

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591709

研究課題名(和文) 認知機能と機能画像を指標とした強迫性障害の治療戦略に関する研究

研究課題名(英文) A study of treatment strategies for obsessive-compulsive disorder by using cognitive performance and functional neuroimaging

研究代表者

住谷 さつき (SUMITANI, Satsuki)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授

研究者番号：90346594

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：強迫性障害の治療戦略のための客観的指標を探索することを目的に研究を行った。基底核を標的とした高磁場MRSによる脳内代謝物の変化とNIRSにより観察される認知機能検査施行中の前頭葉血流変化を測定し、個々の患者の治療反応性との関連を解析した。強迫性障害患者には基底核の脳内代謝物に異常が見出され、また認知機能検査の成績や前頭葉血流に低下がみられた。生物学的機能変化の違いにより治療戦略が異なることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We studied to find strategies for obsessive compulsive disorder(OCD) by using cognitive performance and functional neuroimaging. We found abnormalities of metabolites of right basal ganglia of OCD patients by using 3 tesla proton magnetic resonance spectroscopy (MRS). Moreover we found a significantly lower cognitive performance and a hypofrontality of OCD patients by using multichannel NIRS compared to control group. It is suggested that we might choose strategies for OCD patients who have different biological feature individually.

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 認知機能 機能画像 前頭葉 基底核 NIRS MRS

## 1. 研究開始当初の背景

強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder:OCD)は自己の意志に反して湧き起る強迫観念と繰り返される強迫行為からなり、患者に大きな苦痛を与えて深刻な社会的障害をもたらす。現在、OCDの治療は薬物療法と認知行動療法の併用が一般的であり、薬物療法ではSSRI (selective serotonin reuptake inhibitor)が第一選択であり、さらに少量の非定型抗精神病薬の付加が効果を上げることもある。また、認知行動療法は、曝露反応妨害法が主要技法となる。しかしこれらの治療に対する反応性は患者に寄ってまちまちであり、現在のところOCDの治療戦略を立てるための客観的指標は確立されていない。

これまでの OCD の生物学的研究では、OCD の病態には基底核と前頭葉を結ぶ神経回路の代謝異常が深く関与していることが示されている。OCD 患者は健常者と比較して眼窩前頭皮質、尾状核、帯状回の糖代謝が亢進していることや、内側前頭葉の血流増加と基底核での血流減少が報告されており、薬物療法あるいは行動療法で症状が改善した OCD 患者では眼窩前頭皮質や尾状核における糖代謝の亢進が正常化するという報告がある (Baxter ら 1987)。一方、OCD 患者は、前頭葉機能を反映する認知機能検査で健常者と異なる結果を見せることが指摘されている (Head D ら 1989、Christensen ら 1992、Savage ら 2000)。我々はこれまでに、1.5T MRI 装置を用いた<sup>1</sup>H-MRS 研究を行い薬物応答性の異なる OCD 患者の帯状回や基底核における N-acetylaspartate (NAA)の濃度が異なるという知見を得ている (Sumitani ら 2007)。また、3Teslaの高磁場MR装置を用いた<sup>1</sup>H-MRS(3T<sup>1</sup>H-MRS)によって OCD 患者の脳内グルタミンや GABA といったアミノ酸系神経伝達物質についても知見を得ている。一方、我々は前頭葉機能を反映する認知機能検査を行っている際の脳血流変化を多チャンネル NIRS を用いて

非侵襲的に測定する手技を確立しており、これまでに多くの健常者を対象に認知機能検査中の脳活動を研究してきている (Sumitani ら, 2005, 2006、Tayoshi ら 2007)。

## 2. 研究の目的

この研究の目的はOCDの責任部位として候補にあがる基底核と前頭葉の機能の状態を個々の患者の治療反応性と関連づけることで、機能画像や認知機能検査といった客観的データに基づく個別の治療戦略の指標を作ることである。具体的には3T<sup>1</sup>H-MRSを用いて基底核の機能異常を、認知課題を負荷した時の多チャンネルNIRSにより観察される経時的脳血流により前頭葉機能の異常を見出すことを並行して行い、それぞれの患者の治療反応性と照合することで、OCDの治療反応性予測し治療戦略を立てるための生物学的指標としての可能性の検討を行う。

## 3. 研究の方法

これまでに OCD 患者 23 人と年齢性別を一致させた健常対象者 28 人を対象として帯状回と左基底核を標的とした MRS の撮像を行ったが、新たに OCD 患者 20 人と年齢性別を一致させた健常対象者 20 人を対象として両側基底核を標的とした MRS の撮像を行い NAA、Cho、Cr、Gln、Glu、mI、GABA といった脳内代謝物質の左右差について検討した。また、同時に OCD 患者の MR 画像から VBM の技術を用いて灰白質体積の解析を行った。さらに、OCD 患者 36 人に対して日本語版 Stroop Test を施行しその成績と課題施行中の前頭葉の血行動態の変化を多チャンネル NIRS 装置を用いて定量した。それぞれの患者の臨床特徴や薬物応答性を経時的に調べた。

## 4. 研究成果

MRS で測定された両側基底核における脳内代謝物変化には左右差があり、また形態学的にも健常者との間に有意な差が見られ、それ

は先行研究で推定されている OCD の責任部位と一致していた。日本語版 Stroop では一致課題に比べて、不一致課題で oxyHb 濃度の有意な上昇が認められた。特に右前頭葉前部で大きな上昇が見られたが、OCD では、コントロール群に比べて oxyHb 上昇率が低かった。基底核の代謝物変化と前頭葉機能低下と治療反応性との関連について解析を行っている。

#### 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 21 件)

Nishi A, Numata S, Tajima A, Kinoshita M, Kikuchi K, Shimodera S, Tomotake M, Ohi K, Hashimoto R, Imoto I, Takeda M, Ohmori T. Meta-analyses of Blood Homocysteine Levels for Gender and Genetic Association Studies of the MTHFR C677T Polymorphism in Schizophrenia. Schizophr Bull. 査読有 2014 Feb 17. [Epub ahead of print]

Sato M, Yasuhara Y, Tanioka T, Iwasa Y, Miyake M, Yasui T, Tomotake M, Kobayashi H, Locsin RC : Measuring quality of sleep and autonomic nervous function in healthy Japanese women. Neuropsychiatr Dis Treat, 査読有 10: 89-96, 2014.

Kubo H, Harada M, Sakama M, Matsuda T, Otsuka H. Preliminary Observation of Dynamic Changes in Alcohol Concentration in the Human Brain with Proton Magnetic Resonance Spectroscopy on a 3T MR Instrument. Magn Reson Med Sci. 査読有 30; 12(3): 235-240, 2013

Nakane S, Fujita K, Shibuta Y, Matsui N, Harada M, Urushihara R, Nishida

Y, Izumi Y, Kaji R. Successful treatment of stiff person syndrome with sequential use of tacrolimus. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 査読有 84(10): 1177-1180, 2013

Mori K, Toda Y, Ito H, Mori T, Goji A, Fujii E, Miyazaki M, Harada M, Kagami S. A proton magnetic resonance spectroscopic study in autism spectrum disorders: amygdala and orbito-frontal cortex. Brain Dev. 査読有 35(2): 139-145, 2013

Tanioka T, Chiba S, Onishi Y, Kataoka M, Kawamura A, Tomotake M, Williams CL, Yasuhara Y, Mifune K. Factors associated with discharge of long-term inpatients with schizophrenia in Japan: a retrospective study. Issues Ment Health Nurs, 査読有 34: 256-264, 2013.

住谷さつき 精神科領域における最近の MRI の進歩 高磁場 MRS の精神疾患への応用 精神科 査読無 22(4): 394-400, 2013

中土井芳弘, 渡部幸奈, 細川麻衣, 住谷さつき, 大森哲郎 多チャンネル近赤外線スペクトロスコピーが示す広汎性発達障害の表情処理過程における前頭前野の賦活反応性の低下 精神神経学雑誌 査読無 115(3): 237-244, 2013

Nakadoi Y, Sumitani S, Watanabe Y, Akiyama M, Yamashita N, Ohmori T. Multi-channel near-infrared spectroscopy shows reduced activation in the prefrontal cortex during facial expression processing in pervasive developmental disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 査読有 66(1):26-33.2012

Taniguchi K, Sumitani S, Watanabe Y, Akiyama M, Ohmori T. Multi-channel near-infrared spectroscopy reveals reduced prefrontal activation in schizophrenia patients during performance of the kana Stroop task. *J Med Invest* 査読有 59(1-2): 45-52. 2012

Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Preliminary observations and diagnostic value of lipid peak in ovarian thecomas/fibrothecomomas using in vivo proton MR spectroscopy at 3T. *J Magn Reson Imaging*. 査読有 36(4): 907-911, 2012

Mori K, Mori T, Toda Y, Fujii E, Miyazaki M, Harada M, Kagami S. Decreased benzodiazepine receptor and increased GABA level in cortical tubers in tuberous sclerosis complex. *Brain Dev*. 査読有 34(6): 478-486, 2012

Tomotake M. Quality of life and its predictors in people with schizophrenia. *J Med Invest* 査読有 58:167-174. 2012

Tanaka T, Tomotake M, Ueoka Y, Kaneda Y, Taniguchi K, Nakataki M, Numata S, Tayoshi S, Yamauchi K, Sumitani S, Ohmori T, Ueno S, Ohmori T. Clinical correlates associated with cognitive dysfunction in people with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 査読有 66: 491-498. 2012

住谷さつき 強迫性障害の神経生物学的基盤 臨床精神医学 査読なし 41(1): 13-20, 2012

住谷さつき 精神神経疾患領域における MR spectroscopy 画像診断 査読無 32(6): 500-506, 2012

住谷さつき 自閉症スペクトラムと青年成人期精神障害の接点 自閉症スペクトラムと強迫性障害 査読無 児童青年精神医学とその近接領域 53(4): 496-500, 2012

住谷さつき メンタルヘルスと栄養認知症と栄養 査読無 四国医学雑誌 68(1,2): 9-12, 2012

Harada M, Kubo H, Nose A, Nishitani H, Matsuda T. Measurement of variation in the human cerebral GABA level by in vivo MEGA-editing proton MR spectroscopy using a clinical 3 T instrument and its dependence on brain region and the female menstrual cycle. *Hum Brain Mapp*. 査読有 32(5): 828-833, 2011

Harada M, Taki MM, Nose A, Kubo H, Mori K, Nishitani H, Matsuda T. Non-invasive evaluation of the GABAergic/glutamatergic system in autistic patients observed by MEGA-editing proton MR spectroscopy using a clinical 3 tesla instrument. *J Autism Dev Disord*. 査読有 41(4): 447-454, 2011

21 Yoshida T, Suga M, Arima K, Muranaka Y, Tanaka T, Eguchi S, Lin C, Yoshida S, Ishikawa M, Higuchi Y, Seo T, Ueoka Y, Tomotake M, Kaneda Y, Darby D, Maruff P, Iyo M, Kasai K, Higuchi T, Sumiyoshi T, Ohmori T, Takahashi K, Hashimoto K : Criterion and construct validity of the CogState Schizophrenia Battery in Japanese patients with schizophrenia. *PLoS One*. 査読有 Vol.6, e20469. doi: 10.1371/journal.pone.0020469. 2011.

{学会発表}(計9件)

M Tomotake, Y Nakadoi, S Chiba M

Kataoka, Development of a new motivational workbook for the treatment of anorexia nervosa, 15th International Congress of ESCAP, Convention Center Dubrin

(Dubrin,Ireland) 6-10 Jul. 2013.

M Tomotake, S Chiba, M Kataoka, N Nishio H Hirano, C Imaizumi, A Suemasa A Tokubo Y Nakadoi.

Relation between disordered eating, sense of trust and perceived parenting in young women, 15th International Congress of ESCAP.

Convention Center Dubrin

(Dubrin,Ireland) 6-10 Jul. 2013.

S.Sumitani, T.Ohmori Clinical

features and response to pharmacotherapy in patients with obsessive-compulsive disorder. 11<sup>th</sup>

World Congress of Biological

Psychiatry. Kyoto International

Conference Center (Kyoto, Japan)

23-27 June 2013

M.Nakataki, S.Sumitani, H. Kubo, S.Numata, J.Iga, S.Watanabe,

M.Kinoshita, M.Harada, T.Ohmori.

Structural brain asymmetry in obsessive-compulsive disorder. 11<sup>th</sup>

World Congress of Biological

Psychiatry. Kyoto International

Conference Center (Kyoto, Japan)

23-27 June 2013

住谷さつき 亀岡尚美 細尾綾子 亀  
沖彩乃 大森哲郎

Zarit 介護負担尺度を用いた高齢者の介

護負担度に影響を与える要因の検討

第 32 回日本精神科診断学会 2012 年 11

月 23 日 カルチャーリゾート フェス

トーネ (沖縄県)

住谷さつき 渡部幸奈 細川麻衣 大

森哲郎 仮名と漢字における認知処理  
過程の差異 - NIRS を用いた検討 - 第

12 回精神疾患と認知機能研究会 2012  
年 11 月 10 日 海運クラブ (東京都)

住谷さつき

シンポジウム メンタルヘルスと栄養

第 244 回徳島医学会学術集会 2012 年 2  
月 12 日 長井記念ホール (徳島県)

住谷さつき

シンポジウム 自閉症スペクトラムと

青年成人期精神障害の接点 自閉症ス

ペクトラムと強迫性障害 第 52 回児童

青年精神医学会総会 2011 年 11 月 10

~ 12 日 あわぎんホール (徳島県)

S Sumitani, Y Uenishi, S Watanabe, Y

Watanabe, M Akiyama, T Ohmori

Relationship between the level of

difficulty of task and hemodynamic

change measured by NIRS. 10<sup>th</sup>

World Congress of Biological

Psychiatry Prague Congress Centre

(Czech Republic, Prague)

29May-2June 2011

〔図書〕(計 0 件)

〔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

住谷 さつき (SUMITANI, Satsuki)  
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス  
研究部・准教授  
研究者番号：90346594

(2) 研究分担者

原田 雅史 (HARADA, Masafumi)  
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス  
研究部・教授  
研究者番号：20228654

友竹 正人 (TOMOTAKE, Masahito)  
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス  
研究部・教授  
研究者番号：50294682

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：