

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月14日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19778

研究課題名(和文) うつ病を伴う強迫性障害に対する経頭蓋磁気刺激法の神経画像研究

研究課題名(英文) Neuroimaging research and transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder

研究代表者

中前 貴 (Nakamae, Takashi)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：50542891

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では強迫性障害(OCD)に対する反復経頭蓋磁気刺激法(rTMS)の有効性について文献的考察を行った。刺激部位の候補として、背外側前頭前皮質、眼窩前頭皮質、補足運動野が考えられたが、現時点ではどの刺激部位が最適かを結論付けることができず、さらなる知見の蓄積が必要と考えられた。また、OCD病態生理を解明するために、OCD群と健常群の拡散強調画像について、脳内の主要な白質線維を自動的に描出する解析手法を用いて比較したところ、OCD群における大鉗子と帯状束の異常が見出された。OCDの病態には皮質-線条体-視床回路以外の後頭葉や側頭葉領域も関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

強迫性障害(OCD)に対しては選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)による薬物療法ならびに、曝露反応妨害法による行動療法が有効であるが、これらの治療に反応しない者が一定数存在する。これらの治療抵抗例に対する新たな治療法として、反復経頭蓋磁気刺激法(rTMS)などのニューロモデュレーションが注目されている。本研究では、OCDに対するrTMSの最適な刺激部位を同定することはできなかったが、皮質-線条体-視床回路以外の脳領域もOCDの病態生理に関わっていることが示唆されたことから、新たな治療法につながる可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：A literature review was performed to examine the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD). The dorsolateral prefrontal cortex, the orbitofrontal cortex, and the supplemental motor cortex were thought to be promising candidates as target regions, but it was not possible to conclude which area is the best. In addition, a neuroimaging research was conducted to clarify the pathophysiology of OCD. The diffusion weighted images from patients with OCD and matched healthy controls were analyzed using automatic tractography algorithm. The abnormalities of the forceps major and the cingulate bundle was found in patients with OCD. The pathophysiology of OCD may include abnormalities of myelination status in not only the fronto-striato-thalamic circuit but also the posterior and temporal regions.

研究分野：医歯薬学・内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：強迫性障害 強迫症 経頭蓋磁気刺激

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

強迫性障害 (OCD) に対しては選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) による薬物療法ならびに、曝露反応妨害法による行動療法が有効であるが、これらの治療に反応しない者が一定数存在する。これらの治療抵抗例に対する新たな治療法として、反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) などのニューロモデュレーションが注目されていたが、最適な刺激部位については一定の見解が得られていなかった。

2. 研究の目的

(1) OCD に対するニューロモデュレーションについて文献的考察を行い、最適な刺激部位を検討することを目的とした。

(2) OCD の病態生理を解明するために、脳内の主要な白質経路の異常について網羅的に調べることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) OCD に対する脳深部刺激療法 (DBS)、電気けいれん療法 (ECT)、経頭蓋直流電気刺激法 (tDCS)、反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) についての先行研究を調べ、その有効性と有害事象についてまとめるとともに、最適な刺激部位について考察した。

(2) 25 名の無投薬 OCD 患者と 27 名の健常者 (HC) の脳 MRI 画像 (T1 強調画像・拡散強調画像) を、TRActs Constrained by UnderLying Anatomy (TRACULA) と呼ばれる脳内の主要な 18 の白質経路を自動的に描出する手法を用いて解析した。各白質経路の fractional anisotropy 値, radial diffusivity (RD) 値, axial diffusivity 値, mean diffusivity 値を計算した。OCD 患者群と健常群のデータを用いて、18 の白質経路それぞれにおけるスカラー量 4 種の中で、どの白質経路のどのスカラー量が、OCD 患者であるかを予測できるか統計解析を行った。

4. 研究成果

(1) DBS は重症難治性の OCD の約半数に対して有効であるが、侵襲性の高い治療法であり、有害事象として、手術に関連するもの、デバイスに関連するもの、刺激に関連するものが多数存在する。刺激部位としては、内包前脚、腹側線条体、側坐核、視床下核が候補として考えられるが、どの部位が最適かについては一定の見解が得られていない。ECT は OCD の約 60% に対して何らかのよい反応をもたらすが、これまでに無作為割付比較試験が行われていない。tDCS は侵襲性の低いニューロモデュレーションであり、OCD に対して補足運動野の陰極刺激が有効である可能性が示唆されているが、こちらも無作為割付比較試験が少なく、十分なエビデンスが蓄積されていない。OCD に対する rTMS の研究は数多く行われており、それらの結果をまとめたメタアナリシスによると、全体の効果量は Hedge's $g=0.71$ (95% 信頼区間 0.55~0.87; $p<0.001$) であり、rTMS は OCD に対して有効であることが示されている (Zhou et al., 2017)。ただし、刺激部位については、背外側前頭前皮質、眼窩前頭皮質、補足運動野が候補になるが、どの部位が最適かについては、まだ結論付けることができなかった。これらの知見について、学会で発表するとともに、総説としてまとめて報告した。

(2) Forceps major (FMaj) での RD 値増加、および右 cingulum angular bundle (CAB) での RD 値減少が OCD であることを予測すると考えられた。FMaj の RD 値は、OCD 群では $0.5756 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, HC 群では $0.5382 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であった (図 1)。右 CAB の RD 値は、OCD 群では $0.7557 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, HC 群では $0.7838 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であった (図 2)。

本研究の結果から、OCD 患者では FMaj での脱髄または髄鞘発育不全や右 CAB での白質の強い結合が起こっている可能性が考えられた。FMaj は左右の後頭葉を結ぶ白質経路で、後頭葉は視空間認知に寄与しているとされ、OCD 患者で視空間機能障害が起こるといった報告があり、FMaj の脱髄または髄鞘発育不全と関連している可能性が考えられた。CAB は帯状束のうち脳梁の下側で大脳辺縁系の一部である海馬傍回に向かって投射しており、OCD 患者では嫌悪刺激下にあるときに同部位の活動性が増しており、この部位との関連が示唆された。また、帯状束切截術は OCD に有効な治療であり、OCD 患者での CAB での白質結合の強さを裏付けるものと考えられた。従来から OCD の病態生理には皮質-線条体-視床回路が深く関わっていると考えられているが、本研究では、これらの回路に属さない FMaj と CAB における白質経路の異常が示され、OCD の病態生理には広範囲の脳領域が関連することが示唆された。これらの知見について、海外雑誌 (オープンジャーナル) にて報告した。

図 1

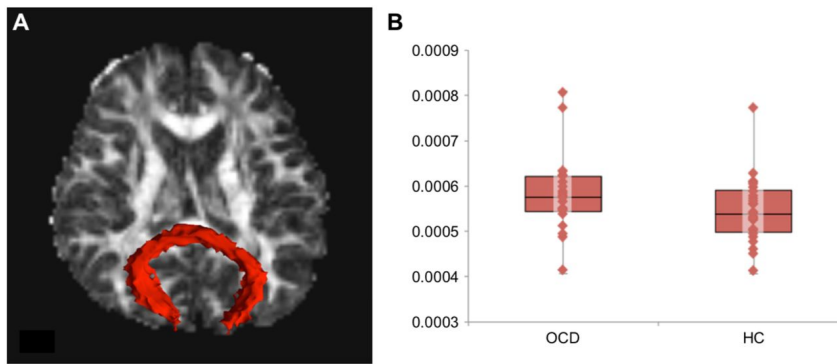
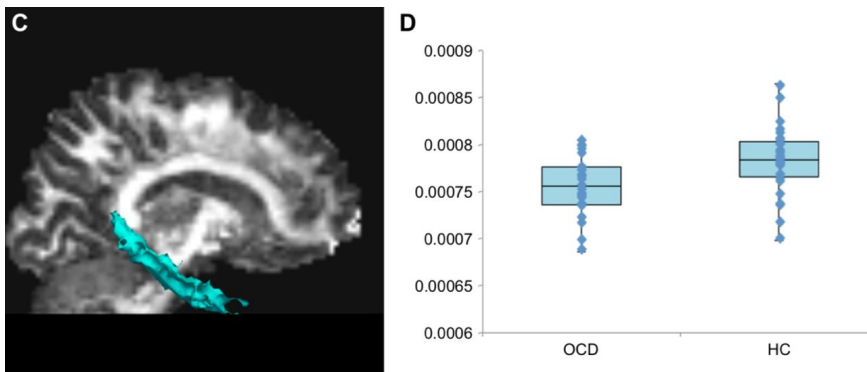


図 2



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

松本佳大, 中前 貴. 【ニューロモデュレーション治療の可能性】強迫症(強迫性障害)に対する rTMS の有用性. 精神科 34(6):600-604, 2019. 査読無し

<http://www.kahyo.com/category/A1-SESN>

Watanabe A, Nakamae T, Sakai Y, Nishida S, Abe Y, Yamada K, Yokota I, Narumoto J. The Detection of White Matter Alterations in Obsessive-Compulsive Disorder Revealed by TRActs Constrained by UnderLying Anatomy (TRACULA). Neuropsychiatr Dis Treat, 14:1635-1643, 2018. 査読有り

doi: <https://doi.org/10.2147/NDT.S164058>

中前 貴, 松岡照之. 【精神科の疾患と認知症との関連 Update】強迫症および関連症群と認知症. 老年精神医学雑誌 29(1):41-46, 2018. 査読無し

<http://www.rounen.org/>

中前 貴. 強迫症に対するニューロモデュレーション. 不安症研究 9(1):50-56, 2017. 査読有り

https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jsad/9/1/_contents/-char/ja

中前 貴. 【強迫症の理解と治療の新たな展開】強迫症に対する脳深部刺激療法 (DBS)・脳神経外科治療の可能性. 精神科治療学 32(4):533-539, 2017. 査読無し

<http://www.seiwa-pb.co.jp/search/bo01/bo0102/bn/32/04index.html>

【強迫症の理解と治療の新たな展開】強迫性 (compulsivity) の拡がり と連続性-脳内機序との関連から-. 精神科治療学 32(3):365-370, 2017. 査読無し

<http://www.seiwa-pb.co.jp/search/bo01/bo0102/bn/32/03index.html>

〔学会発表〕(計 8 件)

中前 貴. 脳深部刺激療法 (DBS) -安全面、倫理面の課題-. 第 31 回日本総合病院精神医学会総会. 2018 年 12 月 1 日; 東京.

Nakamae T. Neuromodulation for obsessive-compulsive disorder. 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学学会大会 合同年会. 2018年9月8日; 神戸.

中前 貴. 脳深部刺激療法の安全面、倫理面における課題. 第114回日本精神神経学会学術総会. 2018年6月21日; 神戸.

中前 貴. 強迫性障害治療における外科手術への期待. 第57回日本定位・機能神経外科学会. 2018年1月19日; 奈良.

中前 貴. 強迫症治療の現在とこれから. 第39回日本生物学的精神医学会. 2017年9月29日; 札幌.

中前 貴. 治療抵抗性精神疾患に対する脳深部刺激療法 (DBS) について. 第113回日本精神神経学会学術総会. 2017年6月23日; 名古屋.

中前 貴. 強迫症に対する反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) の可能性. 第9回日本不安症学会学術大会. 2017年3月10日; 福岡.

渡辺杏里, 中前 貴, 酒井雄希, 西田誠司, 阿部能成, 成本 迅, 山田 恵. 強迫性障害患者における帯状束脳梁上部の構造学的異常. 第38回日本生物学的精神医学会. 2016年9月9日; 福岡.

6. 研究組織

(1) 研究協力者

研究協力者氏名: 阿部能成、渡辺杏里

ローマ字氏名: ABE Yoshinari, WATANABE Anri