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 ２２ 日現在

機関番号：３４５１９
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2012～2014
課題番号：２４７９１２４３

研究課題名（和文）ＤＳＭ－５のチック関連性強迫性障害の妥当性、信頼性、臨床的有用性に関する検討

研究課題名（英文）A study on the validity, reliability and clinical utility of tic-related obsessive-compulsive disorder in DSM -5

研究代表者
林田　和久（Hayashida, Kazuhisa）

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号：４０５９５４１９

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、チック関連性強迫性障害に対する信頼性・妥当性を検証し、臨床的治療法の開発を行った。対象者の症候学的特徴のデータを集積し、診断カテゴリーと照らし合わせて整合性を検証し、その妥当性・信頼性に関するデータを検証した。これらのデータに関する考察から、チック関連性OCDに対して治療効果が高い可能性がある治療プロトコルを考案し、その実践により我々の治療プロトコルの有効性を確認した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we examined the reliability and validity for tic-related obsessive-compulsive disorder (OCD), and tried to develop clinical treatments for tic-related OCD. First, we collect symptomatic data of patients with tic-related OCD, and through the analysis of our data, we verified reliability of the diagnostic criteria in DSM-5.
Furthermore, based on this data, we have developed a treatment protocol for tic-related OCD, and through the practice of this protocol, we proved its effectiveness.

研究分野：強迫性障害

キーワード：強迫性障害　チック関連性　治療抵抗性　DSM-5

１．研究開始当初の背景

近年、各精神障害の診断カテゴリー内における多様性、またスペクトラムとして捉える連続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。この OCD 内の多様性について、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。OCD の次元分類の中では、Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) 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。この方法では、各 dimension を score 化し、量的評価を含む基準として、その傾向と臨床症状や治療、予後などとの関連性を検討しうる。更には、OCD という診断カテゴリーや、「正常範囲内」、ないし「病的」という区別に制約されず、摂食障害や統合失調症、MD、更には頭部外傷後などに伴い出現する強迫症状、また健常人の強迫的傾向にも適応可能である。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。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、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。これに関する我々の予備的研究では、(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。これは比較文化的観点からも、symptom dimension の構成、すなわち強迫症状構造の信頼性を支持し、社会文化的相違に影響されない生物学的機序に裏づけされている可能性を提起するものである。しかしこの妥当性、すなわち各 dimension の特異性や特性については、患者背景や臨床症状、生物学的異常性、ないし治療反応性との相関性などを検証し、更に cross-cultural に明らかとする必要がある。またこの方法では、診断カテゴリーに制約されない面を利点とするが、一方臨床的有用性や利便性に配慮すれば、例えば、カットオフ・ポイントといった診断的閾値設定、すなわち OCD 診断カテゴリーとの関連性を明確化出来るかが注目されている。

２．研究の目的

このように OCD のサブタイプについて、今まで様々な類型的(categorical)分類システムによる説明が試行され、その妥当性や臨床的有用性が検証され、我々も報告してきた。しかしこれらに共通する問題として、診断的閾値や境界に曖昧さを認めたり、状態依存的に変動したりするなどの不安定性から、概ね信頼性に乏しい。最近では、他の精神障害の comorbidity との特異的関連性をふまえたもの、発症年齢やチック障害との関連、遺伝学的、ないし神経免疫学的関与、「保存(hoarding)」症状の有無なども注目されている。これらに共通する特徴は、病態生理や神経化学などの神経生物学的所見を中心に、妥当性の裏付けが多角的に試みられている点である。例えば発症年齢について、「早発例」では、症候学的など様々な臨床的特徴に加え、高度の家系内集積性や線条体を中心とした脳機能的、器質的異常などの生物学的背景、チック障害との密接な関連性など、成人発症例との相違が多元的に示唆されている。しかし実際は、「何歳以前の発症を早発と定義するか」など、境界設定がしばしば問題となり、その根拠や、調査方法（評価尺度など）の信

頼性、妥当性などに影響されやすい。また均質な亜型を抽出する試みは、より限定的な一群を絞り込むものとなり、実用性が乏しいことも考えられる。DSM-5 では、その改訂により OCD の診断基準に新たなサブタイプ、すなわち「チック関連性 OCD」が加えられた。確かにチック障害を併存するなど「チック関連性 OCD」では、(1)早発、(2) 男性優位、(3) 対称性・正確性//繰り返し行為などに関する強迫症状、(4) SSRI 抵抗性と抗精神病薬付加投与の有効性などが特徴とされ、特異的亜型を構成する可能性がある。この様に妥当性はある程度保証されているが、信頼性に関しては、その既往を認識していない、あるいは忘れているなどの問題が生じる可能性がある。本研究では、DSM-5 に OCD のサブタイプとして導入された「チック関連性」について、その妥当性や信頼性、臨床的有用性を検証した。特に信頼性に関しては、本人のみならず家族に対しても構造化面接を行い、その lifetime comorbidity と臨床像、あるいは Asperger など発達障害との関連性を検証した。

３．研究の方法

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を対象とした。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 週間以内に行った。

(1) 患者の 18 歳までの発達歴や溶連菌感染症の既往など身体的精神的既往歴、家族歴などに関する半構造化面接法を開発し、それを家族同席面接の中で施行する。
(2) Axis I 障害の lifetime comorbidity、及び人格障害の有無を Structured Clinical Interview for DSM-IV により評価する。
(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。また各患者において、最も優勢な dimension を決定する。更に各 dimension の数量化には Dimensional Y-BOCS を用い、各得点を決定する。
(4) 状態および特性不安を評価する State-Trait Anxiety Inventory，抑うつを評価する Zung’s Self-rating Depression Scale，完全主義を多次元的に評価する Frost Multidimensional Perfectionism Scale，及び OL を評価する WHOQOL26，SF-36 などを施行する。
(5) 「チック関連性」の判定、すなわち「慢性チック障害の生涯病歴」に関しては、本人および家族に対して構造化面接法を複数の評価者で行い、その生涯有病と信頼性を確認する。またその重症度に関して、Yale Global Tic Severity Scale―Yale チック重症度尺度 (YGTSS)邦訳版を用いる。

対象者に対して、これらの評価終了後、以下の治療を可能な限り標準化して施行した。

A) 心理教育

OCD の治療を進めていく上で、症状や臨床像、治療、対処法などについて、患者や家族など周囲の十分な理解と協力を促すことは、患者自身の治療的動機づけを高め、服薬などの遵守を促す上でも、周囲から一貫した支持を得る上でも、極めて重要となる。この様な心理教育を、治療導入期を中心に、患者や家族に対して適宜繰り返し、その理解や実践を確認する。

B) 薬物療法

薬物療法では、クロミプラミンや SSRI（フルボキサミン、パロキセチンなど）など、強力な 5-HT 再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬の有効性が実証されている。本研究の薬物療法は SSRI により開始し、その選択は自由とするものの、十分量、十分期間(3 ヶ月以上)投与する。SSRI による定型的薬物療法に対しては、保存に関する強迫症状、及びチック障害や分裂病型人格障害(SPD)などの comorbidity を有する場合、抵抗性を示す傾向が指摘されている。この様な場合、別の SSRI に変更、その上で、十分な量及び期間の施行による SSRI 単独に反応性が不良であれば、SSRI 抵抗性 OCD と判断し、非定型抗精神病薬などの付加的な薬物療法を行う。SSRI 抵抗性 OCD 患者に対するこの様な付加的薬物療法は適応外使用であるが、この有効性や安全性は既に検証されている。

C) 認知行動療法

薬物療法が奏功し、患者の治療的動機付けが確認されれば、CBT に導入する。CBT では、曝露反応妨害法が一般的である。この治療法

は、ヒエラルキーに従い、これまで恐れ回避していたことに直面化し(曝露法)、不安を軽減する為の強迫行為をあえてしないこと(反応妨害法)を継続的に練習する。

D) その他の治療

これらの治療を行っても、効果が不十分な場合、診断の再確認など原因を検討して治療法を再考する。そして個々の原因を検討し、必要に応じて認知療法、家族療法、更には入院加療を試行する。

E) 治療反応性の評価

これらの治療に対する反応性評価は、Y-BOCS および DY-BOCS を、そして効果判定には、Y-BOCS や YGTSS、そして各種 QOL 尺度を半年ごとに行う。

これらの作業により得られたデータを順次解析し結果を総括して、主に以下の点について検討を加えた上で、学会報告ならびに論文投稿を行った。

(1)「チック関連性」について、その評価者間信頼性などを検討、重症度と臨床像、治療予後、重症度、および QOL の変化との相関などを検討する。

(2)本研究に参加した OCD 患者の症状構造を、因子分析により抽出し、我々の既報告や欧米のものと比較する。これにより本邦 OCD 患者における symptom dimension の信頼性を再確認し、本研究に参加した患者特性や対象者バイアスの有無などを判断する。

(3)「チック関連性」の有無やその重症度、DY-BOCS で評価した各 dimension 得点と、各種臨床指標や心理テスト得点、PET 検査、及び治療反応性などとの関連を、相関係数や重回帰分析などを用いて評価する。PET 検査は全例に施行が困難と考えられ、無作為に対象を決め、別に文章同意を取得し施行する。これにより「チック関連性 OCD」の妥当性検証、各 dimension の特性、ならび相互の関連性を明確化し、これのサブタイプとしての臨床的有用性を検証する。

(4)OCD を併有しないパニック障害や摂食障害など、当科を初診した患者を無作為抽出し、文章同意取得の上、「慢性チック障害の生涯病歴」の有無を、同様の構造化面接の中で確認する。そしてこのサブタイプの特異性を検証し、OCD と他の不安障害の相違を多角的に検討する。

(5)「チック関連性」の有無、あるいは重症度と薬物反応性、および CBT の有効性などとの関連性を、それぞれ別々、及び併用療法として総括的に検討する。特に強迫症状やチック症状の重症度評価に QOL の改善度を加えることで、より実際的な改善度を効果判定の基準とする。

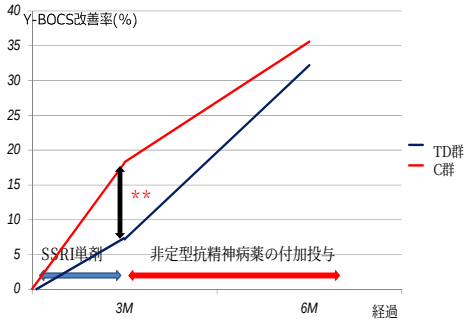
４．研究成果

一般的に、OCD に対する薬物療法では、SSRI が第一選択薬となるが、その効果は、それを十分量、十分な期間用いたとしても、50%程度に留まるとされている。SSRI など OCD の定型的治療に対する反応性不良の予測因子には、様々な臨床要因が含まれるが、チック関連性もその一つである。本研究においても、TICD の生涯病歴を有さない OCD 患者(C 群)に比し TD を併存した OCD 患者 (TD 群)では、約 12 週間の SSRI 単剤投与に対する反応性、すなわち初診時からの改善率が C 群に比し有意に低率で、これが 10%未満の場合を SSRI 抵抗性（改善率が 10%未満）の割合が有意に高率であった。

SSRI の反応性が乏しい場合、第二選択として、これに抗精神病薬を付加投与する増強療法が推奨されており、SSRI 抵抗性 OCD 患者の少なくとも 1/3 では、これにより臨床的に有意な反応が期待できる。付加療法については、risperidone などの非定型抗精神病薬が試行され、olanzapine や quetiapine などを含め、プラセボ対照二重盲験比較試験により、有意な治療効果が検証されており、最近のメタ解析によれば、SSRI 抵抗性の OCD 患者の中でも、特にチック関連性のものに対し、この増強療法の効果が最も期待される。本研究においても、SSRI 抵抗例に非定型抗精神病薬を付加投与したところ、半年後の治療反応性には群間差を認めなかった図１。

概して、チック関連性 OCD 患者に適用される CBT は、典型例で有効となる曝露反応妨害法とは異なった技法、例えば、モデリングやペーシング、プロンプテイング、あるいはハビット・リバーサルなどを用いた、より包括的プログラムが有効とされる。我々も、入院環境において、これらの CBT を組み合わせて有効であった TD 併存の OCD 患者を経験しており、十分な社会的機能レベル、あるいは QOL の改善を達するためには、薬物のみならず、CBT を併用することが不可欠であろう。

図1　Tourette's disorder (TD)患者のY-BOCS改善率
（C群との比較）



**; p< .01 (t 検定)

この点は、本研究の TD 併存患者に対しても、CBT を加えたより長期的な予後調査を実施して、典型例との異同を含め、さらに検討を加えたい。本研究、そして我々の先行研究の結果は、チック関連性という DSM-5 に導入された OCD のサブタイプが、臨床像や精神病理、治療、その反応性など多面的に特異的な一群を構成することを支持するものと考えた。特に本研究の知見からは、このタイプの特定が、薬物の内容や CBT 技法の合理的選択など、臨床的に有用なものとなる可能性が示唆された。

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 10 件）

① 三戸宏典、福原綾子、山西恭輔、前林憲誠、林田和久、山田恒、松永寿人、強迫性障害患者における自閉症スペクトラム傾向に関する検討、臨床精神医学、査読有、43 巻、2014、553-562
② 林田和久、福原綾子、三戸宏典、山西恭輔、向井馨一郎、柳澤嘉伸、中嶋章浩、前林憲誠、松永寿人、トウレット障害を併存する強迫性障害の臨床像：第 2 報　その治療に関する半年間の前方視的検討、精神医学、査読有、56 巻、2014、1019-1026
③ 向井馨一郎、中嶋章浩、柳澤嘉伸、林田和久、前林憲誠、林　陽次、DSM-5 の溜め込み障害（hoarding disorder）の 3 症例、臨床精神医学、査読有、43 巻、2014、1517-1524
④ 松永寿人、林田和久、前林憲誠、強迫性障害に対するシンプル処方～その限界を含めて～、臨床精神医学、査読有、43 巻、2014、79-86
⑤ 福原綾子、三戸宏典、前林憲誠、林田和久、山西恭輔、松永寿人、強迫性障害の併存を認めたアスペルガー障害の 2 症例、精神科、査読有、23 巻、2013、370-375
⑥ 福原綾子、三戸宏典、山西恭輔、向井馨一郎、柳澤嘉伸、中嶋章浩、前林憲誠、林田和久、松永寿人、トウレット障害を併存する強迫性障害の臨床像（第 1 報）　併存による臨床像への影響に関する多角的検討、精神医学、査読有、55 巻、2013、1063-1071
⑦ 松永寿人、林田和久、山西恭輔、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－、精神科診断学雑誌、査読有、6 巻、2013、7-13
⑧ 松永寿人、三戸宏典、山西恭輔、林田和久、難治性精神疾患の治療と現状 - 難治性強迫性障害患者の臨床像と対応 -、日本生物学的精神医学会雑誌、査読有、24 巻、2013、3-10
⑨ 松永寿人、三戸宏典、山西恭輔、林田和久、強迫性障害の典型例、精神科治療学、査読有、27 巻、2012、929-34
⑩ 山西恭輔、荒井克純、林田和久、前林憲誠、三戸宏典、福原綾子、柳澤嘉伸、松永寿人、トゥレット症候群を伴う強迫性障害の臨床像と治療 Blonanserin を用いた SSRI 強化療法を中心に、精神科、査読有、20 巻、2012、326-332

〔学会発表〕（計 7 件）

① 吉田賀一．中嶋章浩、向井馨一郎、林田和久、松永寿人．巻き込み行動への対処を主題とした認知行動療法が奏功した児童期発症の強迫障害の 2 症例．第 14 回日本認知療法学会．第 18 回日本摂食障害学会学術集会　合同学会．2014.9.12-14.グランキューブ大阪（大阪府大阪市）
② 有川綾子,三戸宏典,本山美久仁,山西恭輔,林田和久,前林憲誠,松永寿人.強迫性障害(Obsessive-compulsive and related disorders;OCRD)を複数併存し

ていた一例．第 110 回日本精神神経学会学術総会.2014.6.26-28．パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

③ 向井馨一郎,中嶋章浩,柳澤嘉伸,吉田賀一,本山美久仁,前林憲誠,林田和久,松永寿人.汚染/洗浄強迫の汚染の方向による異種性の検討．第 110 回日本精神神経学会学術総会．2014.6.26-28．パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

④ 林田和久,前林憲誠,清野仁美,田中真由美,堀尾万理,中嶋章浩,向井馨一郎,本山美久仁,柳澤嘉伸,松永寿人.強迫性障害に対する入院治療の効果についての検討．第 110 回日本精神神経学会学術総会．2014.6.26-28．パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

⑤ 中嶋章浩,向井馨一郎,柳澤嘉伸,林田和久,前林憲誠,林陽次,松永寿人,太田正幸.DSM-5 の溜め込み障害(hoarding disorder)の 3 症例-診断,臨床像,治療に関する検討-.第33回日本精神科診断学会．2013.11.7-8．ピアザ淡海（滋賀県大津市）

⑥ 松永寿人,林田和久,前林憲誠,三戸宏典,福原綾子.トウレット障害を併存する強迫性障害患者の臨床像や治療に関する多角的・前方視的検討.第 108 回日本精神神経学会学術総会 2012.5.25-27．札幌コンベンションセンター（北海道札幌市）

⑦ 林田和久,松永寿人,前林憲誠,三戸宏典,山西恭輔,福原綾子.トウレット障害を併存する強迫性障害患者の臨床像,および治療の検討．第 4 回日本不安障害学会学術大会 2012.2.4-6．早稲田大学国際会議場（東京都）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等：なし

６．研究組織

(1)研究代表者

林田　和久（HAYASHIDA Kazuhisa）

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号：40595419

(2)研究分担者:なし

(3)連携研究者：なし