

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09845

研究課題名(和文)脳機能的妥当性検証による強迫スペクトラムの新規分類基準の提唱

研究課題名(英文) An examination of novel typological approach in obsessive-compulsive spectrum disorders based on the findings regarding neurofunctional validity of the disorders.

研究代表者

松永 寿人 (Matsunaga, Hisato)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：20254394

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：強迫性障害(OCD)など強迫スペクトラム障害(OCSD)では、その異種性が注目されている。例えばOCDでは症状次元の独立性が文化を超え安定的に一貫しているが、これらはOCD患者に見られるコモビディティをも反映する。実際我々の研究では、OCD、あるいはOCSDに見られるコモビディティが、前頭前野における抑制的活動性といった脳内メカニズムあるいは長期的予後に、有意に関与することが明らかとなった。この点や病状の遷延化に伴う脳内メカニズムの変遷といった横断的、縦断的な異種性の理解が、今後OCDの治療戦略や予後を検討する上で重要となる。

研究成果の概要(英文)：There is increasing evidence that obsessive-compulsive spectrum disorder (OCSD), especially obsessive-compulsive disorder (OCD) is a heterogeneous condition. For instance, recent factor analyses have provided cross-culturally consistent evidence that distinct OC symptom dimensions exist. These symptom dimensions have been differentially related to clinical features such as comorbidity. Our studies revealed that comorbid conditions might exert crucial effects on the prefrontal cortex activities along with long-term-treatment outcome of OCD. To overcome the limitations of current pharmacotherapy for OCD, evaluations should focus on psychopathological features, such as comorbid disorders, or temporal transition of the brain mechanism according to the chronicity of OCD such as that from goal-directed to habitual nature of compulsions. The consideration of such cross-sectional and longitudinal heterogeneity of OCSD may be crucial to developing more effective treatments for the disorders.

研究分野：精神医学

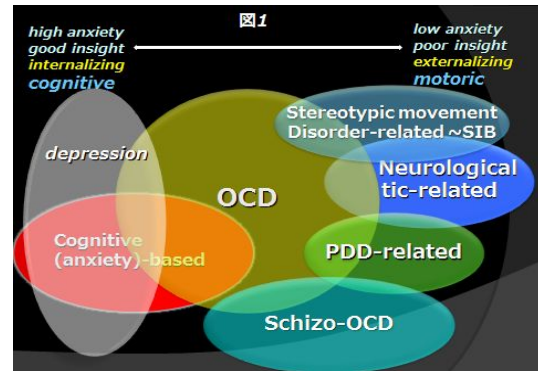
キーワード：強迫性障害 強迫スペクトラム障害 前頭葉機能検査 神経発達運動障害 治療抵抗性 目的志向性行動

1. 研究開始当初の背景

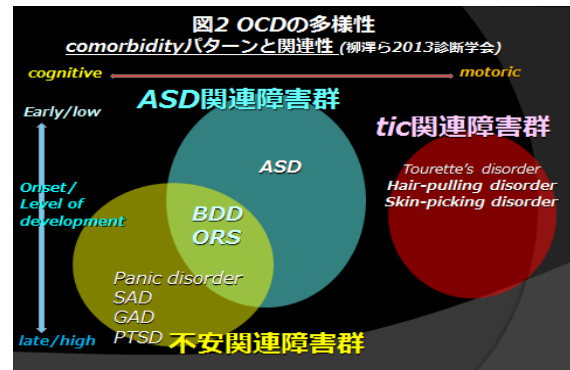
近年、各精神障害の診断カテゴリー内における多様性、またスペクトラムとして捉える連続性が注目されている。この中で OCD については、症候学的、精神病理学的特徴、及び成因や病態生理、更には有効な治療法やその反応性など多角的観点から、その多様性が支持され、OCD を現行の単一的、均質的診断カテゴリーとして捉えることの限界が明白となりつつある。しかしこれは OCD に関する従来の臨床的、及び生物学的研究知見に、一貫性を欠く一因とも考えられ、更に治療面では、有効となる治療戦略や予後などの個人差に関わる可能性があり、この解明は極めて重要である。

この OCD 内の多様性について、近年、次元(dimensional)分類の適用も検討されている<sup>1)</sup>。OCD の次元分類の中では、Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) で同定した強迫症状を因子分析し、抽出された強迫観念 - 行為症状軸、すなわち symptom dimension が注目され、汚染/洗淨(contamination/washing & cleaning)、対称性/整理整頓(symmetry & ordering)、保存(hoarding)など、各文化圏で概ね一貫し、安定的に抽出されている因子がある<sup>2)</sup>。本邦では(1)汚染/洗淨(cleanliness/washing)、(2)保存(hoarding)、(3)対称性/繰り返される儀式行為・整理整頓(symmetry/ordering & repeating rituals)、(4)攻撃的/確認(aggressive/checking)の四因子が抽出され、この症状構造は、欧米の報告と概ね一致していた<sup>3)</sup>。しかしながら symptom dimension は、その内容を含め、未だ絶対的なものではなく、現段階では検討すべき課題も多い。一方、もう一つの手法として、comorbidity を分類軸に、その多様性を見る方法がある。OCD は、強迫観念を伴い、不安や認知的プロセスが明らかに介在する cognitive type と、チック症状に類似した「すっきりしたい」という前駆衝動、さらには「まさにぴったり感(just right feeling)」を追求する為の繰り返し行為を特徴とする motoric type に大別される<sup>4)</sup>。これらは症候学的特徴、あるいは comorbidity パターンなどで多様性が明らかで(図1)、

有効となる薬物療法、認知行動療法にも相違が認められる。



我々は、この仮説を検証する為に、OCD 患者を対象に comorbidity 研究を行った(柳澤など unpublished data)。その結果、図2の様な、因子構造が抽出され、OCD が3群構造を有する可能性を報告した。



すなわち、不安症との関連が強い不安関連障害群、チック障害や grooming disorder との関連性が強い群(チック関連障害群)、そして自閉症スペクトラム障害(Autism spectrum disorder; ASD)と関連する ASD 群である。不安関連症群は cognitive type と、チック関連障害群は motoric type と一貫しており、概ね図1に示す仮説に一致しているが、ASD 群については、その特異性について、今後の検証が必要である。実際近年になり、OCD と asperger syndrome など ASDs との関係性が注目されている。OCD 患者における ASDs の有病率は3~7%とされ、これは一般人口中の出現率に比し6~14倍高い。また OCD 患者の約20%に、臨床的に有意な ASD 傾向を認め、これは一般人口での約10倍に相当する。さらに、ASD

患者や家族の中では、OCD の有病率が高率で、完全主義的傾向や強迫性格を多く認めるという。ASD の併存、あるいは ASD 傾向が高度である OCD 患者では、強迫症状が多様化・複雑化し、自傷行為など攻撃性の抑制不全、cluster A 人格障害や社交不安障害、注意欠陥・多動性障害などの合併が高率であり、他人との調和や疎通がうまく図れないといった社会性の乏しさが特徴的である<sup>5)</sup>。OCD における ASDs の併存は難治性にも関わるもので、特に対人関係など社会的状況におけるストレスによる発症、増悪、さらに再発の割合が高まってしまう。このように OCD 患者の中に、ASD を併存あるいは高度の ASD 傾向を有している一群の存在が示唆され、重度から正常なものまでの連続性、すなわち autistic dimension に基づくサブタイプ化も提唱されている。

もう一つの発想は、時間経過における症状特性、あるいはその背景にある脳内メカニズムの神経可塑的变化に関するものである。当初の強迫行為は、強迫観念や随伴する認知的プロセスによって増大した不安の解消を目指す、すなわち目的志向性(goal-directed behavior)であるが、次第に不安反応的要素が目立たなくなり、行為を止めること自体が不安という負の強化が前景となって習慣化(habitual behavior)という様相が強くなる。これは強迫スペクトラム全体でも明らかで、これにそくした病態理解と治療ストラテジーが必要となる。

## 2 . 研究の目的

上記のような背景を勘案し、本研究では、1) 我々の先行研究で認めた OCD の多様性について、多角的、生物学的検証に加えて、これがもつ治療的意義についての前方視的調査、2) それぞれを区別しうる症候学的、臨床的、精神病理学的特徴を調査し、さらには、各種実行機能検査、そして PET および near infrared

spectroscopy (NIRS)による脳機能画像検査を交え、この分類基準の妥当性に関する多角的検証。3) OCD の定型的治療に対する治療反応性・長期予後の評価、4)平成 21 年度科研費を用いて行った symptom dimension に関する研究結果<sup>8)</sup>を併せて、従来の分類指標との関連性の検証などを目的とする。

## 3 . 研究の方法

これまでに様々な研究を行ったため、研究方法は様々である。例えば、NIRS の臨床的有用性を OCD 患者において検証した研究(OCD 患者における実行機能 NIRS による脳血流量変化 Mukai K et al.)では、対象患者は、兵庫医科大学病院に通院している DSM-5 診断基準を満たす強迫症患者で以下を満たす 14 名である。(1)20-65 歳の男女、(2)WAIS - の FSIQ が 80 以上、(3)自由意志による研究参加に、本人の文書同意が得られる者。対照群として、性別と年齢をマッチングさせた健常群 16 名。臨床的評価に加え、以下の各種心理テストを施行した。強迫性障害診断尺度 (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: Y-BOCS)・不安抑うつ尺度 (Hamilton Anxiety Rating Scale: HAM-A, Hamilton Rating Scale for Depression: HAM-D, Zung's Self-rating Depression Scale: SDS, Beck Depression Inventory: BDI, State-Trait Anxiety Inventory: STAI, the Autism-spectrum Quotient questionnaire : AQ, Wechsler Adult Intelligence Scale: WAIS) 前頭葉課題は、言語流暢性課題、trail making test、ロンドン塔課題の 3 つを施行し、課題実施中に NIRS (OCE-16 SpO<sub>2</sub>,スペクトロテック社)を装着し、課題遂行中の前頭葉の賦活 (oxy-Hb 濃度変化)を測定した。

また OCD の異種性が長期予後(10 年予後)に及ぼす影響に関する研究では、10 年間継続的にフォローした 79 例の OCD 患者

を対象に、10年目の予後を、寛解(Y-BOCS<8)、部分寛解(9<Y-BOCS<15)、反応不良(Y-BOCS>16)に分類し、初診時の適応水準や症候学的特徴、comorbidityなどの臨床像、さらに経時的な治療反応性などが、長期予後にいかに関連するか、どの因子が最も影響するかについて検討した(Nakajima A et al.)。その他にもASD、ADHDが併存した場合、治療開始までの未治療期間(duration of untreated illness; DUI)などの影響について、学会などでも多数の報告を行った。

#### 4. 研究成果

3で述べた通り、多くの研究の中で数々の知見を見出し、論文や学会発表において報告を行ってきた。

例えば、3で述べたNIRS研究では、臨床評価において、強迫症群は健常対象群と比較して、教育年数が有意な差で短く、知能指数は有意に低い得点であり、AQは有意に高い得点を認めていた。前頭葉機能課題の課題得点に関しては、TMTにて強迫症群で健常対照群に比較し達成時間が有意に長い施行時間であった以外で、有意な差を認めることはなかった。課題施行中の脳血流変化量に関しては、言語流暢性課題12部位とロンドン塔課題7部位において、強迫症群は健常対照群に比較して、有意に変化量が低下していた。Y-BOCSの相関解析では、言語流暢性課題のチャンネル13において逆相関関係を認めた。さらに、構造方程式(structural equation modeling: SEM)を使用し、言語流暢性課題のch13とch12の脳血流と、うつ尺度、自閉症尺度、強迫症状尺度の関係を解析したところ、臨床評価尺度の得点は、相互に相関がみられ、脳血流変化量と精神症状に関しては、強迫症状尺度以外にSTAIの特性不安とAQがch13の脳血流と負の相関がみられた。

まとめれば、3つの神経心理学課題のうち、

言語流暢性課題とロンドン塔課題の脳血流変化量は、OCD群は健常対照群に比較して有意に低下を示しており、これまでに行われたStroop課題における研究と同様の結果で、前頭葉がOCDの病態生理に関連しているという病態仮説と合致している。また、言語流暢性課題中のチャンネル13における脳血流変化量は、Y-BOCSの強迫観念得点と逆相関を示し、fMRIの研究の結果と同様の結果であった。この部位は前頭眼窩皮質や帯状回の調節機能をつかさどる背外側前頭皮質に相当する部位であり、その調節機能の障害がCSTC回路の直接回路における前頭眼窩皮質や帯状回の過活動を引き起こし、強迫観念の重症度に関連している可能性が考えられた。さらに構造方程式の解析では、うつ尺度、自閉症尺度、強迫症状尺度が相互に関連していることが示唆され、強迫症状以外の臨床症状が強迫症状に直接影響を及ぼす一方で、強迫観念と相関のみられる左背外側前頭前皮質にも間接的に影響を及ぼしている可能性が示唆された。すなわち、うつ病やASDなどのcomorbidityがOCDの脳内メカニズムに直接的・間接的影響を及ぼす可能性を明らかとしたが、この研究成果は、Psychiatry Research Neuroimagingに報告した。現在はこの研究の応用として、DSM-5のチック関連の有無による実行機能やNIRSの相違について研究を継続している。

一方、10年間の予後調査では、生存分析により、寛解に至るものの割合は、経時的に増加し、約56%では、この間に最低一年以上の寛解状態を経験していた。10年時の時点での寛解者の割合は48%で、部分的寛解者が37%、反応不良群が15%であった。また10年予後に影響する要因としては、初診時の全体的機能水準、巻き込みやためこみ症状の有無などが関与したが、2年時に入る前、1年時最終時の改善率が、最も予

後に関連する結果となった。この結果は、OCD の長期予後が、保険制度など社会文化的背景に関わらず同様であることを示しており、一方、巻き込みなど日本特有の家族システムが関与する可能性を支持するものであった。この結果は、Psychiatry and Clinical Neuroscience に受理されている。

その他、DUI が長期であるほど定型的治療に抵抗性あることや、ADHD 併存の影響、そして ADHD 症状と OCD 症状の治療的变化がパラレルである可能性、OCD と身体醜型障害との併存例の多様性などを、日本精神神経学会などで発表してきた。

これらの結果をふまえ、OCD の異種性の理解、あるいはこれに基づく治療反応予測、最適化には、発症後 DUI 期間あるいは慢性化における脳内メカニズムの変化、あるいは comorbidity といった背景にある精神病理の多様性など、個々のケースにおける縦断的、横断的特性に注意することが必要であることを提言した。

#### 5 . 主な発表論文等

( 研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線 )

[ 雑誌論文 ] ( 計 47 件 )

- 1) Nakajima A., Matsuura N, Mukai K, Yamanishi K, Yamada H, Maebayashi K, Hayashida K, Matsunaga H. A 10-year follow-up study of Japanese patients with obsessive-compulsive disorder. Psychiatry and Clinical Neuroscience (in press) (査読有) DOI:10.1111/pcn.12661
- 2) 松永寿人, 山西恭輔, 向井馨一郎 精神疾患発症・重症化の予防はどこまでできるのか～強迫性障害～. 精神科 32(4); 312-317, 2018.(査読なし)
- 3) 松永寿人. 強迫症(OCD)に対する薬物療法の意義と限界、そして最適化に必要なこと～OCD 患者の横断的・縦断的特性に関する多様性を中心に～. 精神神経学雑誌 120 (3): 186-194, 2018(査読あり)

- 4) Mukai K, Matsuura N, Nakajima A, Yanagisawa Y, Yoshida Y, Maebayashi K, Hayashida K, Matsunaga H. Evaluations of hemodynamic changes during neuropsychological test batteries using near-infrared spectroscopy in patients with obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Research; Neuroimaging 262 · January 2017 ( 査読有 ) DOI: 10.1016/j.psychres.2017.01.010
- 5) Brakoulias V, Starcevic V, Belloch A, Brown C, Ferrao YA, Fontenelle LF, Lochner C, Marazziti D, Matsunaga H, Miguel EC, Reddy YCJ, do Rosario MC, Shavitt RG, Shyam Sundar A, Stein D J, Torres A R, Viswasam K. Comorbidity, age of onset and suicidality in obsessive-compulsive disorder (OCD): An international collaboration. Comprehensive Psychiatry 76 · April 2017 ( 査読有 ) DOI: 10.1016/j.comppsy.2017.04.002
- 6) Kobayashi Y, Matsunaga H, Nakao T, Kudo Y, Sakakibara E, Kanie A, Nakayama N, Shinmei I, Horikoshi M. The Japanese version of the Family Accommodation Scale for Obsessive-Compulsive Disorder: Psychometric properties and clinical correlates. Journal of Obsessive-compulsive Related Disorders 15 (8), 2017. (査読有) DOI 10.1016/j.jocrd.2017.08.012
- 7) 松永寿人, 向井馨一郎, 中嶋章浩. 強迫症状やコモビディティ(comorbidity)の特徴と臨床的意義～symptom dimension を含めて～. 精神科治療学 32(3);301-307, 2017. (査読なし)
- 8) 松永寿人. 強迫症における抑うつとの相互作用と臨床的意義. ストレス科学 31(3); 226-236, 2017.(査読なし)
- 9) 松永寿人, 日下部新, 橋本彩, 宮内雅弘. 現在における強迫症の一般的治療と長期予後～再発の問題を含めて～精神科治療学 32(4); 433-439,2017(査読なし)

[ 学会発表 ] ( 計 50 件 )

- 1) Matsunaga H. Current topics & treatments of

obsessive-compulsive disorder in Japan, 第19回  
北方精神医学会総会, 煙台 2017/11/29(招待講  
演)

2) Matsunaga H. Cross-cultural aspects of  
obsessive-compulsive disorder (OCD)  
symptomatology. In; OCD; an international  
perspective on symptom variation, comorbidity,  
suicidality and pharmacotherapy. WPA XVII  
World Congress of Psychiatry Messe Berlin,  
2017/10/10 (招待講演)

3) 松永寿人. 強迫症および強迫スペクトラム  
の現在とこれから~その異種性を含めて~.  
強迫症の今日的病態理解と治療~その異種  
性を含めて~. 第39回日本生物学的精神医  
学会、第47回日本神経精神薬理学会、合同年  
会2017 SAPPORO. 札幌コンベンションセン  
ター、札幌. 2017/9/29(招待講演)

4) 松永寿人. 不安障害治療薬の現在とこれか  
ら 神経精神薬理学教育講座; 神経精神薬理  
の基礎と臨床の最新エビデンスの紹介, 第46  
回日本神経精神薬理学会, Seoul, 2016/7/2(招待  
講演)

5) 松永寿人. 強迫症の予後~再発と寛解を中  
心に~, 第112回日本精神神経学会学術総会,  
幕張, 2016/6/3 (招待講演)

〔図書〕(計 13 件)

1) 松永寿人. 身体症状症. 今日の治療指針  
2018. (福井次矢ら編) 医学書院, 東京.  
pp1027-1028. 2018 (総ページ数 2066)

2) 松永寿人, 山西恭輔、向井馨一郎. 強迫性障  
害概論~現在の強迫症に至るプロセスと強迫  
スペクトラムを中心に~別冊日本臨床. 精神  
医学症候群(第2版), 日本臨牀社東京,  
pp85-91;, 2017.

3) 松永寿人. 強迫スペクトラム障害の概念と  
意義、そして問題点. 精神医学の基盤 3. 精神  
医学におけるスペクトラムの思想 (村井俊哉、  
村松太郎編) 学樹書院、東京 pp148-162, 2016.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松永 寿人 (Matsunaga, Hisato)  
兵庫医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 20254394

(2) 研究分担者

( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

( )

研究者番号:

(4) 研究協力者

( )