様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２７ 年　 ６ 月　 １ 日現在

機関番号：１２５０１
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2011～2014
課題番号：２３５９１７３３

研究課題名（和文）定量的ＭＲＩ解析にもとづく強迫性障害、広汎性発達障害の脳機能研究

研究課題名（英文）Correlation between Morphologic Changes and Autism Spectrum Tendency in Obsessive-Compulsive Disorder

研究代表者
中川　彰子（NAKAGAWA, AKIKO）

千葉大学・医学（系）研究科（研究院）・特任教授

研究者番号：７０２５３４２４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,700,000円

研究成果の概要（和文）：強迫性障害（OCD）の難治性の理由の一つに自閉症スペクトラム障害（ASD）との併存がある。本研究では、OCDにおけるASD傾向をVBMを用いて脳の形態を計測し、神経基盤を探索した。対象は、患者群20名、健常群30名とした。その結果、OCD患者は健常群と比較して両側中前頭回、右外側前頭回の体積が有意に小さかった。相関解析では、左背外側前頭皮質、左扁桃体において、AQ（自閉スペクトラム指数）総得点と灰白質体積に有意な正の相関を認めた。また、両部位の灰白質体積も有意な正の相関を示した。
結果から、OCD患者ではASD傾向が、左背外側前頭皮質、左扁桃体の灰白質体積に影響を及ぼしていることが示された。

研究成果の概要（英文）：Objectives: In this study we investigated the Autistic Spectrum Disorders (ASD) tendency of OCD patients from a neuroimaging point of view using voxel-based morphometry. Methods: We investigated the regional volume difference between OCD patients (n=20) and healthy controls (n=30) as well as the correlation between Autism-Spectrum Quotient (AQ) scores and regional cerebral volumes of OCD patients. Results: OCD patients showed significantly decreased volumes in bilateral middle frontal gyri compared to controls. Correlational analysis showed significant positive correlations between AQ scores and regional Grey matter (GM) volumes in the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and left amygdala. Furthermore, the GM volumes of these regions were positively correlated with each other. Conclusion: ASD traits in OCD patients were positively correlated with regional GM volumes in left DLPFC and amygdala, which could contribute to the heterogeneity of symptoms of OCD patients.

研究分野：精神医学

キーワード：OCD　ASD　VBM　DLPFC　Amygdala

１．研究開始当初の背景

強迫性障害 (Obsessive-Compulsive Disorder: 以下 OCD) は生涯有病率が２－３%と精神疾患の中でも頻度が高く、慢性化し重症化しやすくWHOにより身体疾患も含めて日常生活を最も障害する１０の疾患に入れられている難治な疾患である。

近年、SRI (serotonin reuptake inhibitor) と認知行動療法の効果が実証され、本疾患の病態生理の解明が進んでいる。中でも、脳機能画像研究は盛んにおこなわれ、特に機能的脳画像研究において前頭葉－皮質下のいわゆる OCD 回路といわれる部位の機能異常が数多く報告されている。しかし、最近の研究ではこの回路のみでなく、頭頂や後方脳も含む広範囲の異常な回路の関与が示唆されてきている[①]。

OCD 患者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: 以下 fMRI) を用いた認知機能研究により新しい知見が得られてきている。fMRI は PET などの他の脳機能画像によるものよりも空間的、時間的解像度に優れているといわれているが、症状賦活もしくは神経心理学的課題などのタスクを用いる必要があり、撮像時に十分な症状賦活ができているかどうかの問題や最も適切な神経心理課題の選択についての知見が一致をみていないなどの方法論上の課題も残されている。これらの問題をカバーするものとして VBM (Voxel Based Morphometry) や DTI (Diffusion Tensor Imaging) 等の脳の形態画像の研究も進んでいるが、健常者と比較した結果について機能的脳画像ほどの意見の一致には至っていない。

一方、近年、自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder: 以下 ASD) が臨床場面のみならず社会的にも注目されてきており、成人においては二次障害として強迫症状を呈する患者の重症化が問題になっている。また、OCD と ASD の強迫症状の異同についての研究も進んでいる。

研究代表者は、難治な OCD 患者のうち、かなりの OCD 患者が、その基盤に ASD を有することを実証し、ASD を基盤にもつ成人の OCD の特徴に関する臨床研究を行ってきた。その結果、いくつかの ASD を有するもののみに特有な強迫症状を同定している[②]。成人の ASD に対する脳画像研究はこれまでにも行われているが、その病態生理の本質に迫る意見の一致はいまだみられていない[③]。ASD を基盤にもつ OCD と ASD を基盤にもたない OCD の脳機能の差異を健常人との比較も含めて明らかにできれば、両疾患の病態生理の解明に役立つ可能性は大きいと考えられる。

２．研究の目的

本研究は、OCD 患者のうち、ASD を併存する患者と ASD を併存しない患者の VBM を用いた脳の形態画像について、健常群を含めて比較検討することにより、両疾患の病態生理の解明と治療方針に役立てることを目的とする。

OCD と ASD は、ともに難治、かつ、生活障害の著しい疾患であり、その病態生理を明らかにすることは有用な治療指針を提供するために必要である。

３．研究の方法

(1) 対象被験者

健常成人および OCD 患者（構造化面接で診断された OCD 患者のうち、中等度以上の重症度を有し、知的問題および他の精神疾患の合併のないもの）18 歳以上 45 歳未満のものとする。

除外基準：MR 室で心身に悪影響を受ける可能性のある者（刺青、ペースメーカー、閉所恐怖症等）

(2) 被験者に説明し同意を得る方法

倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を被験者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行う。その際、被験者の自由意思による同意を文書で得る。

試験の方法

以下について、各被験者に対して一度ずつ実施する。

① 対象者に研究に関する説明を行い、同意を得る。千葉大学医学部附属病院精神神経科認知行動療法（CBT）外来でおこなう。

② 対象患者に強迫症状評価 Y-BOCS Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale)、神経心理学的検査（WAIS-III、Edinburgh 利き手検査)、Beck うつ病評価尺度、状態・特性不安検査、および自閉症に関する構造化面接ならびに質問紙（AQ, PARS）を実施する。

③ 健常対象者には上記のうち、神経心理検査、Beck うつ病評価尺度、状態、特性不安検査、および強迫症状の自記式スケールである MOCI (Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory) を実施する。

④ 磁気共鳴画像撮影：GE 社製 Discovery MR750 3.0T を使用した。解析は、T1 強調画像から VBM8 を用いて大脳灰白質を抽出した後、SPM8 を用い OCD 患者と健常者における灰白質体積の群間比較を行い体積に差異を示す部位を探索した。次に、OCD 患者を対象に灰白質体積と AQ 得点が相関する部位を、年齢、性別および Y-BOCS の影響を共変量として除外し、同定した。

４．研究成果

(1) 被験者

患者群は、構造化面接で OCD と診断された患者のうち、Yale-Brown Obsessive

Compulsive Scale (Y-BOCS) 得点が 17 点以上、WAIS-III による推定 IQ が 80 以上の者 20 名（男性 10 名、平均年齢 34.1 ± 8.5 歳）を対象とし、健常者群は、WAIS-R による推定 IQ が 80 以上の者 30 名（男性 15 名、平均年齢 31.2 ± 8.5 歳）を対象とした。Y-BOCS の平均得点は 26.2± 3.7 点、AQ 総得点の患者群の平均は 27.2 ±6.7 点であった。

(2) 群間比較においては、OCD 患者は健常者と比較して、両側中前頭回に灰白質の体積が減少していることが示された（P < 0.05, FDR corrected for multiple comparison at cluster-level）。

(3) AQ 得点との相関解析では、OCD の患者において左背外側前頭皮質と左扁桃体に AQ 得点と灰白質体積に正の相関がみられ（P < 0.05 、 FWE corrected for multiple comparisons）、負の相関が見られる脳部位はみられなかった。また、左背外側前頭皮質と左扁桃体は互いに相関していることも示された（r = 0.53、P = 0.02）。一方、健常者においては AQ 得点との相関はみられなかった。

(4) 本研究の結果は、左背外側前頭皮質や扁桃体の形態変化がそれらと関連する可能性を示唆するものである。また、灰白質体積の相違を調べることで、OCD 患者の ASD 傾向を評価し、その特性に合わせた治療が提供できるようになる可能性も示していると考えられる。

＜引用文献＞

① Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR et al: Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisitedIntegrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. J Neurobiology, 32(3),525-549, 2008

② 山下陽子：広汎性発達障害を伴う強迫性障害の特徴について．精神神経学雑誌, 112(9), 853-866, 2010

③ Radua J, Via E, Catani M et al: Voxel-based meta-analysis of regional white-matter volume differences in autism spectrum disorder versus healthy controls. Psychol Med,41, 1539-1550, 2011

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 1 件）

① Tomoko Kobayashi, Yoshiyuki Hirano, Kiyotaka Nemoto, Chihiro Sutoh, Kazuhiro Ishikawa, Haruko Miyata, Junko Matsumoto, Koji Matsumoto, Yoshitada Masuda, Michiko Nakazato, Eiji Shimizu and Akiko Nakagawa: Correlation between Morphologic Changes and Autism Spectrum Tendency in Obsessive-Compulsive Disorder. Magn Reson Med Sci, 査読あり, (in press)

〔学会発表〕（計 2 件）

① Akiko Nakagawa, Yoshiyuki Hirano, Tomoko Kobayashi, Haruko Miyata, Junko Matsumoto, Ken'ichi Asano, Koji Matsumoto, Kiyotaka Nemoto, Yoshitada Masuda, Michiko Nakazato , Eiji Shimizu ： Correlation between regional gray matter volume and autistic traits in obsessive-compulsive disorder (OCD). 44th European Association for Behavioural and Cognitive Therapies Congress,The Herg (The Netherlands), 10-13 Sep 2014

② 小林 智子、平野 好幸、根本 清貴、須藤　千尋、宮田 はる子、松本　淳子、浅野 憲一、中里 道子、清水 栄司、中川 彰子：強迫性障害における自閉傾向と脳の形態との関連、第 41 回日本脳科学会、福井県県民ホール（福井県・福井市）、2014 年 11 月 22～23 日

〔図書〕（計　　件）

該当なし

〔産業財産権〕

○出願状況（計　　件）

該当なし

○取得状況（計　　件）

該当なし

〔その他〕

ホームページ等

該当なし

６．研究組織

(1) 研究代表者

中川　彰子（NAKAGAWA, AKIKO）
千葉大学・大学院医学研究院・特任教授
研究者番号:70253424

(2) 研究分担者

吉浦　敬（YOSHIURA, TAKASHI）
鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・教授
研究者番号：40322747

平野　好幸（HIRANO, YOSHIYUKI）
千葉大学・大学院医学研究院・特任講師
研究者番号：50386843

宮崎　哲治（MIYAZAKI, TETSUJI）
川崎医科大学・医学部・講師
研究者番号：50412185