

## 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 26 年 6 月 26 日現在

機関番号： 34519  
 研究種目： 基盤研究（C）  
 研究期間： 2010～2012  
 課題番号： 22591294  
 研究課題名（和文）強迫性障害の新規分類基準の生物学的妥当性、臨床的有用性に関する検討  
 研究課題名（英文）A research on the biological validity and clinical utility of novel  
 typological indicators of obsessive-compulsive disorder  
 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

## 研究成果の概要（和文）：

本科学研究費補助金を用いて、強迫性障害の新規分類基準の生物学的妥当性、臨床的有用性に関する検討を三年間にわたって行った。例えば、強迫性障害患者 86 例を、symptom dimension により分類し、治療法などを検討した。この中では、特に保存(hoarding)dimension が優勢な患者において、SSRI や CBT など、OCD の定型的治療に対する抵抗性を確認した。

さらには、symptom dimension の臨床的な有意性を高める為、各患者の最も優勢な dimension を分類基準として類型化し、その各群が如何に各 dimension の有する特性を反映し、治療法や反応性を含め差別化するかを検討した。その他、この間に、多くの論文や書籍の中で、最新の OCD に対する治療ガイドラインを提唱し、その標準化や普及に努めた。

## 研究成果の概要（英文）：

We have continued the clinical researches on the biological validity and clinical utility of novel typological indicators of obsessive-compulsive disorder (OCD). For instance, we comparatively examined the treatment strategies and outcomes dividing the 86 OCD patients according to symptom dimensions. As a result, OCD patients with hoarding dimension predominantly showed the treatment-resistance to typical treatments for OCD such as SSRI or cognitive-behavioral therapy (CBT). To further strengthen the clinical utility and acceptability of symptom dimension, moreover, we tried to utilize it as categorical manner rather than dimensional manner according to the most predominate symptom dimension in each OCD patient. During the 3 years, I also proposed the standardized treatment guidelines for OCD in many journals utilizing the available treatment options in Japan.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	700,000	210,000	910,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
2012 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	1,900,000	570,000	2,470,000

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：児童・思春期精神医学

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、各精神障害の診断カテゴリー内における多様性が注目されている。この中で強迫性障害 (Obsessive-Compulsive Disorder; 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。

(2) しかし従来の方法は、ある分類指標の有無を基準とする二分割法、すなわち類型 (categorical) 分類によるが、近年ある基準の数量化、すなわち計測軸を設定し、その量的評価による次元 (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)<sup>2,3)</sup> 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 が注目されている<sup>4)</sup>。これに関する欧米の研究では、3-6 因子構造が報告されており、汚染 / 洗浄 (contamination/washing & cleaning)、対称性/整理整頓 (symmetry & ordering)、保存 (hoarding) など、各研究で概ね一貫し、安定的に抽出されている因子がある。①汚染/洗浄 (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>5)</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。例えば全ての強迫症状が何れかの dimension の中で、安定的に説明されている状況ではない。更に強迫症状の出現や内容は、宗教や治安など、社会・文化的背景の影響を受けるとされる。本邦の OCD 患者で高率に認める強迫症状の内容は、汚染や洗浄、確認など、概ね欧米と同様であるが<sup>5)</sup>、強迫観念 - 行為関連様式、すなわち症状軸に相違を認める可能性は否定できない。

## 参考文献

- 1) 松永寿人、前林憲誠、切池信夫。強迫性障害 (Obsessive-Compulsive Disorder; OCD) の多様性と分類システムの検討 - その変遷と現況、そして問題点 - . 精神神

経学雑誌 110; 161-174, 2008.

- 2) Goodman, W., Price, L., Rasmussen, S. A. et al. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, I : development, use, and reliability. Arch Gen Psychiatry 46, 1006-1011, 1989.
- 3) Goodman, W., Price, L., Rasmussen, S. A. et al. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, II: validity. Archives of General Psychiatry 46, 1012-1016, 1989.
- 4) Mataix-Cols, D., Rosario-Campos, M. C., Leckman, J.F. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 162, 228-238, 2005.
- 5) Matsunaga H, Maebayashi K, Hayashida K et al. Symptom Structure in Japanese Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. Am J Psychiatry 165; 251-253, 2008.

## 2. 研究の目的

本研究では、symptom dimension の妥当性と、臨床的有用性の検証を目的とする。特に妥当性に関しては、病歴や家族歴、comorbidity などの患者背景や精神病理を中心に、各 dimension 間の相違や特異性を検討する。また OCD の定型的治療に対する反応性を前方視的に検討し、その特徴を明確化すると共に、それぞれの dimension が優勢な場合に有効で選択すべき合理的な治療法を提言したい。また symptom dimension の数量化を Dimensional Y-BOCS 邦訳版を用いて行い、この点数による診断的閾値設定の可能性に関して、パニック障害など他の不安障害や摂食障害患者を対照として検討する。symptom dimension は、今後の OCD 下位分類法の中核をなす可能性がある。このため、symptom dimension と OCD 診断カテゴリーとの関連性を明らかとしたい。

## 3. 研究の方法

H22 年はおもに、対象患者をエントリーし、症状評価により、優位な symptom dimension やその得点を決定した。そして家族歴や各種検査を施行、各 dimension 間の有意差、および各指標との相関性を確認しその妥当性を明らかにする。さらには、標準化した治療手順により治療を施行。H23-24 年にかけて、その反応性を評価し、各段階で反応性を評価し、不良な場合には次の段階に進め、最も適切な治療法を決定、各 dimension 間の特異性を検討するとともに、生物学的背景との関連性を決定する。

対象は、当科 OCD 外来を初診し、DSM-IV-TR の OCD の診断基準を満たす患者とする。まず

手順や内容を説明し署名による同意が得られた場合に、以下の様な評価を初診 2 週間以内に行う。

具体的手順は

- (1) 病歴聴取
- (2) Axis I 障害の lifetime comorbidity、及び人格障害の有無の評価
- (3) OCD に関して Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) を用い、症状分類を行い、重症度を評価する。
- (4) 標準化した治療の実施
- (5) 治療反応性の評価
- (6) 症状構造の同定
- (7) 各 dimension 得点と薬物反応性、及び CBT の有効性などとの関連性検討
- (8) 学会報告、ならびに英文誌への投稿

#### 4. 研究成果

本科学研究費補助金を用いて、強迫性障害の新規分類基準の生物学的妥当性、臨床的有用性に関する検討を三年間にわたって行った。また各サブタイプに特化した合理的治療法を提唱し、これを報告した。これらの実績は、当科研費の適切かつ有効利用を行えた成果と考える。

成果について具体的にあげれば、例えば、強迫性障害患者 86 例を、symptom dimension により分類し、治療法などを検討した。特に溜め込み (保存) (hoarding) dimension が優勢な患者において、罹病期間が長く、機能の全体的水準(GAFS)が低いこと、未婚率や洞察不良のもの、衝動行為歴を有するものなどがいずれも有意に高率で、臨床症状がより重症であった。

さらには、溜め込み症状を有するものは、強迫症状が有意に重症で、特に統合失調型や強迫性人格障害の割合が高率であった。SSRI や CBT など、OCD の定型の治療に対する抵抗性を確認した。さらに、溜め込み症状を有さない OCD 患者に比して、1 年後の改善率が有意に低率であった。

しかしこの一群は、単一的なものではなく、保存症状自体が独立的に存在する群 (primary hoarder) と、物をなくす心配 (正確性の追求)、汚染物を触れない (汚染へのとらわれ) など、他の強迫症状に関連して物を溜めこむ群 (secondary hoarder) に分類された。この二群では、様々な精神病理学的相違を認め、双方の独立性が推定されたが、治療予後はいずれも不良であった。この結果は CNS Spectrum 誌に掲載された<sup>1)</sup>。またこの結果は共同研究者である英国の Mataix-Cols の総説に取り上げられ、DSM-5 において「溜め込み障害 (hoarding disorder)」が独立のものであることを支持する意義をもった<sup>2)</sup>。

さらには、symptom dimension の臨床的な有

意性を高める為、各患者の最も優勢な dimension を分類基準として類型化し、その各群が如何に各 dimension の有する特性を反映し、治療法や反応性を含め差別化するかを検討した。群間差は、symptom dimension で推定される各 dimension 間の精神病理学的、生物学的相違とも相関すると考えられ、臨床に応用しやすい類型分類化に従っても、治療法や反応性、予後予測に有用となる可能性が示唆された。この結果は Psychiatry Research 誌に掲載された<sup>3)</sup>。

その他、この間に、多くの論文や書籍の中で、最新の OCD に対する治療ガイドラインを提唱し、その標準化や普及に努めた。特に世界の OCD 研究者と協力し、世界標準になりうる OCD の薬物療法ガイドラインを作成し報告した (Figure 1)<sup>4)</sup>。同様に本邦で実行可能な治療プログラムを作成し報告した (表 1)。

これらの結果を持って、H24 年末には、WHO International Advisory Group for the Revision of ICD-10 Mental and Behavioural Disorders: Meeting of the Working Group on the Classification of Obsessive-Compulsive and Related Disorders, 11 - 12 December 2012, Geneva, Switzerland に参加した。さらには、H25 年には、これらの結果を自らが編集した「不安障害診療の全て」という書物を刊行し、その中で紹介するとともに、OCD 治療の標準化、普及に努めた。

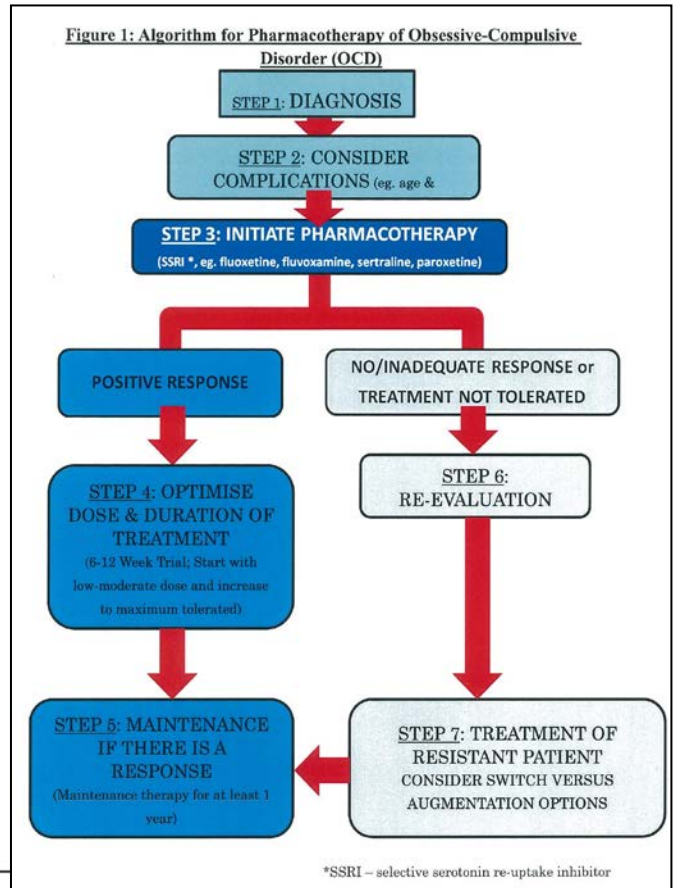


表1 強迫性障害の治療ガイドライン案

<p>第一選択</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>フルボキサミン 25-50mg/日～250mg/日</li> <li>パロキセチン 10-20mg/日～50mg/日</li> <li>クロミプラミン 25-50mg/日～250-300mg/日</li> </ul> <p>4週以上きかけ療法、維持用量を決定</p>	<p>± 高力価 BZD</p> <p>SSRI+CBT</p>	<p>症状に対する不安が強く、強制的な暴露療法が有効でない患者や、症状が寛解しない患者や、寛解後も再発しやすい患者を優先している場合</p> <p>CBT(ERP)</p>
--	----------------------------------	--

(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 38 件)

1. Mataix-Cols D, Frost RO, Pertusa A, Clark LA, Saxena S, Leckman JF, Stein DJ, Matsunaga H., Wilhelm S. HOARDING DISORDER: A NEW DIAGNOSIS FOR DSM-V? Depression and Anxiety 27(6): 556-572, 2010. 査読有  
(doi: 10.1002/da.20693)

2. Matsunaga H., Hayashida K, Kiriike N, Nagata T, Stein DJ, Clinical Features and Treatment Characteristics of Compulsive Hoarding in Japanese Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. CNS Spectrums15(4); 231-236, 2010. 査読有  
([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clinical+Features+and+Treatment+Characteristics+of+Compulsive+Hoarding+in+Japanese+Patients+with+Obsessive-Compulsive+Disorder.+CNS+Spectrums15\(4\)%3B+231-236%2C+2010](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clinical+Features+and+Treatment+Characteristics+of+Compulsive+Hoarding+in+Japanese+Patients+with+Obsessive-Compulsive+Disorder.+CNS+Spectrums15(4)%3B+231-236%2C+2010))

- 1) Matsunaga H, Hayashida K, Kiriike N, Nagata T, Stein DJ, Clinical Features and Treatment Characteristics of Compulsive Hoarding in Japanese Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. CNS Spectrums15(4); 231-236, 2010.
- 2) Mataix-Cols D, Frost RO, Pertusa A, Clark LA, Saxena S, Leckman JF, Stein DJ, Matsunaga H., Wilhelm S. HOARDING DISORDER: A NEW DIAGNOSIS FOR DSM-V? Depression and Anxiety 27(6): 556-572, 2010
- 3) Matsunaga H, Hayashida K, Kiriike N, Maebayashi K, Stein DJ. The Clinical Utility of Symptom Dimensions in Obsessive-Compulsive Disorder. Psychiatry Research 180: 25-29, 2010.
- 4) Dan J. Stein, Nastassja Koen, Naomi Fineberg, Leonardo F. Fontenelle, Hisato Matsunaga, David Osser, H. Blair Simpson A Current Algorithm for the Pharmacotherapy of Obsessive Compulsive Disorder. Current Psychiatry Reports 14(3); 211-219, 2012
- 5) 松永寿人. 強迫性障害. 「神経症性障害の治療ガイドライン」精神科治療学 26(10)増刊号; (編集; 「精神科治療学」編集委員会) 星和書店、東京、pp56-67. 2011.

##### 5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 42 件)

1. 松永寿人. DSM-5 における強迫衝動関連疾患の再編について - 強迫スペクトラムの観点から -. (シンポジウム) 第 32 回日本精神科診断学会 2012. 11. 22-23 宜野湾市

2. 松永寿人. 難治性精神疾患の治療と現状 - 難治性強迫性障害の臨床像と対応 -. (シンポジウム) 第 34 回 日本生物学的精神医学会 2012. 9. 28-30 神戸

3. 松永寿人. 強迫性障害の現在とこれから. (シンポジウム) 第 108 回日本精神神経学会学術総会 2012. 5. 24-26 札幌

[図書] (計 10 件)

1. 松永寿人. 疾患各論, 強迫性障害, 特定の恐怖症. 塩入俊樹, 松永寿人 編集. 不安障害診療のすべて. 東京: 医学書院 2013. 55-91, 228-49.

2. 松永寿人. 特定の恐怖症, 心気症. 樋口輝彦, 市川宏伸, 神庭重信, 朝田隆, 中込和幸総編. 今日の精神疾患治療指針. 東京: 医学書院 2012: 169-72, 190-2

3. 松永寿人. 強迫性障害(強迫神経症). 山口徹, 北原光夫, 福井次矢編. 今日の治療指針 2012 年版. 東京: 医学書院 2012: 850-1

4. Hisato Matsunaga, Soraya Seedat. Obsessive-compulsive spectrum disorders; Cross-national and ethnic issues. In; Hollander E, Zohar J, Sirovatka PJ, Regier DA (eds). Obsessive Compulsive Spectrum Disorders: Refining the research agenda for DSM-V. American Psychiatric Publishing Arlington VA, pp205-221, 2010.

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