

## 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23年12月26日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591410

研究課題名（和文）高磁場 MRS と多チャンネル NIRS を用いた強迫性障害の薬物応答性予測に関する研究

研究課題名（英文）Neuroimaging study to predict clinical response of obsessive-compulsive disorder by using 3-Tesla proton MRS and multichannel NIRS

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・精神医学分野・准教授

研究者番号：90346594

研究成果の概要（和文）：

強迫性障害患者の薬物応答性予測因子となりうる客観的指標を探索することを目的に研究を行った。臨床特徴では SSRI に非定型抗精神病薬を付加して反応の見られた群は発症年齢が有意に低く洞察も乏しかった。MRS では右基底核における強迫性障害患者の NAA/Cr は健常者と比較して高い傾向があり、NIRS では強迫性障害患者群は健常群に比べて前頭葉の oxyHb 濃度の有意な低下がみられた。

研究成果の概要（英文）：

We studied to find predictors of clinical response of obsessive-compulsive disorder by using 3-Tesla proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) and multichannel near-infrared spectroscopy (NIRS). Significantly lower insight levels and earlier onset were observed in responders to SSRI with atypical antipsychotic. Obsessive-compulsive disorder patients showed higher level of NAA/Cr in right basal ganglia by using 3-Tesla proton MRS and hypofrontality by using multichannel NIRS compared to control group.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経化学

キーワード：強迫性障害 NIRS MRS SSRI 薬物応答性 脳血流 非定型抗精神病薬 NAA

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 強迫性障害（obsessive-compulsive disorder; OCD）の薬物治療は SSRI（selective serotonin reuptake inhibitor）などの serotonin 再取り込み作用を持つ薬物が第一選択となるが、40～

60%の患者は SSRI に十分な反応を示さない。SSRI に反応が見られない場合には、risperidone, olanzapine などの非定型抗精神病薬の付加療法が有効であるが、それでもなお治療抵抗

性の患者も存在する。あらかじめ薬物応答性の予測ができれば効率のよい治療が可能となるが、現在のところOCDの薬物応答性に関する客観的指標は確立されていない。

(2) 大脳基底核の障害を起こす神経疾患の患者に強迫症状がみられるという事実や治療抵抗性のOCDに対して海外では定位脳手術や深部脳刺激などの外科的な手法が有効であることをふまえ、OCDでは脳の特定部位の異常が存在するのではないかと推定されてきた。現在ではOCDは前頭葉-基底核-視床を結び前頭葉に戻るループ、つまり前頭葉皮質下回路の異常に論点が集中しており、特に眼窩前頭皮質-尾状核腹内側核-淡蒼球内節/黒質-視床を結ぶ回路はOCD回路と呼ばれこの部位の過活動がOCDと関与しているといわれている。この回路には前頭葉の実行機能やうつ病に関わりが深いといわれる背外側前頭前野-尾状核背外側核-淡蒼球外節-視床を結ぶ実行機能回路も関与している。眼窩前頭皮質から淡蒼球内節を通り視床にいたる直接路は背外側前頭前野に始まる間接路の抑制を受けてお互いに均衡を保っている。直接路と間接路は視床から皮質に帰る連絡路に相反する効果を持っていて、複雑なプログラムの促進と抑制を行っているが、OCDでは直接路に持続的抑制をもたらす間接路のnegative feedbackとしての機能が低下し、直接路が過活動状態となっているのではないかと推定されている。

我々はこれまでに、1.5T MRI装置で撮像した<sup>1</sup>H-MRSにおいて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)。さらに、3Teslaの高磁場MR装置を用いた<sup>1</sup>H-MRS (3T <sup>1</sup>H-MRS) によってのみ検出可能なglutamine (Gln), glutamate (Glu),  $\gamma$ -amino butyric acid

(GABA) などのアミノ酸系神経伝達物質の定量データも蓄積してきた。

(3) 一方、OCD患者では、眼窩前頭前野および背外側前頭前野に關与する神経心理学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。我々は自然な状態で前頭葉機能を評価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近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy ; 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前頭葉の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

強迫性障害患者の薬物応答性の違いに関する生物学的差異に着目し、薬物応答性予測因子となりうる客観的指標を探索することを目的に研究を行った。具体的には3T <sup>1</sup>H-MRSと多チャンネルNIRSの機能画像手法を用いて、強迫性障害患者の脳内代謝物質と経時的脳血流を定量し比較検討した。本研究は3T <sup>1</sup>H-MRSと多チャンネルNIRSという2種類の機能画像手法を用いて、薬物応答性の異なるOCD患者の脳代謝と脳機能の生物学的差異を見だし、薬物応答性予測因子に関する検討を行うことを目的としている。

## 3. 研究の方法

(1)強迫性障害患者の薬物応答性と臨床特徴の関連を見出すために、80人の強迫性障害患者を、SSRIに反応のあるもの、SSRIに非定型抗精神病薬を付加して反応のあるもの、これらの薬物療法に反応のないものの3群に分類して、その臨床特徴の解析を行った。

(2) 強迫性障害患者 23人と年齢性別を一致させた健常対象者 28人を対象として高磁場の3T-MR装置を用いて、帯状回と左基底核にボクセルをおき<sup>1</sup>H-MRSの撮像を行い、N-アセチルアスパラギン酸(NAA)、コリン含有物質 (Cho)、クレアチン/クレアチンリン酸

(creatine-phosphocreatine ; Cr)、グルタミン (Gln)、グルタミン酸 (Glu)、ミオイノシトール(mI) および GABA の定量を行った。さらに、強迫性障害患者 20 人と年齢性別を一致させた健常対象者 20 人を対象として左右基底核にボクセルをおき <sup>1</sup>H-MRS の撮像を行い、NAA、Cho、Cr、Gln、Glu、mI および GABA の定量を行い脳内代謝物質の左右差について検討した。

(3) 強迫性障害患者 8 人と性別、年齢、知能指数を一致させた健常被験者 8 人に対して、仮名版と漢字版の 2 種類の日本語版 Stroop Test を施行し、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 装置を用いて解析した。

#### 4. 研究成果

(1) 対象となった強迫性障害患者 80 人のうち、43 人は SSRI に反応し、22 人は SSRI に非定型抗精神病薬を付加して改善したが、残りの 15 人は薬物治療に反応がみられなかった。SSRI に非定型抗精神病薬を付加して反応の見られた群は SSRI 単剤で反応の見られた群に比べて発症年齢が有意に低く洞察も乏しかった。また、薬物治療に反応の見られなかった群は初診時の重症度が高く合併症を持つ割合が高かった。治療後の改善度は SSRI 単剤で反応の見られた群が有意に良好であるという結果が得られた。

(2) 基底核における強迫性障害患者の NAA/Cr は健常者と比較して高い傾向があり、右が左に比べて有意に高かった。Glu/Cr, Gln/Cr, mI/Cr, Cho/Cr は強迫性障害患者と健常者との間に有意な差はなく、また左右差も見られなかった。これらのデータを薬物応答性の違いを因子として分析中である。

(3) 日本語版 Stroop かな条件の一致課題に比べて、不一致課題で oxyHb 濃度の有意な上昇が認められた。右前頭葉前部が、右前頭葉

後部に比べて有意な oxyHb 濃度の上昇を示した。不一致課題において、強迫性障害患者群は、コントロール群に比べて oxyHb 濃度の有意な低下がみられた。漢字条件では、全ての要因において有意差は認められなかった。さらに症例数を増やして薬物応答性や臨床特徴との関連を探索。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

1. Ueoka Y, Tomotake M, Tanaka T, Kaneda Y, Taniguchi K, Nakataki M, Numata S, Tayoshi S, Yamauchi K, Sumitani S, Ohmori T, Ueno S, Ohmori T. Quality of life and cognitive dysfunction in people with schizophrenia. Progress in psychopharmacology and biological psychiatry. 査読有 35(1)53-59.2011

2. Harada M, Taki M M, Nose A, Kubo H, Mori K, Hiromu Nishitani, Tsuyoshi Matsuda, 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 Dis. 査読有 41(4)447-55.2011

3. 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 Tesla Instrument and its Dependence on Brain Region and the Female Menstrual Cycle. Human Brain Mapping. 査読有 32(5)828-33 2011

4. Tayoshi S, Nakataki M, Sumitani S,

Taniguchi K, Shibuya-Tayoshi S, Numata S, Iga J, Ueno S, Harada M, Ohmori T. GABA concentration in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic medication: A proton magnetic resonance spectroscopy study. Schizophr Res. 査読有 117(1):83-91.2010

5. Tayoshi S, Sumitani S, Taniguchi K, Shibuya-Tayoshi S, Numata S, Iga J, Nakataki M, Ueno S, Harada M, Ohmori T. Metabolite changes and gender differences in schizophrenia using 3-Tesla proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). Schizophr Res. 査読有 108:69-77. 2009

6. Numata S, Iga J, Nakataki M, Tayoshi S, Taniguchi K, Sumitani S, Tomotake M, Tanahashi T, Itakura M, Kamegaya Y, Tatsumi M, Sano A, Asada T, Kunugi H, Ueno S, Ohmori T. Gene suppression and association analysis of the phosphodiesterase 4B(PDE4B)gene in major depressive disorder in the Japanese population. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 査読有 150(4):527-534. 2009

7. 住谷さつき、NIRS 研究と臨床への応用 脳と精神の医学 査読なし 20(3)163-169,2009

8. 住谷さつき 強迫性障害の現在とこれから OCD の病態：神経化学的側面を中心に 精神神経学雑誌 査読なし 111(7) 796-801,2009

9. 住谷さつき 宮田幸奈 秋山麻衣 谷

口京子 大森哲郎 多チャンネル近赤外線スペクトロスコープを用いた強迫性障害の前頭葉機能の検討 強迫性障害の研究 10 査読なし 41-48 星和書店 2009

10. 住谷さつき 原田雅史 MRS 精神疾患の脳画像解析・診断学 査読なし 30-36, 2008. 南山堂

[学会発表] (計7件)

1. Satsuki Sumitani, Yusuke Uenishi, Shuhei Watanabe, Yukina Watanabe, Mai Akiyama, Tetsuro Ohmori Relationship between the level of difficulty of task and hemodynamic change measured by NIRS. 10th World Congress of Biological Psychiatry (Prague) 29May-2June 2011

2. 住谷さつき 田吉伸哉 中瀧理仁 大森哲郎  
高磁場 MRS を用いた非侵襲的脳内代謝物質測定による統合失調症アミノ酸仮説の検討  
第7回統合失調症研究会 2011年2月5日 (東京)

3. 住谷さつき 上西優介 渡邊周平 渡部幸奈 秋山麻衣 大森哲郎  
近赤外線スペクトロスコープを用いた課題の難易度と前頭葉血流変化の関連  
第32回日本生物学的精神医学会 2010年10月7日 (小倉)

4. Satsuki Sumitani, Tetsuro Ohmori Clinical features in patients with obsessive-compulsive disorder with different pharmacological response.

XXV2 CINP Congress (Hong Kong) 6-10  
June 2010

5. 住谷さつき

シンポジウム 強迫性障害治療の現況今後  
OCD の薬物療法の現況と今後 日本不安  
障害学会 2010年3月7日(大阪)

6. 住谷さつき 大森哲郎

強迫性障害の薬物応答性と臨床特徴につい  
て 第31回臨床精神薬理学会 2009年11  
月14日(京都)

7. 住谷さつき 原田雅史 久保均 田吉  
伸哉 大森哲郎

3T proton MRS を用いた強迫性障害の基  
底核における代謝物質の左右差の検討  
第31回日本生物学的精神医学会 2009年  
4月25日(京都)

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

田吉 伸哉 (TAYOSHI SHINYA)  
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス  
研究部・助教  
研究者番号：90403724  
(H20, H21 研究分担者)