

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：16401

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B））

研究期間：2018～2022

課題番号：18KK0263

研究課題名（和文）幼少期の摂食問題と精神神経発達障害：スウェーデンと日本に於けるコホート調査

研究課題名（英文）Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID) and other childhood eating problems in Sweden and Japan: Cross-cultural population studies of prevalence, neurodevelopmental comorbidity and course

研究代表者

藤枝 幹也 (Fujieda, Mikiya)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授

研究者番号：60209020

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：小児の回避・制限性食物摂取症（ARFID）について両親を対象とした質問票を開発し、スウェーデンと日本にて最初のスクリーニング試験を実施した。調査結果より、ARFIDの有病率は日本1.3%、スウェーデン4.6%となり、また、精神神経発達の問題がARFIDの初期指標となる可能性も示唆された。本調査結果をもとに、更に質問票を改良し、今後の臨床・研究に活用できるものとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Our results show that ARFID is not rare among children. We provide an effective questionnaire which may be used as a routine screening tool in child health care to enhance the early detection of ARFID. Screening for early neurodevelopmental problems might additionally aid in detecting ARFID.

研究成果の概要（英文）：We developed the first parent-reported screening questionnaire for ARFID and used it to conduct the to date largest screening studies of ARFID in children up to 7 years. We screened ~3,700 Japanese children aged 4-7 years and 670 Swedish children aged 2-4 years. The prevalence of potential ARFID was 4.6% among the Swedish children and 1.3% among the slightly older Japanese children. Our data support strongly that the questionnaire is a good measure for ARFID. Children with significant neurodevelopmental problems before age 3 had a three times increased risk of later ARFID. Our results also suggested that early neurodevelopmental problems might aid in the early detection of ARFID as they were better predictors than early feeding problems. Based on our results we have improved the questionnaire. It is currently being used in several epidemiological and clinical studies and may be used as a routine screening tool in child health care to enhance the early detection of ARFID.

研究分野：小児科

キーワード：ARFID 回避・制限性食物摂取症 幼児期 摂食問題 精神神経発達障害 Child neurodevelopment 日本 Sweden

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

「回避性/制限性食物摂取障害(ARFID)」は、2013年にDSM-5(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5版)にて追加された新たな障害で、極端な食物摂取の回避や制限により栄養やエネルギーの必要量を満たすことができず、経腸栄養や経口栄養補給などを必要とし、体重減少・体重増加不足・成長の遅れのリスクを伴う障害である。その新規性から、有病率など未知の点が多く、有効なスクリーニングツール(質問票)もない状態であった。またARFID児における神経発達障害の併存は臨床で認められていたものの、先行研究は、規模の小さい臨床研究において横断的なデータのみに基づいていた。

先行臨床研究では、ARFID児は他の摂食障害の患者よりも低年齢で男児であることが多く、入院時の摂食障害の期間が長いことが示唆されている^{2,4}。また、不安障害、強迫性障害、身体表現性障害などの他の精神疾患との合併や、神経発達障害⁵および感覚過敏による制限的な食物選択性がARFIDで頻繁に認められることが報告されている⁶。成人期のARFIDは、メンタルヘルス関連のQOLの低下や著しい生活機能障害と関連しているが⁷、まだ縦断研究は実施されていない。

また、一般集団を対象とした先行研究もなく、低年齢児におけるARFIDの有病率は不明であった。小児を対象とした唯一の有病率調査では、8~13歳の3.2%がDSM-5基準に基づく自己評価アンケートでARFIDの特徴を報告している⁸。小児摂食障害プログラムにおける青少年のカルテ・レビューでは、5~22.5%がARFIDと診断されている^{2,4,9,10}。今後の正確な診断と適切な治療のためには、一般集団におけるARFIDの有病率を明らかにすることが喫緊の課題であった。

自閉症スペクトラム障害(ASD)や注意欠陥・多動性障害(ADHD)など神経発達障害のある小児では、継続的な偏食や栄養不足が、定型発達の小児よりも顕著に多く見られる¹¹⁻¹⁴。持続性の偏食は、ASD児の46-89%¹²、知的発達障害児の約70%で問題となっているが¹²、ARFIDと神経発達障害の合併に関する研究は主に症例報告に限られており¹⁶、唯一の先行研究では、ASD、ADHD、学習障害、認知障害などの神経発達障害が、他の摂食障害(神経性食欲不振症、神経性過食症、特定不能の摂食障害等)の児と比較してARFID児に多く見られることを示唆していた³。ARFIDの原因、また、予測因子となり得るARFID児に併存する神経発達障害の有病率を確立することは重要な課題であった。

2. 研究の目的

- (1) 保護者を対象としたスクリーニングのための質問票を開発し、その質問票を用い、日本とスウェーデンの小児におけるARFIDの有病率を調査する。
- (2) 日本人およびスウェーデン人のARFID児における神経発達障害の有病率と合併症について明らかにする。
- (3) 新たなスクリーニング質問票の妥当性を検証する。

3. 研究の方法

日本とスウェーデンにてそれぞれ一般集団を対象にデータを収集した。日本では、2011年から2014年の間に高知県で生まれた4~7歳の小児で、子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)の参加児3,728名の保護者を対象に64項目から成る質問票調査を2018年に実施した。神経発達の問題は、生後半年~3歳まではAges and Stages Questionnaire-3で、2.5歳はESSENCE-Qで、1歳・3歳時点では保護者が報告した臨床診断にて評価した。

スウェーデンでは、2.5歳と4歳時に定期健康診断に参加した670人の小児からデータが収集

し、保護者を対象に ARFID と神経発達の問題についての質問票調査を実施した。ARFID 陽性と判定された小児の保護者および ARFID 陰性と判定された小児の中から無作為に選ばれた数名の保護者には、電話にて詳細なインタビューを実施した。現在、摂食障害や神経発達障害に関する追跡調査を継続中である。

4 . 研究成果

日本のデータをもとに、2本の論文を発表した。この2つの論文は、Dinkler 博士の博士論文にも含まれ(<https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/66196>)、博士の最終審査は2020年12月にZoomにて100人以上の参加者に公開された。また、2つの国際学会での発表、科学者や臨床医を対象とした国際的な講演(10回以上)、スウェーデンの雑誌数誌からのインタビューも行った。スウェーデンのデータ解析は現在も進行中であるが、今日までの成果は下記の通りである。

目的 1

日本の調査では、1.3%の小児が ARFID のスクリーニング陽性であった。その半数は心理社会的障害のみによる ARFID の基準を満たし、残りの半数は低体重、栄養不足、栄養補助食品への依存などの身体的障害に関する診断基準を満たした(多くのケースで心理社会的障害も併存)。「食物の特徴に対する感覚的な感受性(63%)」および/または「食べることへの興味の欠如(51%)」が、食物回避の最も一般的な要因であった。日本より少し年齢の低い小児を対象としたスウェーデンの調査では、ARFID のスクリーン陽性率は4.6%であった。スクリーニングとその後の問診により、29名の ARFID の子どもたちが特定され、小児科および児童精神科に紹介された。

目的 2

日本の調査をもとに、初期の神経発達障害の有無が、その後の ARFID の発症をどの程度予測できるかを検討した。早期神経発達に問題がある児の約3%が、4歳から7歳の間に ARFID 陽性となり、早期神経発達に問題がない児と比較して、ARFID 陽性のリスクが3倍高くなることが示された。また、ARFID が疑われる児とそうでない児の神経発達の軌跡は、1歳を過ぎたあたりから分岐し始めた(図1)ことから、乳幼児期によく見られる摂食問題は ARFID に発展することは稀である一方、初期の神経発達障害はその後の ARFID の予測因子となり得ることが示唆された。スウェーデンの子どもたちにおける ARFID と神経発達障害の関連性については、現在もデータ解析が進行中である。

目的 3

ARFID 陽性と判定された日本人小児は、体重が軽く身長も低いこと、食事時間や栄養摂取に関する問題行動が多いこと、選択的な食事が多く満腹感に敏感であることなどから、ARFID スクリーン質問票の予備的有用性が確認できた。この日本での調査結果をもとに、ARFID 質問票の改良版として16項目から成る短縮版 ARFID-Brief Screener (ARFID-BS)を開発し、スウェーデン側の調査を実施した。スウェーデンの小児670人のスクリーニングのうち、42人が ARFID の陽性と判定された。ARFID 陽性児全員と、無作為に選ばれた重度の摂食障害を持たない小児41名に、診断のための面接のための連絡をとり、合計63名の子どもたちが面接を受け、そのうち29人が ARFID の陽性と判定された。29人のうち21人が ARFID の診断がインタビューによって確定され、その結果、ARFID-BS の陽性的中率は72%となった。また、スクリーニング陰性の20人のうち、19人は問診で ARFID でないことが確認され、陰性的中率は95%であった。この結果は、ARFID-BS のスクリーニングツールとしての妥当性を示すものと言える。

結語

我々の研究結果は、一般集団における ARFID の有病率に解明および保護者を対象とした ARFID スクリーニングツール構築・妥当性の検討の一端を担うことができたといえる。大規模な疫学調査だけでなく、臨床現場においても、ARFID 患者を特定するためには、有効なスクリーニング手段が不可欠であるため、検証研究が今後の課題である。今回開発された ARFID スクリーニング質問票は、現在、国際的にいくつかの疫学研究および臨床研究で使用されており、ARFID の早期発見を促進するために、小児医療における日常的なスクリーニングツールとして使用することが可能となった。

ARFID スクリーニング陽性率は、日本(4-7 歳)では 1.3%、スウェーデン(2.5 歳および 4 歳)では 4.6%であった。本調査より、ARFID は必ずしも稀ではない障害であることが明らかになった。また、ARFID の集団に神経発達障害が多く見られることを裏付けるものであり、早期の神経発達障害のスクリーニングが ARFID の早期発見に役立つ可能性を示すことができた。

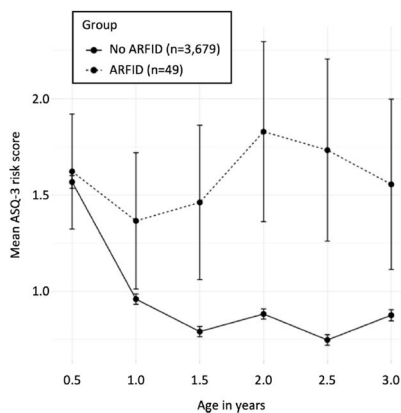


図 1. ARFID 陽性・陰性のグループ別の年齢毎の Ages and Stages Questionnaire (ASQ-3) リスク・スコア

X 軸は年齢。Y 軸は、ARFID 陽性グループ(破線)と ARFID 陰性グループ(実線)の ASQ-3 リスクスコアの平均値。測定年齢ごとに、1 リスクポイント: ASQ-3 の 5 つのサブドメインのうち 1 つがカットオフ値未満; 2 リスクポイント: 2 つ以上の ASQ-3 サブドメインでカットオフ値未満)とした。エラーバーは、平均値の標準誤差。

参考文献

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Fisher MM, Rosen DS, Ornstein RM, Mammel KA, Katzman DK, Rome ES, et al. Characteristics of avoidant/restrictive food intake disorder in children and adolescents: a "new disorder" in DSM-5. *J Adolesc Health*. 2014;55(1):49-52.
3. Nicely TA, Lane-Loney S, Masciulli E, Hollenbeak CS, Ornstein RM. Prevalence and characteristics of avoidant/restrictive food intake disorder in a cohort of young patients in day treatment for eating disorders. *J Eat Disord*. 2014;2(1):21.
4. Norris ML, Robinson A, Obeid N, Harrison M, Spettigue W, Henderson K. Exploring avoidant/restrictive food intake disorder in eating disordered patients: a descriptive study. *Int J Eat Disord*. 2014;47(5):495-9.
5. Herpertz-Dahlmann B. Treatment of eating disorders in child and adolescent psychiatry. *Curr Opin Psychiatry*. 2017;30(6):438-45.
6. Thomas JJ, Lawson EA, Micali N, Misra M, Deckersbach T, Eddy KT. Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder: a Three-Dimensional Model of Neurobiology with Implications for Etiology and Treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(8):54.
7. Hay P, Mitchison D, Collado AEL, Gonzalez-Chica DA, Stocks N, Touyz S. Burden and health-related quality of life of eating disorders, including Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID), in the Australian population. *J Eat Disord*. 2017;5:21.
8. Kurz S, van Dyck Z, Dremmel D, Munsch S, Hilbert A. Early-onset restrictive eating disturbances in primary school boys and girls. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(7):779-85.
9. Forman SF, McKenzie N, Hehn R, Monge MC, Kapphahn CJ, Mammel KA, et al. Predictors of outcome at 1 year in adolescents with DSM-5 restrictive eating disorders: report of the national eating disorders quality improvement collaborative. *J Adolesc Health*. 2014;55(6):750-6.
10. Ornstein RM, Rosen DS, Mammel KA, Callahan ST, Forman S, Jay MS, et al. Distribution of eating disorders in children and adolescents using the proposed DSM-5 criteria for feeding and eating disorders. *J Adolesc Health*. 2013;53(2):303-5.
11. Sha'ari N, Manaf ZA, Ahmad M, Rahman FN. Nutritional status and feeding problems in pediatric attention deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Int*. 2017;59(4):408-15.
12. Ledford JR, Gast DL. Feeding Problems in Children With Autism Spectrum Disorders. *Focus Autism Other Dev Disabl*. 2006;21(3):153-66.
13. Sharp WG, Berry RC, McCracken C, Nuhu NN, Marvel E, Saulnier CA, et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive review of the literature. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(9):2159-73.
14. Cardona Cano S, Hoek HW, van Hoeken D, de Barse LM, Jaddoe VW, Verhulst FC, et al. Behavioral outcomes of picky eating in childhood: a prospective study in the general population. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(11):1239-46.
15. Gal E, Hardal-Nasser R, Engel-Yeger B. The relationship between the severity of eating problems and intellectual developmental deficit level. *Res Dev Disabil*. 2011;32(5):1464-9.
16. Pennell A, Couturier J, Grant C, Johnson N. Severe avoidant/restrictive food intake disorder and coexisting stimulant treated attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Eat Disord*. 2016;49(11):1036-9.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Lisa Dinkler, Kahoko Yasumitsu-Lovell, Masamitsu Eitoku, Mikiya Fujieda, Narufumi Suganuma, Yuhei Hatakenaka, Nouchine Hadjikhani, Rachel Bryant-Waugh, Maria Rastam, Christopher Gillberg | 4. 巻 168 |
| 2. 論文標題 Development of a parent-reported screening tool for avoidant/restrictive food intake disorder (ARFID): Initial validation and prevalence in 4-7-year-old Japanese children | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Appetite | 6. 最初と最後の頁 105735 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.appet.2021.105735 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 該当する |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Dinkler Lisa, Yasumitsu Lovell Kahoko, Eitoku Masamitsu, Fujieda Mikiya, Suganuma Narufumi, Hatakenaka Yuhei, Hadjikhani Nouchine, Bryant Waugh Rachel, R?stam Maria, Gillberg Christopher | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 Early neurodevelopmental problems and risk for avoidant/restrictive food intake disorder (ARFID) in 4 7 year old children: A Japanese birth cohort study | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 JCPP Advances | 6. 最初と最後の頁 e12094 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jcv2.12094 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 該当する |

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Lisa Dinkler |
| 2. 発表標題 The prevalence of Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID) in Japanese children: an adjunct study of the Japan Environment and Children's Study using a new parent-reported screening tool |
| 3. 学会等名 XXVIth Annual Meeting of the Eating Disorders Research Society（国際学会） |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|--|----------------|
| 研究分担者 | 須賀 楓介 (Suga Yosuke) (20527593) | 高知大学・医学部・特任助教 (16401) | 削除：2020年12月25日 |
| 研究分担者 | 満田 直美 (Mitsuda Naomi) (30611389) | 高知大学・医学部・特任助教 (16401) | |
| 研究分担者 | 安光ラヴェル 香保子 (Yasumitsu-Lovell Kahoko) (60598522) | 高知大学・医学部・特任助教 (16401) | |
| 研究分担者 | Muchanga Sifa Marie Joelle (Muchanga Sifa Marie Joelle) (80830702) | 国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・特任研究員 (82610) | |
| 研究分担者 | 小松 静香 (Komatsu Shizuka) (50886413) | 高知大学・医学部・特任助教 (16401) | 追加：2020年12月25日 |

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|---|----|
| 研究協力者 | ディンクラー リサ (Dinkler Lisa) | ヨーテボリ大学 (スウェーデン)・Gillberg Neuropsychiatry Centre・Ph.D. student | |
| 研究協力者 | ギルバーグ クリストファー (Gillberg Christopher) | ヨーテボリ大学 (スウェーデン)・Gillberg Neuropsychiatry Centre | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 | | | |
|---------|---------------------------------|--|--|--|
| スウェーデン | Gillberg Neuropsychiatry Centre | | | |