSとADにおける性格・行動上の問題の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PWSについては獨協医科大学越谷病院の患者とその保護者から、ADについては阪南病院の患者とその保護者から情報を収集し、ともに研究参加の同意を書面にて取得した。また本研究については、獨協医科大学越谷病院と阪南病院の倫理委員会から承認を得ている。対象は15歳以下のPWS患者30人（平均年齢 10.6 ± 2.8 歳、6-8歳10名、9-12歳10名、13-15歳10名）とAD患者31名（ 10.5 ± 3.1 歳、6-8歳11名、9-12歳10名、13-15歳10名）である。PWSは染色体G-band法、FISH法、メチレーション試験で診断し、ADはDSM-IV-TRにより診断した。それぞれに対象者に知能検査（WISC-III）、対象者の保護者に対してPervasive Developmental Disorders Autism Society Japan

Rating Scale (PARS)、WHOQOL-26を行った。統計解析は統計解析ソフトSPSS statistics21による比較検討（ノンパラメトリック検定）を行った。また対象となった患者、その保護者に対しては研究内容の説明を行い、書面にて同意を得た上で研究を行った。

【結 果】

PWSは30名（男性18名、女性12名）で、そのうち欠失 deletion (DEL) は21名、片親性ダイソミー uniparental disomy (UPD) は9名であった。ADは31名（男性24名、女性7名）であった。男女比に有意差は認められないものの ($\chi^2 = 1.42$, n.s.) ADはPWSに比べて男性の比率が高かった。平均年齢、各学年群での人数に有意差は認められなかった。尚、PWSのうち刷り込みセンター異常による症例は認められなかった。

自閉傾向に関して、PARS合計を比較してみると、小学校低学年、小学校高学年ともにPWSはADに比べて有意に低く（低学年 $p < 0.01$, 高学年 $p < 0.01$ ）、中学生ではPWSとAD間で有意差は見られなかった ($p = 0.42$, n.s.)。

PARS下位項目を比較すると、小学生低学年ではPWSはADに比べて対人、コミュニケーション、困難性、過敏性で有意差をもって得点が低く、こだわり、常同行動では両群間で有意差はみられなかった。小学校高学年ではPWSはADに比べてこだわり、常同行動、困難性、過敏性において有意差をもって得点が低く、対人、コミュニケーションでは両群間で有意差は見られなかった。中学生ではPWSとADでは対人、コミュニケーション、こだわり、困難性、過敏性のすべての項目で有意差を認めなかった。さらには思春期のコミュニケーション、こだわりについてはPWSの得点がADの得点を逆転している。つまりPWSのPARSの下位項目の多くは小学校低学年、小学校高学年、中学生と年齢が上がるにつれて得点が上昇した。一方でADのPARSの下位項目の多くは年齢が上がるにつれて得点が低下し、中学生ではPWSの下位項目がADの下位項目と逆転する項目も見られた。以上のことから以下のことがわかった。

1. PWSはADに比べて自閉症スペクトラム障害（Autistic Spectrum Disorder：ASD）の特徴である限定された興味や活動、社会相互作用の障害、コミュニケーションの障害は先天的に見られるのではなく、年齢に伴って目立ってくる。
2. 言語表出能力をあまり要求されない幼児期対人・コミュニケーション項目では該当するものは少なく、言語表出能力を要求される児童期、思春期対人・コミュニケーション項目では該当するものが多くなる。これは言語表出能力の低さを示唆している。

【考 察】

PWSはASDの特徴である対人関係の質的障害、コミュニケーションの質的障害、こだわりにおいて、言語表出能力の低さや小学校低学年や中学生で出現するこだわりによってASD様に見えるものと考えられた。加えて、ASDによくみられる困難性、過敏性についてもPWSでは中学生になると目立つようになるため、さらにASD様に見えるものと考えられた。またこれまでに指摘されていたPWSの自閉傾向を年代ごとにAD患者と比較すると異なった変化が見られたことも合わせるとPWSに見られる自閉傾向はADのそれとは本質的には異なる可能性があるものと考えられた。PWSとADの

特性を年代ごとに比較できたことは有用であったと考えられた。

【結 論】

今回の研究の結果ではADでは年齢が上がるにつれて、ASDの特徴である対人関係の質的障害、コミュニケーションの質的障害、こだわりは軽快する傾向にある。一方でPWSは年齢に伴って、それらの特徴が目立つようになる。つまりPWSとADとは、その自閉傾向の年代ごとの推移において、本質的に異なった特徴を有することが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

Prader-Willi症候群（PWS）は、15番染色体q11-q13領域に責任遺伝子座群がある隣接遺伝子症候群で、肥満、低身長、停留精巣、精神発達遅滞、筋力低下などの身体所見に加えて、精神医学的所見として性格・行動上の問題（自閉傾向、こだわり、衝動性、不適応行動等）がある。申請論文ではPWSと自閉症スペクトラム障害（Autistic spectrum disorder：ASD）の代表疾患であるアスペルガー障害（Asperger disorder：AD）とを知能と自閉傾向・行動上の問題について比較検討した。

対象は15歳以下のPWS患者30名（平均年齢 10.6 ± 2.8 歳、6-8歳10名、9-12歳10名、13-15歳10名）とAD患者31名（ 10.5 ± 3.1 歳、6-8歳11名、9-12歳10名、13-15歳10名）である。それぞれの対象者に知能検査（WISC-III）、対象者の保護者に対してPervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale（PARS）を行った。結果として自閉傾向に関して、PARS合計を比較すると、小学校低学年、小学校高学年ともにPWSはADに比べて有意に低く（低学年 $p < 0.01$ 、高学年 $p < 0.01$ ）、中学生ではPWSとAD間で有意差は認められなかった（ $p = 0.42$, n.s.）。

PARS下位項目を比較すると、小学生低学年ではPWSはADに比べて対人、コミュニケーション、困難性、過敏性で有意差をもって得点が低く、こだわり、常同行動では両群間で有意差は認められなかった。小学校高学年ではPWSはADに比べてこだわり、常同行動、困難性、過敏性において有意差をもって得点が低く、対人、コミュニケーションでは両群間で有意差は認められなかった。中学生ではPWSとADでは対人、コミュニケーション、こだわり、困難性、過敏性のすべての項目で有意差を認めなかった。さらには思春期のコミュニケーション、こだわりについてはPWSの得点がADの得点を逆転している。つまりPWSのPARSの下位項目の多くは小学校低学年、小学校高学年、中学生と年齢を経るにしたがって得点が上昇した。一方でADのPARSの下位項目の多くは年齢が経るにつれて得点が低下し、中学生ではPWSの下位項目がADの下位項目と逆転する項目も認められた。以上の所見をまとめると、

1. PWSはADに比べてASDの特徴である限定された興味や活動、社会相互作用の障害、コミュニケーションの障害は幼少期から見られるのではなく、年齢に伴って目立ってくる。

2. 言語表出能力をあまり要求されない幼児期対人・コミュニケーション項目では該当するものは少なく、言語表出能力を要求される児童期、思春期対人・コミュニケーション項目では該当するものが多くなる。これは言語表出能力の低さを示唆している。さらに今回の研究の結果ではADでは年齢

が経るにしたがって、ASDの特徴である対人関係の質的障害、コミュニケーションの質的障害、こだわりは軽快する傾向にある。一方でPWSは年齢に伴って、それらの特徴が目立つようになる。つまりPWSとADとは、その自閉傾向の年代ごとの推移において、本質的に異なった特徴を有することが示唆された。

【研究方法の妥当性】

申請論文において、PWSは染色体G-band法、FISH法、メチレーション試験で診断し、ADは精神科操作的診断基準であるDiagnostic and statistical manual of mental disorders-fourth edition-text revision (DSM-IV-TR) を用いて診断した。それぞれの対象者に知能検査 (WISC-III)、対象者の保護者に対してPARSを行った。統計解析は統計解析ソフトSPSS statistics21による比較検討 (ノンパラメトリック検定) を行った。以上より、本研究方法は妥当なものといえる。

【研究結果の新奇性・独創性】

これまでPWSとADの自閉傾向を直接比較した報告は少なく、PWSの自閉傾向を児童思春期で年代ごとの変化を検討した研究はこれまでに報告されていない。申請論文では各年代の自閉傾向、知的能力をそれぞれの尺度を用いて評価することで、PWSとADとは、その自閉傾向の年代ごとの推移において、本質的に異なった特徴を有することを示したという点において、本研究は新奇性・独創性に優れたものと評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、PWSを染色体G-band法、FISH法、メチレーション試験、ADは精神科操作的診断基準であるDSM-IV-TRを用いて診断しており、適切に対象群の設定がなされている。また確立されたWISC-III、PARSを用いて知能、自閉傾向を評価した上で解析を行っている。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。

【当該分野における位置付け】

申請論文における結果は、PWSには言語表出能力の低さがあること、PWSとADとは、その自閉傾向の年代ごとの推移において、本質的に異なった特徴を有することが示唆されたことから、臨床的に示唆に富むものである。

【申請者の研究能力】

申請者は、精神科臨床の現場において多くの研鑽を積み、特に本申請論文に関連するPWSとADにおける自閉傾向・行動上の問題の比較検討での学会発表を既に行っている。申請論文についても既に国際誌に掲載 (American Journal of Medical Genetics Part A, 167 : 64-68, 2015) され、インターネット上でも公開 (DOI : 10.1002/ajmg.a.36787) 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)

American Journal of Medical Genetics Part A

167 : 64-68, 2015