

機関番号：35303

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～2010

課題番号：20591424

研究課題名 (和文) 機能的 MRI を用いた強迫性障害の脳機能研究：治療効果と脳機能変化の検討

研究課題名 (英文) CHANGE OF BRAIN FUNCTION ALONG WITH TREATMENT EFFECT IN PATIENTS WITH OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER ; AN FUNCTIONAL MRI STUDY

研究代表者

中川 彰子 (NAKAGAWA AKIKO)

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70253424

研究成果の概要 (和文)：

治療法による症状の改善が強迫性障害の認知機能と脳機能にもたらす変化を治療効果との関連を含めて比較検討した。治療群別、治療有効群とプラセボ群との比較で治療前後の脳機能画像の変化を検討した。治療群別では行動療法群のみで脳の各部位に変化がみられ、比較では、薬物療法で背外側前頭前皮質(DLPFC)のみで治療前後で変化がみられたのに比し、行動療法群では DLPFC を含む様々な部位で脳機能の変化がみられた。

研究成果の概要 (英文)：

We investigated the differences of brain change among OCD patients treated with BT, fluvoxamine (FLV), and control treatment using Stroop test assessing inhibition processes that might be related with OCD symptoms. As the result, only the right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) was detected in analysis comparing the FLV group to the control group. The region (not right, but left), as well as other several ones in temporal and parietal area, showed significantly different change in analysis between the BT group and the control group, too. The DLPFC has been suggested as one of the regions related to the pathophysiology of OCD, especially in planning aspects of executive function.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：

強迫性障害, 機能的MRI, 脳機能,
治療効果, SSRI, 行動療法

1. 研究開始当初の背景

強迫性障害は慢性化しやすく日常生活を障害する難治な疾患であり、生涯有病率が

2-3%と精神科疾患の中では頻度が高く、その病態解明のための研究が急がれる。近年、強迫性障害に対する生物学的研究は一定の成

果をあげてきているが、それらを統合して病態生理を明確に説明できる段階には未だ到達していない。これまでの脳機能画像研究および神経心理学的研究により、前頭葉一皮質下のいわゆる OCD 回路といわれる部位の脳機能異常と認知機能の異常が症状と関連することが示唆されている。ただし、これまでの研究は機能的脳画像撮影と神経心理検査を別々に行い健常者と比較するものが多く、また、指摘された異常が治療による症状の改善に伴いどのように変化するかについての研究は少ない。さらに、これまでの研究では薬物療法を用いたものがほとんどで、薬物の影響を除外でき、また薬物よりも改善率の高い行動療法を用いた研究はほとんどみられない。我々は本疾患に対して神経心理課題を行いながら撮像する機能的 MRI(functional MRI:fMRI)を用いた認知機能研究を実施し、健常者との比較、さらに行動療法および薬物療法を用いた治療前後での複数の神経心理検査、fMRI 賦活試験の変化を検討し、新しい知見を得てきていた。ただ、治療前後の研究は対象者患者数が比較的少数であったため、行動療法、薬物療法それぞれにおける脳機能の変化の画像解析は行えなかった。薬物療法、行動療法がどのように本疾患患者の脳機能を変化させるのかを示唆する報告はあるが、対象数が少なく、確定的なものではない。行動療法、薬物療法での変化の差異が明らかになれば、また、治療効果と脳機能の変化部位の関係が明らかになれば、本疾患の病態生理の解明がより深まると思われる。

2. 研究の目的

今回の研究の目的は、行動療法、薬物療法それぞれの治療法による症状の改善が強迫性障害の認知機能と脳機能にもたらす変化を治療効果との関連を含めて比較検討することにより、本疾患の認知障害のパターンとそれに関連する機能的脳部位を明らかにすることである。

3. 研究の方法

対象は、18歳から60歳の外来患者で、構造化面接によって強迫性障害と診断され、他の精神疾患、知的障害を合併しない、強迫症状が中等度以上のものである。対象患者を12週間の薬物療法、行動療法、プラセボ治療に無作為に割り付け、治療前後に臨床評価(Y-BOCS, CGI-I等)、数種の神経心理検査(WAIS-R, WMS-R, WSCT, Stroop, ROCFT等)、Stroop課題等の賦活課題を用いた fMRI 撮影を試行し、治療前後における臨床症状、認知機能、脳機能画像上の変化とその関連を検討することとした。(図1)

- (1) 平成20年度はRCT前後の撮像ができた対象者について、各治療群で治療前後の臨床症状、認知機能、脳機能画像上の変化を解析した。
- (2) 平成21年、22年はそれぞれ異なる解析方法を用いて、Stroop課題下の画像で、薬物療法の治療反応群および行動療法群の各治療前後とプラセボ群の治療前後とを解析・比較した。

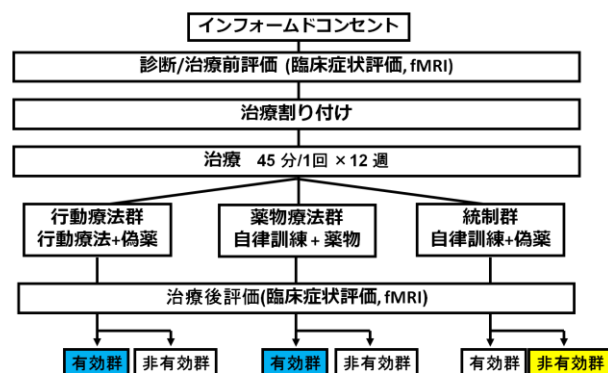


図1 研究計画

4. 研究成果

- (1) 平成20年度の研究ではRCT前後の撮像ができたものが解析当時までで薬物療法群9人、行動療法群11人、プラセボ群7人で、YBOCSの総得点がそれぞれ30.9%、59.0%、11.0%改善した。また、Stroop課題施行時の治療前後のfMRI画像についてSPM2を用いて解析したところ、薬物療法群、プラセボ群では治療前後で有意な変化を示した脳部位は認められなかったが、行動療法群では治療後に左紡錘状回、左中前頭回の賦活が有意に減少し、両側小脳後葉、右上後頭回、左上頭頂小葉等の賦活が有意に増加していた。
- (2) 平成21年はSPM2、22年はSPM8を用いて、プラセボ群(7人)と比較して薬物治療有効群(計14人 治療有効群5人)、行動療法群(11人)の治療前後の変化に有意差があった部位を解析した。(表1)双方の解析で、両治療群で右DLPFCの変化に有意差が見られた。薬物治療有効群ではその部位のみで有意差があった(図2)のに対し、行動療法群では、側頭、頭頂部位を中心に複数の部位で有意差を認めた(図3)。

表 1 各治療群の特性と臨床評価尺度

	行動療法群※ (N=11)		統制群※ (N=7)	
年齢(年)	32.4±10.6		34.7±7.3	
性別(男/女)	4/7		3/4	
発症年齢(年)	22±9.3		14.4±7.4	
罹病期間(年)	10.7±7.0		20.4±9.4	
	治療前	治療後 p [§]	治療前	治療後 p [§]
YBOCS	29.7±3.0	12.4±4.9 **	30.7±3.4	27.3±4.2 **
GAF	45.9±3.8	60.9±7.0 **	45±4.1	46.4±5.6
HD	9.3±4.6	7.7±5.8	5.9±4.8	5.0±3.4
CGI-I 治療後	5.4±0.5		3.3±0.5 **	

表 1 続き

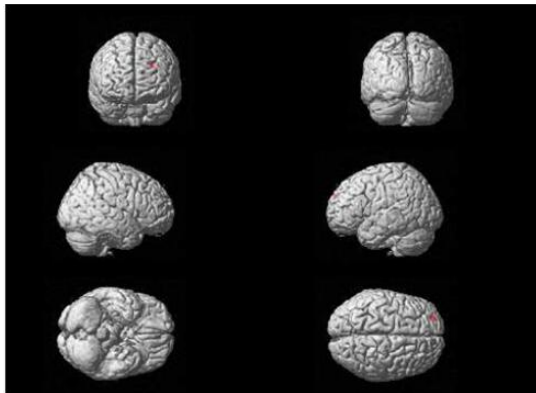
	薬物療法群 有効群¶ (N=5)		薬物療法 無効群 (N=9)	
年齢(年)	32.2±11.1		31.9±6.9	
性別(男/女)	3/2		3/6	
発症年齢(年)	27.6±12.6		19.8±9.6	
罹病期間(年)	4.5±2.3		12.3±9.4	
	治療前	治療後 p [§]	治療前	治療後 p [§]
YBOCS	26.8±1.8	11.8±5.9 **	30.2±3.4	26±4.6 **
GAF	47±5.7	58±4.5 **	42.8±5.1	46.7±7.1 **
HD	9.6±4.5	2.4±1.3 **	10.1±4.3	5.8±3.1 **
CGI-I 治療後	5.2±0.4		3.4±0.7	

※：行動療法群は全員治療有効群
統制群は全員治療無効群

¶：治療反応群；YBOCSが35%以上減少、
かつ、CGI-I scoreが5以上

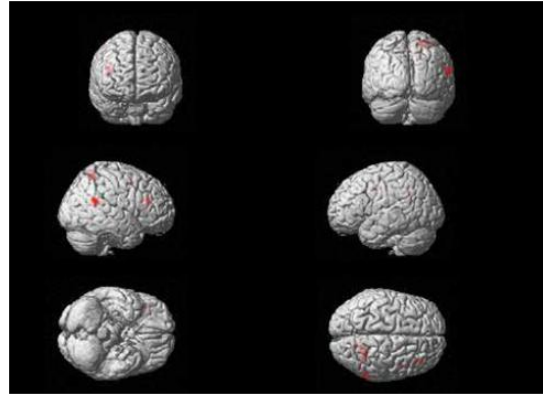
§：対応のあるt検定，**p<0.05

図 2 統制群と比較して薬物療法有効群で
治療前後の変化に差があった部位



部位	ブロードマン 脳地図	Coordinates			Z score
		X	y	z	
左 背外側 前頭前皮質	9	-26	56	32	3.76

図 3 統制群と比較して行動療法群で
治療前後の変化に差があった部位



部位	ブロードマン 脳地図	Coordinates			Z score
		X	y	z	
右 縁上回	40	64	-48	22	4.38
右 背外側 前頭前皮質	46	40	30	24	4.37
左 中前頭回	6	-22	-6	42	4.17
右 被殻		18	6	-2	4.01
右 上頭頂小葉	7	18	-58	62	3.87

(3) (1)より、これまで指摘されているいわゆるOCDループのみならず、小脳を含む後方脳と本疾患の病態生理との連関を示唆するものと思われ、(2)より、行動療法は薬物療法に比してより広範な脳部位を変化させうると考えられるが、薬物療法群では改善群が少なく、また、いずれも対象者が少ないため、症例数を増やして再度検討する必要があると考えられる。

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 8 件)

① Sanematsu,H., Nakao,T., Yoshiura,T., Nabeyama,M., Togao,O., Tomita,M., Masuda,Y., Yoshioka,K., Nakatani,E., Nakagawa,A. and Kanba,S., Predictors of treatment response to fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: An fMRI study. J. Psychiatr. Res., 査読有, 44, 2010, 193-200.

② Togao,O., Yoshiura,T., Nakao,T., Nabeyama,M., Sanematsu,H., Nakagawa,A., Noguchi,T., Hiwatashi,A., Yamashita,K., Nagao,E. and Kanba,S., Regional gray and white

matter volume abnormalities in obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res.*, 査読有, 184, 2010, 29-37.

③ Nakao,T., Nakagawa,A., Yoshiura,T., Nakatani,E., Nabeyama,M., Sanematsu,H., Togao,O., Yoshioka,K., Tomita,M., Kuroki,T. and Kanba,S. Duration effect of obsessive-compulsive disorder on cognitive function: a functional MRI study, *Depress Anxiety*, 26, 査読有, 2009, 814-823.

④ Nakao,T., Nakagawa,A., Nakatani,E., Nabeyama,M., Sanematsu,H., Yoshiura,T., Togao,O., Tomita, M., Masuda,Y., Yoshioka,K., Kuroki,T. and Kanba,S. Working memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological and functional MRI study. *J. Psychiatr. Res.* ,43, 査読有, 2009, 784-791.

⑤ 中川彰子 広汎性発達障害と強迫性障害. *精神療法* 35(5), 査読無, 2009, 392-395.

⑥ Nakatani,E., Nakagawa,A. Outcome of additional behaviour therapy including treatment discontinuation for fluvoxamine non-responders with obsessive-compulsive disorder. *Psychother. Psychosom*, 査読有, 77, 2008, 393-394.

⑦ Nabeyama,M., Nakagawa,A., Yoshiura,T., Nakao,T., Nakatani,E., Togao,O., Yoshizato,C., Yoshioka,K., Tomita,M. and Kanba,S. ,functional MRI study of brain-activation alterations in patients with obsessive-compulsive disorder after symptom improvement, *Psychiatry res .Neuroimaging*, 査読有, 163, 2009, 236-247.

⑧ 鍋山麻衣子, 中川彰子、fMRI でみる強迫性障害の脳機能、*臨床精神医学*, 査読無, 37, 2008, 779- 785.

[学会発表] (計 7 件)

① Nakagawa,A., Yoshioka,K., Nakao,T., Yamashita,Y. and Sanematsu,H. Symptom Structure in Japanese Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. 40th EABCT , September, 2010, Milan, Italy.

② Isomura,K., Nakao,T., Sanematsu,H., Yoshiura,T., Yoshioka,K., Tomita,M., Masuda,Y. and Nakagawa, A. The effect of behaviour therapy on brain function in patients with Obsessive Compulsive Disorder - A comparison study using fMRI - 40th EABCT, September, 2010, Milan, Italy.

③ Nakao,T., Nakagawa,A., Nabeyama,M., Sanematsu,H., Yoshiura,T., Tomita,M., Masuda,Y. and Kanba,S., Working memory dysfunction in obsessive- compulsive disorder: A neuropsychological and functional MRI study, 9th World Congress of Biological Psychiatry, June,2009, Paris, France.

④ Nakagawa,A., Nakao,T., Nakatani,E., Tomita,M. and Yoshioka,K., Treatment effect of behaviour therapy in obsessive-compulsive disorder. A one year follow-up study. 39th EABCT, September, 2009, Dubrovnik, Croatia.

⑤ Isomura,K., Nakao,T., Sanematsu,H., Masuda,Y. and Nakagawa, A., The effect of behaviour therapy on brain function in patients with Obsessive Compulsive Disorder -A comparison study using fMRI. 39th EABCT, September, 2009, Dubrovnik, Croatia.

⑥ Nakagawa,A., Isomura,K., Nakatani,E., Nabeyama,M., Nakao,T., Sanematsu,H. and Yoshiura,T. Predictors of Response to Behaviour Therapy and Fluvoxamine in Obsessive Compulsive Disorder – A firm symptom provocation Study-. The 36th BABCP ,July, 2008,Edinburgh, United Kingdom.

⑦ Nakagawa,A., Isomura,K., Nakatani,E.,
Nakao,T., Yoshioka,K., Tomita,M. and Masuda,Y.
Stability of Personality Traits Over Time in
OCD(Obsessive Compulsive Disorder). 38th
EABCT, September, 2008,Helsinki, Finland.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中川 彰子 (NAKAGAWA AKIKO)
川崎医科大学・医学部・教授
研究者番号：70253424

(2) 研究分担者

吉浦 敬 (YOSHIURA TAKASHI)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：40322747

中尾 智博 (NAKAO TOMOHIRO)
九州大学・医学研究院・助教
研究者番号：50423554

実松 寛晋 (SANEMATSU HIROKUNI)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：30588116

(3) 連携研究者

神庭 重信 (KANBA SHIGENOBU)
九州大学・医学系研究科・教授
研究者番号：50195187