様式Ｃ－１９

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成２５年６月１０日現在

機関番号：２７１０４
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：２０１０～２０１２
課題番号：２２５９１２８９
研究課題名（和文）：強迫性障害の前向き長期予後研究
研究課題名（英文）：Long-term prospective follow-up study of patients with obsessive-compulsive disorder

研究代表者
吉岡　和子（YOSHIOKA KAZUKO）
福岡県立大学・人間社会学部・准教授
研究者番号：３０４４８８１５

研究成果の概要（和文）：2001 年 4 月から 2007 年 3 月までに九州大学病院精神科を受診し、統制的な治療を受けた強迫性障害患者 46 名のうち 19 名（41%）に連絡がとれ、そのうち 17 名（37%）の来院調査を実施した（治療後平均 79.7 ヶ月(SD=17.6)）。強迫性障害の診断基準を満たした者は、17 名中 7 名(41%)で、17 名の Y-BOCS の平均は 14.8（SD=7.5）、GAF の平均は 71.2（SD=8.8）であり、治療効果は維持されていた。過剰責任症状、高い発症年齢、低い開始時 YBOCS が良好な予後を予測する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Of 46 patients with OCD who took part in the previous control study carried out from April 2001 to March 2007, 17 patients (37%) participated in this follow-up study. Average follow-up period was 79.7±17.9 months. Seven of 17 participants (41%) met the DSM-Ⅳ criteria for OCD. The mean total Y-BOCS score was 14.8±7.5 and the mean GAF score was 71.2±8.8. These results demonstrate that the clinical benefits were maintained. Older age at onset, lower pretreatment Y-BOCS score , presence of over responsibility obsessions were identified as positive predictors in this study.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
２０１０年度	1,100,000	330,000	1,430,000
２０１１年度	800,000	240,000	1,040,000
２０１２年度	800,000	240,000	1,040,000
総　計	2,700,000	810,000	3,510,000

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：社会精神医学　強迫性障害　長期予後　神経心理学　行動療法　symptom dimension　SSRI

１．研究開始当初の背景

合理的な治療法選択基準を確立するためにも、強迫性障害の長期予後研究は必要であるが、薬物療法や行動療法による統制治療後の強迫性障害患者の長期予後についての研究は少なく、本邦では統制治療後の前向き長期予後研究の報告はみられていない。

また、近年の強迫性障害研究において、ひとりの患者について臨床症状を要素的に分類して検討する multi-dimensional model が提唱されている（Mataix-Cols,2004）。これまでに汚染－洗浄、攻撃－確認、など 3～6 因子が同定されているが、本邦では Matsunaga ら（Matsunaga,2008）以外ほとんど symptom dimension についての研究は行われておらず、統一した見解は得られていない。異種性と予後との関係を検討する上で、symptom dimension の作成は不可欠であり、本邦にお

ける symptom dimension の作成が求められている。

我々は randomized controlled trial（RCT）により、強迫性障害患者を行動療法群、フルボキサミン群、統制群に割り付け、その結果を検討し、行動療法とフルボキサミンが統制治療より有意に効果が高いことを報告した（Nakatani, 2005）。日本の強迫性障害患者を対象に symptom dimension を作成し、統制治療を行った強迫性障害患者の経過を追うことにより、長期予後についての知見を得ることは、より合理的な強迫性障害の治療法選択基準を確立するためにも重要であると考えられる。

２．研究の目的

強迫性障害患者を対象に、本邦での symptom dimension を作成する。作成した dimension を用いながら、統制的な治療を行った強迫性障害患者を対象に、治療後の経過を追い、強迫性障害の長期予後を調べる。本研究の目的は、高次認知機能、症状亜型（洗浄、確認など）、治療法、発症年齢、罹病期間、その他の背景因子などと、長期予後との関連を明らかにすることにより、強迫性障害の治療指針を確立することである。

３．研究の方法

（1）九州大学病院精神科及び川崎医科大学病院精神科を受診した強迫性障害患者を対象として、YBOCS（Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale）症状リストを基に、symptom dimension を作成する。

（2）2001 年 4 月から 2007 年 3 月までに九州大学病院精神科を受診し、統制的な治療を受けた強迫性障害患者 46 名に連絡をとり、来院していただき直接面接を行い、インフォームドコンセントを得たうえで、治療後経過の聞き取り、各種臨床評価、神経心理評価を行う。ついで強迫性障害の疾患内における早発・遅発、治療反応性、symptom dimension、高次認知機能、などの亜型分類に基づき、各群間で長期予後の比較解析を実施する。

４．研究成果

1）九州大学病院と川崎医科大学病院精神科を受診した強迫性障害患者 99 名の Y-BOCS 症状評価リストをもとに、強迫観念（攻撃的、汚染、性的、保存と節約、宗教的、対称性や正確性、身体）と強迫行為（掃除と洗浄、確認、繰返しの儀式行為、ものを数える行為、整理整頓、溜めこみ）の種類ごとに症状の重みづけを行い、因子分析を行った。その結果、溜め込み、汚染／洗浄、対称性／繰返し／整理整頓、攻撃的／確認、性的／宗教的の 5 因子が抽出された。

2）対象者 46 名のうち 19 名（41%）に連絡がとれ、そのうち 17 名（37%）の来院調査を実施した（治療後平均 79.7 ヶ月(SD=17.6)）。SCID（Structured Clinical Interview for DSM-IV）にて強迫性障害の診断基準を満たした者は、17 名中 7 名(41%)であった。調査時に医療機関に通院していた者は 8 名、薬物療法を受けていた者は 7 名、行動療法を受けていた者は 2 名であった。

（1）症状評価

17 名の Y-BOCS の平均は 14.8（SD=7.5）、GAF（Global Assessment of Function）の平均は 71.2（SD=8.8）であった。

①YBOCS 改善率及び GAFscore に悪化はなく、治療効果は維持されていた。

②YBOCS 症状 Checklist 内 2 項目「不注意から人に危害を加えるのではないか」「何か恐ろしい出来事が自分の責任ではないか」の症状がある者は、調査時 YBOCS が低く GAFscore が保たれていた。

③若年（17 歳以下）発症の者は後期（18 歳以上）発症の者に比べ、調査時 GAFscore が悪かった。

④治療抵抗群（YBOCS 改善率 35％未満：n=5）では治療有効群（YBOCS 改善率 35％以上：n=12）に比べ、治療前 YBOCS が高く調査時 GAFscore が悪かった。

以上の結果から、先行研究と同様、過剰責任症状・高い発症年齢・低い開始時 YBOCS が良好な予後を予測する可能性が示唆された。

（2）神経心理機能

Wechsler Memory Scale- Revised（WMS-R：視覚的記憶、言語的記憶を評価する検査）、Wisconsin Card Sorting Test（WCST：主に遂行能力を評価する検査）、Stroop test（主に選択的注意機能を評価する検査）を実施し、強迫性障害患者における、遂行機能、空間認知機能などの高次認知機能について検討した。

治療前と追跡時の比較で有意差を認めた検査は、Stroop test と WCST であり、両者とも追跡時の結果の方が良好であった。次に治療前、追跡時のそれぞれで若年発症群（17 歳以下発症、8 名）と後期発症群（18 歳以上発症、9 名）の比較を行った。治療前は WMS-R の言語性記憶、一般記憶で若年発症群の方が、有意に結果が良かった。追跡時は WMS-R の一般記憶で若年発症群の方が、有意に結果が良かった。群間（発症年齢）と時期（治療前後）をあわせて 2 要因分散分析もおこなったが、交互作用は有意でなく、群間による差は認めなかった。

また、治療前と追跡時の検査結果について、cleaning（あり 8 名、なし 9 名）、forbidden thoughts（あり 13 名、なし 4 名）、symmetry（あり 5 名、なし 12 名）の症状因子につい

て、症状あり群となし群の比較をおこなった。有意差は cleaning のみに認められ、治療前は症状の有無で差は認めなかったが、追跡時は症状がある群で WMS-R の注意・集中の結果が有意に悪かった。

治療前の Y-BOCS の平均は 28.5 点、追跡時の平均は 13.7 点であり、症状改善にともない、遂行機能や選択的注意機能といった高次脳機能も改善される可能性が示唆された。発症年齢は治療による神経心理機能の変化に影響を与えていなかった。

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 15 件）

①Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K : Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder: Exploring Task-Specific, Stimulant Medication, and Age Effects. JAMA Psychiatry. 査読有、70(2)、2013、185-198

②Murayama K, Nakao T, Sanematsu H, Okada K, Yoshiura T, Tomita M, Masuda Y, Isomura K, Nakagawa A, Kanba S : Differential neural network of checking versus washing symptoms in obsessive-compulsive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 査読有、40、2013、160-166

③Mataix-Cols D, Fernandez de la Cruz L, Nakao T and Pertusa A : Testing the validity and acceptability of the diagnostic criteria for Hoarding Disorder: a DSM-5 survey. Psychol Med. 査読有、41、2011、2475-2484

④Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D : Gray Matter Volume Abnormalities in ADHD: Voxel-Based Meta-Analysis Exploring the Effects of Age and Stimulant Medication. Am J Psychiatry. 査読有、168、2011、1154-1163

⑤Nakao T, Sanematsu H, Yoshiura T, Togao O, Murayama K, Tomita M, Masuda Y, Kanba S : fMRI of patients with social anxiety disorder during a social situation task. Neurosci Res. 査読有、69、2011、67–72

⑥Yutaka Ono, Toshi A Furukawa,Eiji Shimizu, Yasumasa Okamoto, Akiko Nakagawa, Daisuke Fujisawa , Atsuo Nakagawa, Tomoko Ishii, Satomi Nakajima : Current status of research on cognitive therapy/cognitive behavior therapy in Japan. Psychiatry and Clinical Neuroscience. 査読有、65、2011、121-129

⑦Sanematsu H, Nakao T, Yoshiura T, Nabeyama M, Togao O, Tomita M, Masuda Y, Nakatani E, Nakagawa A, Kanba S : Predictors of treatment response to fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: An fMRI study. Journal of Psychiatric Research. 査読有、44、2010、193-200

⑧Togao O, Yoshiura T, Nakao T, Nabeyama M, Sanematsu H, Nakagawa A, Noguchi T, Hiwatashi A, Yamashita K, Nagao E, Honda H : Regional gray and white matter volume abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. Psychiatry Res Neuroimaging. 査読有、184、2010、29-37

〔学会発表〕（計 22 件）

①岡田佳代，中尾智博，實松寛晋、村山桂太郎，本田慎一，富田真弓、五位塚和也，神庭重信：Correlation between regional gray matter volume and symptomatic dimension in OCD. 第 34 回日本生物学的精神医学会、2012.9.28-30、神戸

②岡田佳代，中尾智博，實松寛晋、村山桂太郎，本田慎一，富田真弓、五位塚和也，平井奈未子，神庭重信：当院の強迫性障害専門外来における、新規患者の実態調査 第 65 回九州精神神経学会、2012.10.25-26、別府

③Murayama K, Nakao T, Sanenatsu H, Okada K, Yoshiura T, Tomita M, Matsuda Y, Isomura K, Nakagawa A, Kanba S: Neural correlation between brain activities and clinical improvement in patients with checking symptom and patients with washing symptom in obsessive-compulsive disorder: an fMRI symptom provocation study. European Association for Behavioural and Cognitive Therapies.2012.8.29-9.1, Geneva, Switzerland

④Murayama K, Nakao T, Sanenatsu H, Okada K, Yoshiura T, Tomita M, Matsuda Y, Kayoko Isomura K, Nakagawa A, Kanba S: Differential neural correlates in obsessive-compulsive disorder patients with checking vs. those with washing symptoms: an fMRI symptom provocation study. World Psychiatric Association International Congress, 2012.10.17-21, Prague, Czech Republic.

⑤實松寛晋：強迫性障害の病態モデルと治療選択 第35回日本精神病理･精神療法学会、2012.10.6、福岡

⑥中尾智博：OCD の行動療法と薬物療法−機能的脳画像による治療効果の検証− 第33回日本生物学的精神医学会シンポジウム、2011.

5.21、東京
⑦富田真弓・河本緑・吉岡和子：強迫性障害の視覚認知機能の検討と治療前後比較－Rey-Osterrieth Complex Figure Test を用いて－　日本心理臨床学会第 30 回秋季大会、2011.9.3、福岡
⑧Nakagawa Akiko, Yoshioka Kazuko, Nakao Tomohiro, Yamashita Yoko, Sanematsu Hirokuni, Isomura Kayoko, Tomita Mayumi, Kanba Shigenobu, Aoki Shozo : Symptom Structure in Japanese Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. 40th EABCT (European Association for Behavioural Cognitive Therapies) Congress. 2010.10.7-10,Milan Italy
⑨Isomura K, Nakao T, Sanematsu H, Yoshiura T, Yoshioka K, Tomita M, Masuda Y, Nakagawa A : The effect of behaviour therapy on brain function in patients with Obsessive Compulsive Disorder - A comparison study using fMRI. 40th EABCT (European Association for Behavioural Cognitive Therapies) Congress. 2010.10.7-10,Milan Italy
⑩Murayama K, Nakagawa A, Nakao T, Sanematsu H, Yoshiura T, Isomura K , Tomita M, Masuda Y, Okada K, Kanba S : Differential brain activation in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptom during symptom provocation. 40th EABCT (European Association for Behavioural Cognitive Therapies) Congress. 2010.10.7-10,Milan Italy
⑪岡田佳代，中尾智博，實松寛晋，村山桂太郎，吉浦敬，富田真弓，増田有亮，中川彰子，神庭重信：発症時期別にみた強迫性障害患者の神経心理機能及び脳機能画像、第 30 回日本精神科診断学会 2010.11.11-12、福岡

〔図書〕（計 8 件）
①中尾智博：hoarding（溜め込み）に関する近年の仮説と治療、岩崎学術出版社、強迫性障害のための身につける行動療法（飯倉康郎，芝田寿美男，中尾智博，中川彰子著）、2012、232 ページ（151-161）
②實松寛晋：強迫性障害、医学書院、今日の精神疾患治療指針（樋口輝彦,市川宏伸,神庭重信,朝田　隆,中込和幸編）、2012、1012 ページ（175-178）
③中尾智博：強迫性障害、弘文堂、現代精神医学事典（加藤　敏,神庭重信,中谷陽二,武田雅俊,鹿島晴雄,狩野力八郎,市川宏伸編）、2011、1400 ページ
④中川彰子：精神療法 2―行動療法、星和書店、エキスパートによる強迫性障害（OCD）治療ブック（上島国利,OCD 研究会編）、2010、252 ページ（85-94）

〔その他〕
ホームページ等
http://www.npsybt.jp/(九州大学病院精神科行動療法研究室)

６．研究組織
（1）研究代表者
吉岡　和子（YOSHIOKA KAZUKO）
福岡県立大学・人間社会学部・准教授
研究者番号：30448815

（2）研究分担者
實松　寛晋（SANEMATSU HIROKUNI）
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：30588116
（H22-24 年度）

中川　彰子（NAKAGAWA　AKIKO）
千葉大学・医学（系）研究科（研究院）・教授
研究者番号：70253424
（H22-24 年度）

中尾　智博（NAKAO TOMOHIRO）
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：50423554
（H23-24 年度）

髙橋　優（TAKAHASHI YU）
川崎医科大学・医学部・助教
研究者番号：40551049
（H22 年度）