

氏名	久保 洋 一 郎
(ふりがな)	(くぼ よういちろう)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	乙 第 号
学位審査年月日	平成 30 年 1 月 17 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題名	Comparative analysis of the WISC between two ADHD subgroups (2 つの ADHD サブグループ間の WISC の比較分 析)
論文審査委員	(主) 教授 玉 井 浩 教授 玉 置 淳 子 教授 荒 若 繁 樹

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

背景及び目的：

注意欠如/多動性障害 (AD/HD) の有病率は、学童期においては 7.2%との報告がある。しかしながら、AD/HD の過剰診断の危険性、過剰な薬物療法もまた最近の大きな課題となっている。当初 AD/HD の概念は多動や衝動性といった行動の障害がみられる群を示していたが、精神障害の診断と統計マニュアル (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III ;DSM-III) から注意欠如も含まれるようになった。その後 DSM では、AD/HD はサブタイプとして AD/HD-H (主に多動性/衝動性)、AD/HD-I (主に不注意)、AD/HD-C (その両方の併存) が記載されている。このうち AD/HD-C をもつ小児は多動・衝動性と注意の両方の障害を持つことから、AD/HD-I よりも重度であるとする報告もなされている。さらにサブタイプ間で必要とされるケアが、投薬計画、生活への介入において

異なるといわれていることから臨床的に AD/HD のサブタイプを確定することは重要である。しかしながら AD/HD のこのようなサブタイプ分類の妥当性については、認知機能検査を含む心理学的な客観的指標など、多方面からの検討が必要である。そこで今回我々は、認知機能検査として Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) を用い、2つの AD/HD サブグループ (AD/HD-C、AD/HD-I) における異なる特徴を同定し、出生時の親の年齢や出生時体重と WISC のスコアの相関を調べることで AD/HD の心理学的評価を行い、AD/HD のサブタイプ分類について検討した。

対象及び方法：

2014年に精神科病院を受診した DSM-IVの AD/HD の診断基準を満たす 27名 (男児 22名、女児 5名、平均年齢 9.7歳) を対象とした。心理学的評価には WISC-IVを用いた。患者の一般的な知的能力と認知機能の評価には full scale intelligence quotient (FSIQ)、4つのサブスケールとして言語理解指数 (VCI)、知覚推理指数 (PRI)、ワーキングメモリ指数 (WMI)、処理速度指数 (PSI) のスコアを用いた。FSIQ が 70 未満の者は解析から除外した。なお本研究は阪南病院倫理委員会によって承認されている。

統計学的処理は、全対象者を AD/HD-I (n = 12) および AD/HD-C (n = 15) の 2群に分け、WISC サブスケールの結果について対応のない t 検定を行った。また、WISC の結果と、親の年齢または出生体重との相関分析を行った。出生時の親の平均年齢は、父親が 31.2歳、母親が 28.6歳であった (それぞれ n = 26)。解析には統計ソフトウェア JMPPro®を用いた。

結果：

対応のない t 検定では、AD/HD-I と AD/HD-C の間で FSIQ では有意差を認めなかった。PSI のスコアは AD/HD-C が AD/HD-I より有意に高く ($t = -0.25$ 、 $p < 0.05$)、PSI のサブスケールの分析では、「符号」、「記号探し」のうち「符号」において AD/HD-C が AD/HD-I より有意に高かった ($t = -2.2$ 、 $p < 0.05$)。

WISC のスコアと出生時の親の年齢および出生時体重との相関分析では、FSIQ と出生時の父親の年齢が有意に相関していた ($r = 0.50$, $p = 0.0091$)。サブスケールの分析では、PRI ($r = 0.46$, $p = 0.0174$) と WMI ($r = 0.49$, $p = 0.0116$) が出生時の父親の年齢と相関していた。さらに、FSIQ ($r = 0.40$, $p = 0.0364$) とサブスケールの中の WMI ($p = 0.0149$) が患者の出生体重 ($n = 27$) に有意に相関していた。妊娠 37 週から 41 週で出生した正期産の出生体重 ($n = 20$) のみを分析した場合、FSIQ、PRI ($p < 0.01$)、VCI、WMI、PSI ($p < 0.05$) と有意な相関を認めた。

考察：

AD/HD のサブタイプの違いによって有効な介入方法は異なると言われている。例えば、AD/HD-C の小児には中程度から高用量のメチルフェニデートが使用されるが、AD/HD-I の小児には低用量が使用されることが多い。本研究では、AD/HD-I、AD/HD-C の相違について認知機能検査を用いて解析を行った。その結果 PSI のスコアは AD/HD-C が AD/HD-I よりも有意に高く、先行研究でも同様の結果がみられている。処理速度の低さが注意の障害に関係していると考えられ、適切な対応としては話す速さを遅らせる、などがあげられる。また AD/HD-I の不注意は「sluggish cognitive tempo」(SCT) として特徴づけられ、鈍さ、覚醒を保つことが困難、ぼーっとした様子、無気力など AD/HD-I の特徴と矛盾しない。SCT は処理速度の低下につながると考えられており、今回みられた PSI の結果 AD/HD-I の処理速度の低さが SCT と関連していると考えられる。

今回の研究結果では、出生時の父親の年齢と患者のFSIQは有意に相関していたが、一般的には、AD/HDに限らなければ父親の年齢と子のIQの間には逆U字型の関係が観察されると言われている。近年のゲノム解析では、自閉スペクトラム症の患者のゲノムには高い確率で突然変異がみられている。その理由として、出生時の父親の高齢が挙げられ、出生時の父親の高齢は統合失調症や自閉スペクトラム症のリスクを高める可能性が考えられている。今後AD/HDにおいても、ゲノム解析、心理学的評価の双方で生物学的基盤や認知機能特性を検討する必要があると考えられる。

本研究ではAD/HD-Hの対象者を得られなかった。これは、研究対象者の収集期間を1年に限ったことから全対象者数が少なかったこと、また先行研究で、純粋なAD/HD-Hは稀であると報告されていることによるものと考えられる。

AD/HDの児童における有病率に関するメタアナリシスによると、AD/HDの有病率は7.2%や、6.6%-7.8%と報告されている。しかし有病率は国や文化的な背景によって異なっている。このような有病率の相違も含めて、今後より多くの症例を収集し、AD/HDの認知機能、心理学的特性を明らかにしていくことで、AD/HD及びそのサブタイプの疾病学的位置づけをさらに検討する必要があると考えられる。

論文審査結果の要旨

注意欠如/多動性障害 (AD/HD) の有病率は、学童期においては 7.2% と高く、過剰診断や過剰な薬物療法など臨床的な課題も多い。また AD/HD は、ケアや薬物療法への反応性等からサブタイプとして AD/HD-H (主に多動性/衝動性)、AD/HD-I (主に不注意)、AD/HD-C (その両方の併存) に分類されているが、サブタイプ毎の特性については認知機能検査を含む心理学的な客観的指標などを用いた多方面からの検討が必要である。そこで申請者は、認知機能検査として Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) を用い、心理学的評価によって AD/HD および AD/HD のサブタイプ分類の検討を行った。対象は、精神障害の診断と統計マニュアル (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM) にて AD/HD-C (15 名) あるいは AD/HD-I (12 名) と診断された児童 27 名である。これら 2 つのサブタイプ間で WISC のスコアを比較した。また、AD/HD 児全体で WISC スコアと出生時の親の年齢や出生体重との相関分析を行った。その結果、AD/HD-C は AD/HD-I に比べ、WISC のサブスケールである処理速度 (Processing speed index, PSI) スコアと、PSI のサブスケールのうち簡単な記号を書き写す事務的処理速度を測る「符号」スコアがともに有意に高く、良好な結果をみとめた。WISC スコアの他の指標 (IQ、言語理解、知覚推理、ワーキングメモリー) に関するスコアでは 2 群に有意な差はみとめなかった。また AD/HD 児全体では、出生時の父親の年齢や出生時体重と WISC のサブスケールとの間に相関を認めた。

申請者は、AD/HD のサブタイプの特性を認知機能評価で検討し、WISC のうち、処理速度、特に事務的な処理速度が AD/HD-C 児に比べ AD/HD-I 児で劣っている可能性を明らかにした。この結果は、従来から指摘されている AD/HD-I の臨床的特性とも合致しており、AD/HD のサブタイプごとの有効な臨床的介入や心理学的特性、疾病学的な位置づけについて有意義な示唆を与えるものである。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Psychiatry Investigation 15(2): 172-177, 2017