

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07547

研究課題名（和文）拡散テンソル画像等によるためこみ症の脳構造異常の解明

研究課題名（英文）Investigation of the brain structural abnormalities in Hoarding Disorder by using diffusion tensor

研究代表者

中尾 智博（Nakao, Tomohiro）

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：50423554

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：ためこみ症患者25名と健常対照者36名を対象とした拡散テンソル画像に対して Tract-based spatial statistics (TBSS) を用いた解析を行った。ためこみ症患者群では健常対照群と比較して、拡散異方性比率（Fractional anisotropy）の減少と放射拡散係数（Radial diffusivity）の増加を示し、前頭皮質視床回路、前頭頭頂ネットワーク、前頭辺縁系経路などの前頭白質路に広範な変化を認めた。前頭白質路が接続する皮質領域が担う認知機能についてためこみ症では機能障害を指摘されており、今回の結果はためこみ症の生物学的基盤の解明へ有用な知見となりうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ためこみ症（HD）は、若年発症後は自然回復せずに慢性化するとされるが、一方で病識の乏しさから受診にはつながらにくい。それにより本邦ではHDに関する疫学調査や生物学的な研究は極めて少ないが、「ごみ屋敷」と呼ばれる社会問題とも深く関係していると考えられ、早期診断と介入、治療のためにも病態の解明が重要である。今回の研究ではためこみ症の重症度と関連した、健常対照群と有意な差を示す前頭白質路に関する所見が得られ、これはHDで機能障害を認めるとされる領域と構造的にも関連しており、病態解明にむけて新たな知見が得られたと考えている。

研究成果の概要（英文）：Tract-based spatial statistics (TBSS) analysis was performed on diffusion tensor image of 25 hoarding patients and 36 healthy controls. Compared to healthy controls, the patients with hoarding showed a decrease in Fractional anisotropy ratio and an increase in Radial diffusivity, and extensive changes in frontal white matter tracts, including frontal corticothalamic circuits, frontoparietal networks, and frontolimbic pathways. The results showed extensive changes in frontal white matter tracts, including frontal cortical thalamic circuits, frontoparietal networks, and frontal limbic pathways. The results of this study may provide useful information for elucidating the biological basis of hoarding syndrome, since cognitive functions of cortical areas connected to frontal white matter tracts have been reported to be dysfunctional in hoarding syndrome.

研究分野：精神神経科学

キーワード：ためこみ症 Hoarding disorder 安静時機能的脳画像 rfMRI 拡散テンソル画像 diffusion tensor image TBSS gyrification

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ためこみ症(Hoarding disorder: HD)の主症状であるためこみは、一般的には価値がないとされるものを収集保存し、捨てることが出来ない症状のことを指す。DSM-5におけるHDの診断基準は、1)不要または価値の少ないものの過剰獲得と放棄困難、2)本来の用途を行えないほど散らかった居住空間、3)ためこみによる著しい苦痛や機能障害、であり、さらに4)脳外傷や脳血管障害などの器質的異常、5)強迫症(Obsessive-Compulsive disorder: OCD)や他の精神疾患、によるためこみが除外される。従来は、洗浄や確認など他の強迫症状と同じくOCDのサブタイプの一つとされていたが、近年の研究でOCDとは異なる病態基盤を持つことが示唆され、独立した疾患概念として提唱されたものである。HDは、若年発症後は自然回復せずに慢性化するとされるが、一方で病識の乏しさから受診にはつながりにくい。それにより本邦ではHDに関する疫学調査や生物学的な研究は極めて少なく、しばしばマスメディアで取り上げられる通称「ゴミ屋敷」などの社会的問題との関連も強く示唆されているが、精神医学の領域からはほとんどアプローチがなされていないのが現状である。

ためこみの生物学的基盤として、課題関連型脳機能画像:task-based Functional MRI(fMRI)において前部帯状回・背外側前頭前野・島皮質の活動が高いことが報告されており(Tolin 2012, C.Hough 2016)、神経心理機能検査では反応抑制、セットシフト、視空間計画、意思決定等において認知機能低下の存在が示唆されているが(Morein-Zamir S, 2014)、見解の一致は得られておらず、更なる知見の蓄積が必要とされる。

我々は平成27年度から科研費による研究支援を受けてHD、OCD、健常対照群を対象として神経心理機能検査と脳形態画像所見の解析を実施し、前頭極と前頭眼窩面を含む前頭葉領域にHDに特異的な脳構造の異常を見出した。また、HD群を対象とした安静時fMRIの関心領域(Region of interest: ROI)を背外側前頭前野、眼窩前頭皮質、前部帯状回、島皮質に設定しての解析を進めてきた。

2. 研究の目的

HDには局在的な脳構造異常に加え、脳全体のネットワークや複数の脳領域間の機能的結合性の変化が存在する可能性があり、本研究ではHD患者群、健常対照群を対象として拡散テンソル画像を取得しTract-based Spatial Statistics(TBSS)を用いた解析、安静時の脳機能画像:resting state functional MRI(rsfMRI)に対してSeed-based analysisを実施し、それらの結果とためこみ症及び併存症の重症度との相関を検討する。

また、本邦ではためこみに関する臨床調査自体がほとんど行われていないのが現状であり、半構造化された面接と各種臨床症状評価を行うことで、正確な診断基準に基づきHD診断を行い、併存症、臨床的な特徴を検討することも目的とする。

3. 研究の方法

(1)被験者について:代表者の所属する行動療法研究室が開設しているインターネット上の情報サイトでためこみを有する被験者を募集する。また、行動療法外来でも被験者を募る。

(2)診断評価について:HD診断については、ロンドン大学で用いられている構造化面接マニュアルであるSIHD(Structured Interview for Hoarding Disorder)を和訳し日本人向けに修正したものをを用いる。その他の精神疾患に対する評価としてはSCID-を用いて半構造化面接を実施する。HDに合併することの多い注意欠如多動症(ADHD:Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder)の診断についてはADHD診断の半構造化面接であるCAADID日本語版を用いる。

(3)臨床症状評価について:ためこみ症状の評価は以下の二つを用いる。

・HRS-I(Hoarding Rating Scale-Interview)部屋の散らかり度合い、捨てることの難しさ、過剰な取得、捨てることに伴う苦痛、生活機能障害の5項目を各々7段階評価する。

・CIR(Clutter Imaging Rating)リビングルーム、台所、寝室といった居室の散らかり具合を写真サンプルを用いて9段階評価する。

(4)頭部MRIについて:当院放射線科協力の下、3テスラの高解像度MRI装置を用いて実施する。

4. 研究成果

HD25 名と年齢・性別をマッチさせた HC36 名に対し、白質の微細構造を評価するために用いられる拡散テンソル画像 (DTI: diffusion weighted image) を取得し、TBSS を用いて主要な白質路の異常を調査した。さらに、臨床的特徴との相関関係を調査するために関心領域の事後解析を実施した。TBSS では、対照群と比較して HD 患者の広範な白質路において水分子の拡散の異方性示す拡散異方性比率 (FA) の減少 (図 1) と拡散の程度を示す放射拡散係数 (RD) の増加 (図 2) を示した。関心領域の事後解析では、ためこみ症状の重症度と左内包前脚 (ALIC) の FA は負の相関を示し、さらに、ためこみ症状の重症度と右前視床放線 (ATR) の RD は正の相関を示した。HD 患者では、前頭皮質視床回路、前頭頭頂葉ネットワーク、前頭辺縁系経路などの前頭白質路に広範な変化が認められた。本研究から、HD における、ためこみ症状の重症度に関連する前頭白質路の異常と、HD の認知機能障害に関わる皮質領域の異常との関連を示唆する結果が得られた。

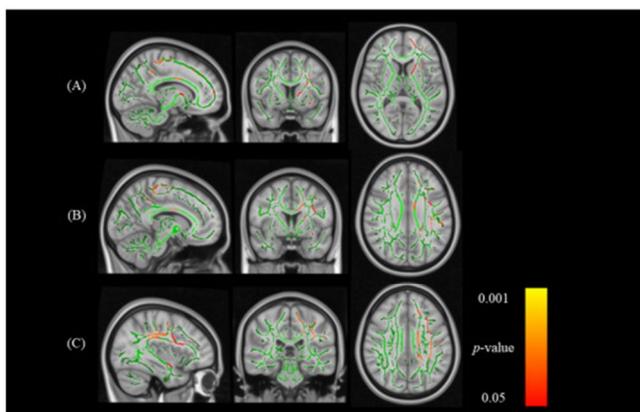


図1. FAの群間差

HD群ではHC群と比較し有意にFAが減少していた [p<0.05、閾値なしクラスター強調 (TFCE) 多重比較補正]
(A)左視床前方放射 (ATR)、左内被膜前縁 (ALIC)、左外被 (EC)、左雲状筋膜 (UF)、左下前頭後頭筋膜 (IFOF)、および小鉗子、(B) 脳梁体 (CC)、および (C) 左上縦筋膜 (SLF)、左放線冠前部 (ACR)、左放線冠上部 (SCR)、左放線冠後部 (PCR)、および左皮質脊髄路。

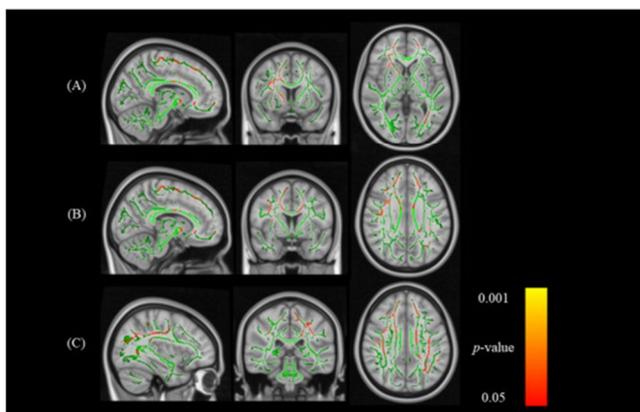


図2. RDの群間差

HD群ではHC群と比較し、(A)右視床前部において有意にRDが増加していた [p<0.05、閾値なしクラスター強調 (TFCE) 多重比較補正]
(A) 右視床前方放射 (ATR)、右内被膜前縁 (ALIC)、右外被 (EC)、右下前頭-後頭筋膜 (IFOF)、(B)脳梁(前部、体部、脾部)、(C)両側上縦筋膜(SLF)、両側放線冠前部(ACR)、両側放線冠上部 (SCR)、左放線冠後部(PCR)。

HD24 名と年齢・性別をマッチさせた HC31 名に対し、rsfMRI データを取得し、課題関連機能的磁気共鳴画像法の先行研究において異常を認めている島皮質・前部帯状回を関心領域とした Seed-based analysis を行った。その結果、HD 群は HC 群と比較して、右島皮質と右下前頭回の安静時機能的結合性の低下、右島皮質と左上側頭回の安静時機能的結合性の低下を認めた。前部帯状回を関心領域とした安静時機能的結合性については有意な群間差を認めなかった。また、右島皮質と右下前頭回、および右島皮質と左上側頭回の機能的結合性低下と、ためこみ症およびためこみ症に併存することの多いうつ病・注意欠如多動症の重症度指標との相関について検討したが、有意な相関は認めなかった。先行研究では、ためこみ症状誘発課題中の島皮質と下前頭回における異常な脳活動は、HD における優柔不断性と意味処理の文脈における認知制御の指標と関連が示されており (Stevens et al., 2020)、本研究における同領域の変化は HD の神経生物学的基盤に関する重要な知見が得られる可能性がある。上側頭回は他者の意図を再評価するような社会的認知に関与していることが示唆されており (Grecucci et al., 2013)、HD に関する過去のいくつかの fMRI 研究では上側頭回の異常が指摘されている (Levy et al., 2019; Stevens et al., 2020)。本研究により明らかとなった HD における右島皮質と左上側頭回間の安静時機能的結合の低下は、社会的認知の障害に関連する HD の神経生物学的特徴に関する新たな洞察を提供するかもしれない。

前述の白質路については論文を作成し、Journal of psychiatric research に掲載された。島皮質と前頭回の安静時機能的結合性については論文を作成し投稿中であり、国際学会 (23RD WPA WORLD CONGRESS OF PSYCHIATRY) で発表を行った。また、ためこみ症の実態や他精神疾患との関連について日本認知・行動療法学会や不安症学会で発表し、「精神科治療学」「臨床精神薬理」等雑誌に広く寄稿し、精神科医療従事者、HD 患者やその家族が最新の知見を含む適切な知識を得られるよう啓蒙に努めた。

<文献>

C.Hough et al.: Comparison of brain activation patterns during executive function tasks in hoarding disorder and non-hoarding OCD. *Psychiatry Research : Neuroimaging*, 2016; 255: 50-59 DOI: 10.1016/j.pscychresns.2016.07.007

Tolin, et al.: Neural Mechanisms of Decision Making in Hoarding Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2012; 69:832-841 DOI: 10.1016/j.pscychresns.2013.11.009

Morein-Zamir S, et al.: The profile of executive function in OCD hoarders and hoarding disorder. *Psychiatry research*, 2014; 215:659-67 DOI:10.1016/j.pscychres.2013.12.026.

T.Mizobe et.al.: Abnormal white matter structure in hoarding disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 2022; 148; 1-8 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2022.01.031

Stevens, M.C., Levy, H.C., Hallion, L.S., Wootton, B.M., Tolin, D.F., 2020. Functional Neuroimaging Test of an Emerging Neurobiological Model of Hoarding Disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 5(1), 68-75.

Grecucci, A., Giorgetta, C., Bonini, N., Sanfey, A.G., 2013. Reappraising social emotions: the role of inferior frontal gyrus, temporo-parietal junction and insula in interpersonal emotion regulation. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 523.

Levy, H.C., Stevens, M.C., Glahn, D.C., Pancholi, K., Tolin, D.F., 2019. Distinct resting state functional connectivity abnormalities in hoarding disorder and major depressive disorder. *J. Psychiatr. Res.* 113, 108-116.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Taro Mizobe, Keisuke Ikari, Hirofumi Tomiyama, Keitaro Murayama, Kenta Kato, Suguru Hasuzawa, Osamu Togao, Akio Hiwatashi, Tomohiro Nakao	4. 巻 148
2. 論文標題 Abnormal white matter structure in hoarding disorder	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpsychires.2022.01.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 加藤研太, 豊見山泰史, 村山桂太郎, 中尾智博
2. 発表標題 ためこみ症の安静時脳活動.
3. 学会等名 第14回日本不安 症学会学術大会.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤研太, 村山桂太郎, 豊見山泰史, 松尾陽, 中尾智博
2. 発表標題 ためこみ症発症の臨床因子に関する 検討：所有物への信念とライフイベント
3. 学会等名 日本認知・行動療法学会第48回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中尾智博
2. 発表標題 強迫症・ためこみ症と神経発達症
3. 学会等名 日本認知・行動療法学会第47回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾智博
2. 発表標題 ためこみ症の病態と治療
3. 学会等名 横浜市精神科医総会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松尾陽, 村山桂太郎, 豊見山泰史, 加藤研太, 中尾智博
2. 発表標題 ためこみ症は脳皮質gyrificationの変化を認めるだろうか?
3. 学会等名 第15回不安症学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤研太, 村山桂太郎, 豊見山泰史, 中尾智博
2. 発表標題 ALTERATIONS OF RESTING-STATE FUNCTIONAL CONNECTIVITY RELATED TO COGNITIVE PROCESSING IN HOARDING DISORDER
3. 学会等名 23RD WPA WORLD CONGRESS OF PSYCHIATRY
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 松尾陽, 中尾智博	4. 発行年 2022年
2. 出版社 星和書店	5. 総ページ数 5
3. 書名 精神科治療学Vol.37増刊号 「自宅がモノで溢れ返っているけれど, どうしても捨てられないんです」	

1. 著者名 加藤研太, 中尾智博	4. 発行年 2022年
2. 出版社 星和書店	5. 総ページ数 6
3. 書名 精神科治療学 Vol. 38 (2) 「もの」へのとらわれとこだわり	

1. 著者名 中尾智博	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 6
3. 書名 ためこみ症と社会的孤立 ゴミ屋敷問題の処方箋. 特集 社会につなげられない隠されたひきこもり 8050問題. 公衆衛生Vol.85 No.10	

1. 著者名 中尾智博	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本児童精神医学会	5. 総ページ数 8
3. 書名 ためこみ症の臨床 ASD・ADHDとの関連を中心に . 児童精神医学とその近接領域62	

1. 著者名 中尾智博	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本精神神経学会	5. 総ページ数 6
3. 書名 強迫症または関連症群. ICD-11「精神, 行動, 神経発達の疾患」分類と病名の解説シリーズ各論 . 精神神経学雑誌123	

1. 著者名 加藤研太, 中尾智博	4. 発行年 2023年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 5
3. 書名 精神科臨床Legato 9 (1) ためこみ症の発症に関する臨床因子・予防・有効な介入方法 . 脳腫瘍と血液脳関門 ためこみ症の発症に関する臨床因子・予防・有効な介入方法 . 脳腫瘍と血液脳関門	

1. 著者名 加藤研太, 中尾智博	4. 発行年 2023年
2. 出版社 星和書店	5. 総ページ数 6
3. 書名 精神科治療学 38 (2) 「もの」へのとらわれとこだわり ためこみ症を中心に.	

1. 著者名 松尾陽, 中尾智博	4. 発行年 2023年
2. 出版社 星和書店	5. 総ページ数 8
3. 書名 臨床精神薬理 第26巻08号ためこみ症の病態とその治療.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	村山 桂太郎 (Murayama Keitaro) (20645981)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	樋渡 昭雄 (Hiwatashi Akio) (30444855)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院・教授 (23903)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	豊見山 泰史 (Tomiya Hirofumi) (80893817)	九州大学・医学研究院・助教 (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関