

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461762

研究課題名(和文) 定量的MRI解析、MRSを用いた児童思春期の強迫性障害、発達障害の脳機能研究

研究課題名(英文) A Structural MRI and MRS Study on Brain Function of Child and Adolescent Obsessive-Compulsive and Autism Spectrum Disorder

研究代表者

中川 彰子 (NAKAGAWA, AKIKO)

千葉大学・子どものこころの発達教育研究センター・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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では児童思春期の強迫性障害(OCD)および自閉症スペクトラム障害(ASD)の病態生理の解明に役立てるため、OCDのASDの併存の有無による脳機能の違い、および認知行動療法による治療前後での変化をVBM解析により脳体積で、DTI解析により白質線維で検討した。

対象者数が少ないため、脳体積においては厳密には有意な部位が同定されなかったが、閾値を下げ、自閉傾向との相関が左小脳等で認められ、ASDの併存があると右島皮質の体積が大きい等の結果を得た。また、白質線維については治療後に右上前頭回と右下側頭回で有意な変化が認められた。これらの知見に着目して、今後人数を増やして検討をする必要がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the difference of brain function between child and adolescent OCD and ASD to contribute to give more evidence about the pathophysiology of these two disorders. We used two structural MRI examinations where morphometric of brain was investigated with VBM (voxel based morphometry) analysis and the features of white matter was investigated with DTI (diffusion tensor imaging) analysis. Due to the small number of the participants, we were not able to identify any significant brain region in VBM analysis when we applied statistically strict threshold. We, however, found negative correlation between the GM (gray matter) volumes and the AQ (autism-spectrum quotient) scores in the left cerebellum and the bigger volume in the right insula in OCD patients with comorbid ASD compared with those without it by using loose threshold. In DTI analysis, we found that the significant alterations in the right superior prefrontal gyrus and the right inferior temporal gyrus.

研究分野：精神医学

キーワード：強迫性障害 自閉症スペクトラム障害 定量的MRI解析 VBM DTI 治療効果 児童思春期

1. 研究開始当初の背景

強迫性障害 (Obsessive-Compulsive Disorder: 以下 OCD) は、慢性化、重症化しやすく、WHO によれば、身体疾患や外傷を入れたすべての疾患の中で生活障害度がトップ10位に入る難治な疾患である。近年、選択性セロトニン再取り込み阻害剤による薬物療法と認知行動療法の有効性が実証されてから、脳画像研究をはじめ、その病態生理の解明の研究が進んでいる。その成果もあり、DSM-5 の疾患分類からは、OCD は不安障害とは区別されている。

一方、発達障害 (現在の自閉症スペクトラム障害: Autism Spectrum Disorder: 以下 ASD) が社会的にも問題となってきたが、難治な精神疾患の基盤に ASD を有する者が多いことが注目されている。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おり、このような患者に対しては、その発達特性に応じた治療的対応、支援が求められる。

最近では、OCD と ASD の病因には共通する部分があることを実証する、脳画像解析による神経回路研究を含む神経遺伝学的研究等が盛んに進められているなど、両疾患の異同に対する注目が集まっている。

児童・思春期の強迫症状は成人とかなりの異なる性質があることは言われているが、この年代の OCD における ASD の併存やその特徴を検討した研究は国際的にもほとんどないことを踏まえ、研究代表者は両疾患の病態のさらなる解明のため、両疾患の脳機能を脳画像を用いて検討することの重要性を見出した。OCD では、いわゆる OCD ループといわれる皮質線条体回路を超えた小脳を含むより広範囲な神経回路の関与が実証されてきている。なお、これまで研究代表者のおこなってきた機能的 MRI (functional MRI; fMRI) を用いた研究で指摘される、神経心理課題や症状賦活課題が確実に行われているかどうかの問題が、児童思春期の年代でより増幅されることを考慮し、撮像

時間も短くてすむ定量的 MRI 解析である VBM (Voxel Based Morphometry)、さらに白質繊維の異常を調べる DTI (Diffusion Tensor Imaging) を合わせて用いることが望ましいと考えた。

2. 研究の目的

本研究は、児童・思春期の OCD 患者のうち、ASD を併存する患者と ASD を併存しない患者に対し、定量的 MRI 解析を用いて脳機能の差異を、健常群を用いて検討することを目的とする。さらに、認知行動療法による強迫症状の改善前後での変化を検討する。

3. 研究の方法

(1) 対象被験者

・OCD 患者: DSM 診断により OCD と診断され、本研究に文書で同意したもの。但し、10 歳以上、17 歳以下のものとし、強迫症状重症度評価 CY-BOCS (Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; 40 点満点) の総得点が 17 点未満の軽症のもの、および IQ が 80 未満のもの、精神病圏のものを除外する。

・健常コントロール: 上記 OCD 患者と年齢、性別をマッチさせたもの

(被験者に説明し、同意を得る方法: 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、被験者の自由意志による同意を文書で得る。対象患者が未成年であるため、保護者からも同意の署名を得る。)

(2) 試験の方法

ASD の診断をおこない、ASD 併存群: OCD (ASD+)、ASD 非併存群: OCD (ASD-) に分類対象の患者についての詳細な生育歴、発達歴を聴取し、最終的には DSM-5 により 2 名の精神科医の合議により ASD の診断の確定を行うが、下記の検査結果も参考にする。

・ADOS-2 日本語版 (Autism Diagnostic Observation Schedule Scale; Second Edition) 本人を観察評価

・ADI-R 日本語版 (Autism Diagnostic Interview-Revised) 保護者より半構造化面接で聴取

・自閉スペクトラム指数日本語版 - 小児用 (Autistic-Spectrum Quotient Japanese version: AQ-J Child version) 自記式尺度

強迫症状評価

・CY-BOCS (Children's Yale-Brown Obsessive-compulsive Scale): 国際的に用いられている子どもの強迫症状の重症度評価

治療

上記患者に対し週 1、回 50 分の認知行動療法を必要に応じて 12 - 16 回行い、1、3、6、12 か月後に治療的フォローアップを行う。

定量的 MRI 撮像およびデータ解析

千葉大学医学部附属病院の高磁場 MRI 装置 (GE Discovery MR750 3.0T) を用いて、治療前の上記 OCD(ASD+)群、OCD(ASD-)群、および健常コントロール群の撮像と以下の解析を行い、群間の比較検討を行う。

患者群では、治療前と治療的フォローアップの 1 年後との比較検討を行い、変化のあった部位を調べる。

また、患者群では、治療前の OCD における AQ との相関のある部位の検討も行う。この際には、年齢、性別の影響を共変量として除外し、同定した。

・VBM 解析では、3D の T1 強調画像を用いて各群の灰白質、白質の全体、および各脳部位の容量を脳画像解析ソフトである SPM8 (Statistical Parametric Mapping) により解析する。

・DTI 解析では TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) を用いて神経線維の異常を調べる。

4. 研究成果

(1) 被験者

患者群は 24 名 (男性 15 名、女性 9 名)、平均年齢 13.7 ± 2.1 歳 (10 ~ 16 歳)、健常群は 13 名 (男性 6 名、女性 7 名)、平均年齢 14.4 ± 1.9 歳 (11 ~ 17 歳) であった。

治療前の CY-BOCS の平均総得点は患者全体で 26.0 ± 7.3 点、OCD(ASD+)群は 15 名で 25.2 ± 7.1 点、OCD(ASD-)群は 9 名で 27.4 ± 7.6 点であった。

(2) 治療の結果

治療前後での MRI 撮像が研究機関内に終了できたものが 9 名で、OCD(ASD+) が 5 名 (男性 4 名、女性 1 名)、OCD(ASD-) が 4 名 (男性 3 名、女性 1 名) であった。この 9 名の CY-BOCS の総得点は 2 回の撮像の間に (平均間隔 22.1 ± 8.2 か月) 平均 25.3 ± 9.2 点から 13.6 ± 10.5 点に改善した。まだ人数が少なく、統計解析によるものではないが、ASD の併存があっても、患者に合わせた認知行動療法を行えば、強迫症状のかなりの改善がみられている。また、セッションの間隔や 2 回目の撮像の予約状況、患者の都合になるべく合わせたため、当初の約 1 年後よりも撮像の間隔が延長されたが、治療的にフォローアップを行ったため、ほとんどの患者で 2 回目の撮像時に強迫症状の改善は維持された状態であった。

(3) 定量的 MRI 画像解析の結果

VBM 解析

統計解析は、a) 健常者 (n=13) と治療前の OCD 患者 (n=24) の群間比較、b) 治療前の OCD 患者 (n=24) と AQ スコアとの相関、c) 治療前の OCD 患者のうち、ASD の併存の有無による群間比較 (併存無 n=9、併存あり n=15) について、統計解析をおこなった。多重比較補正を行って解析をすると、有意な部位が見出されないため、

height threshold を $p < 0.001$ (多重比較補正なし) とし、かつ、expected voxels per cluster 以上のボクセルサイズを持つクラスターを統計閾値と定め、解析を行った。なお、年齢と性別は共変量として影響を除外した。

その結果、a) 右中前頭回、中側頭回および右後部帯状回体積が健常者と比較して OCD 患者で有意に高かった。また、左中前頭回、右楔前部、右下前頭回体積が健常者と比較して OCD 患者で有意に小さかった。

b) 左下側頭回および左小脳の体積において AQ スコアと負の相関があった。

c) 右島体積が ASD の併存無の患者と比較して併存有の患者で有意に大きかった。

右角回体積が ASD の併存無の患者と比較して併存有の患者で有意に小さかった。

DTI 解析

DTI 解析は FSL5.3 を用いて FA 画像を作成した後、TBSS で実施した。統計解析は、a) 健常者 ($n=13$) と治療前の OCD 患者 ($n=24$) の FA 値の群間比較、b) CBT を完了した OCD 患者の FA 値の治療前後比較 ($n=9$, Paired t-test)、c) 治療前の OCD 患者 ($n=24$) の FA 値と AQ スコアとの相関、d) 治療前の OCD 患者のうち、ASD の併存の有無による FA 値の群間比較 (併存無 $n=9$ 、併存あり $n=15$) について、 $p < 0.01$ (TFCE 補正後) かつボクセルサイズ 15 以上を統計閾値として検証した。b) を除き、年齢と性別は共変量として影響を除外した。

その結果、a) 右後頭極と左上前頭回で健常者と比較して OCD 患者で低い FA 値を示した。

b) 左上前頭回と右下側頭回で、OCD 患者の CBT 後に FA 値が増加した。

c) 治療前の OCD 患者の FA 値と AQ スコアと有意に相関する部位はなかった。

d) ASD の併存の有無による OCD 患者の FA 値に有意差はなかった。

以上の結果をまとめると、ASD を併存すると難

治であるといわれるが、認知行動療法を患者に合わせて適用することにより、OCD(ASD+)群でもかなりの改善がみられた。対象者のリクルートのスピードが予想以上に遅くなり、対象患者数が十分でなかったため、脳体積においては厳密には有意な関与部位が同定されなかったが、閾値を下げた結果、自閉傾向との負の相関が左小脳等で認められ、OCD 児で ASD の併存があると、そうでないものに比べて右島皮質の体積が大きい等の結果を得た。また、白質線維については、治療後に右上前頭回と右下側頭回で有意な変化が認められた。本研究で同定されたこれらの部位は、OCD および ASD において、健常者との違いが報告されてきている部位である。この知見に着目しながら、今後人数を増やして検討を重ねてゆく必要がある。

5. 主な発表論文等

(1) 雑誌論文 (計 6 件)

Masaru Kuno, Yoshiyuki Hirano, Akiko Nakagawa, Kenichi Asano, Fumiyo Oshima, Sawako Nagaoka, Koji Matsumoto, Yoshitada Masuda, Masaomi Iyo, Eiji Shimizu, White matter features associated with autistic traits in obsessive-compulsive disorder. *Front Psychiatry* (in press) 査読有

Haruna Koike, Aki Tsuchiyagaito, Yoshiyuki Hirano, Fumiyo Oshima, Kenichi Asano, Yoshinori Sugiura, Osamu Kobori, Ryotaro Ishikawa, Hirofumi Nishinaka, Eiji Shimizu, Akiko Nakagawa Reliability and validity of the Japanese version of the Obsessive-Compulsive Inventory -Revised (OCI-R). *Current Psychology* (in press) 査読有

Tsuchiyagaito A, Hirano Y, Asano K, Oshima F, Nagaoka S, Takebayashi Y, Matsumoto K, Masuda Y, Iyo M, Shimizu E, Nakagawa A, Cognitive-Behavioral Therapy for

Obsessive-Compulsive Disorder with and without Autism Spectrum Disorder: Gray Matter Differences Associated with Poor Outcome. Front Psychiatry, 15(8), 143, 2017 査読有

[学会発表](計 5 件)

久能勝, 永岡紗和子, Choque N, 加藤奈子, 大城恵子, 永岡麻貴, 大島郁葉, 中川彰子, 清水栄司. 自閉症スペクトラム障害を合併する児童強迫性障害に対する認知行動療法の効果と症例の考察、第 57 回児童青年精神医学会総会、岡山、2016/10/27-10/29

Nakagawa A, Kuno M, Nagaoka S, et al, Clinical Characteristics and Treatment Outcome of Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder with Comorbid Autism Spectrum Disorder, The 46th European Association of Behavioural Cognitive Therapies Congress, 1/9/2016, Stockholm (Kingdom of Sweden)

Nakagawa A: Long-term prognosis in OCD patients- comparison between with and without comorbid ASD. The 8th World Congress of Behavioural and Cognitive Therapies, 23/6/2016 Melbourne (Australia)

6. 研究組織

(1)研究代表者

中川 彰子 (NAKAGAWA, AKIKO)
千葉大学・子どものこころの発達研究センター・
特任教授
研究者番号: 70253424

(2)研究分担者

平野 好幸 (HIRANO, YOSHIHUKI)
千葉大学・子どものこころの発達研究センター・
特任教授
研究者番号: 50386843

富安 もよこ (TOMIYASU, MOYOKO)
千葉大学・子どものこころの発達研究センター・
特任講師
研究者番号: 10443079

浅野 憲一 (ASANO, KENICHI)

千葉大学・子どものこころの発達研究センター・
特任講師
研究者番号: 60583432

吉浦 敬 (YOSHIURA, TADASHI)
鹿児島大学・医歯学域医学系・教授
研究者番号: 40322747