

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16632

研究課題名（和文）チック関連強迫症の治療反応性予測における近赤外線スペクトロスコピーの有用性検証

研究課題名（英文）Examination of the usefulness of near-infrared spectroscopy in predicting treatment responsiveness for tic-related obsessive-compulsive disorder.

研究代表者

向井 馨一郎 (Mukai, Keiichiro)

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号：70739218

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の主題であるNIRSによるチック関連強迫症の脳血流変化に関しては、Psychiatry and Clinical Neuroscienceに掲載された。29例の強迫症患者をチック障害の既往の有無により2群（TD(+）、TD(-)）に分け、健常者を比較したデータを報告した(Mukai, et al. 2020)。VFT、および、ToLにおける前頭極の脳血流変化量は、強迫症の2群で有意な差を認めた。TD(+群)におけるToL施行中の背外側前頭前皮質の脳血流変化量が強迫行為の重症度に直接的な影響を与え、TD(-)群においては強迫観念の重症度がDLPFCの脳血流変化量に影響を及ぼしていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

チック関連性強迫症は、チック症の既往のない強迫症と治療法に相違がある。本課題により、チック関連性強迫症の診断法としてNIRSが有用である可能性が示唆された。本課題で着手した臨床レベルの有用性実証研究を継続・発展させることにより、強迫症の診断および治療選択におけるNIRSの補助的診断ツールとして開発が可能となる。これは、最適な治療戦略の選択の一助となり得る簡便で侵襲性の低い診断法が確立され、治療効果の効率的な享受と有害事象の最小化につながる。

研究成果の概要（英文）：The main findings of this study was published in Psychiatry and Clinical Neuroscience, indicating specific hemodynamic changes in tic-related obsessive-compulsive disorder . 29 obsessive-compulsive patients were divided into two groups (TD(+)) and TD(-)) according to the presence of a history of tic disorder, and data comparing healthy subjects were reported (Mukai, et al. 2020). The integration of hemodynamic changes in the dorsolateral prefrontal cortex during ToL in the TD(+)) group had a direct effect on the severity of compulsion, while in the TD(-) group the severity of obsession was significantly modified by activations in the DLPFC.

研究分野：強迫症

キーワード：強迫症 近赤外線スペクトロスコピー

## 1. 研究開始当初の背景

強迫症は、一般人口中の有病率が 1~2%程度とされ (Ruscio et al., 2010; Mol. Psychiatry, 15(1), 53-63) 無意味と認識し自制を試みても制御できず湧き上がる思考、衝動、イメージなどの強迫観念と、過剰で不合理であると認識していても、強迫観念により高じる不安や不全感を解消するために繰り返される強迫行為からなる。また、自閉症 (Mito et al., 2014; Compr. Psychiatry, 55(7), 1526-1533) やうつ病、さまざまな不安症を併存することが知られている (松永ら、2008; 精神神経学雑誌, 110(3), 161-174)。神経心理学研究においては、プランニングや視覚運動強調性、セットシフティング、言語流暢性課題など多くの実行機能での障害が指摘されている (Melloni et al., 2012; Front Hum. Neurosci., 6, 259)。また、脳画像研究においては、前頭前野や帯状回など、複数の脳領域での異常が同定されており、それらを統合して CSTC 回路 (cortico-striatal-thalamo-cortical circuit) が提唱されている (Milad & Rauch, 2012; Trends Cogn. Sci., 16(1), 43-51)。その中でも、背外側前頭前皮質は fMRI による賦活課題などで異常を指摘され (Nakao et al., 2005; Biol. Psychiatry, 57(8), 901-910) 強迫症状の重要度との負の相関も報告されている (Tang et al., 2015; Behav. Brain Res., 294, 72-80)。

しかしながら、申請者らを含む多くの研究が、この疾患の治療の難しさの背景にその病態の多様性 (異種性、heterogeneity) があることを指摘している。すなわち、DSM や ICD などのいわゆる操作的診断基準によって強迫症と診断される疾患群は、均一な集団ではなく多数の病態から強迫という共通の症状を呈しているに過ぎないと考えられる。この多様性が故に強迫症に対する有効な治療法は患者によって異なるが、この選択を最初から適切に行うことは現時点では難しい。さらに、これまでに試されたどの治療法に対しても十分な症状の改善が得られない難治例も未だに存在する。

近赤外線スペクトロスコピー (Near infrared spectroscopy: NIRS) は、近赤外領域の光を物質に照射し、透過してきた光の特性を解析して非破壊的に対象物の構成成分を分析する方法であるが、1990年代になって NIRS により神経活動に連動した脳血流変化に伴う酸素化ヘモグロビン量変化をとらえることができるということが相次いで報告され、新しい脳機能イメージング法としても注目されるようになった。近年、統合失調症やうつ病といった精神疾患においては、NIRS を使用した前頭葉活動性定量により精神疾患状態を定量的に把握する試みが行われている (Fukuda, 2012; Brain Nerve, 64(2), 175-183)。同様に強迫症においても、NIRS を使用した研究が行われ前頭葉の血流変化量の低下が指摘されている (Hirosawa et al., 2013; Neuropsychiatr. Dis. Treat., 9, 955-962; Nakanishi et al., 2014; Case Rep. Psychiatry, 2014, 591023; Okada et al., 2013; Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 43, 7-13; Ota et al., 2013; Child Psychiatry Hum. Dev., 44(2), 265-277; Takeda et al., 2017; Neuropsychiatr. Dis. Treat., 13, 577-583)。それら脳血流変化量において、強迫症状以外の精神症状が影響している可能性は十分に考えられるが、それらと実行機能課題施行中の脳血流変化との関連は未だに明らかではないなど、さらなる検討が待たれている。

## 2. 研究の目的

本研究は、チック関連性強迫症の診断法としての NIRS の有用性を検証することを目的とする。

## 3. 研究の方法

強迫症患者をチック障害の既往の有無により群わけし、前頭葉機能課題施行中の脳血流変化量を健常群も加えた 3 群間で比較することにより、チック関連性強迫症の診断法としての NIRS の有用性を明らかにする。

具体的には、強迫症患者約 100 名に対して近赤外線分光装置 (NIRS) を前頭葉部に装着して、コンピュータ画面で操作可能な 3 つの前頭葉機能課題を実施する。また、罹病期間や併存精神疾患など、これまでの知見から考えられる治療反応性に寄与する変数の評価を行う。

### ■ 令和2年度

#### (1) 被験者の選定・抽出

兵庫医科大学病院に通院している DSM-5 の強迫症診断基準を満たす患者から (1)年

年齢・性別：20-65歳の男女、(2)知能検査結果：WAIS- のFSIQが80以上、(3)研究参加への同意の有無：自由意志による研究参加に本人の同意が得られる者、といった条件を満たす100名を対象とする。また、年齢と性別をマッチングさせた健常成人40名を対照群とする。

(2) 併存精神疾患や既往歴の評価

強迫症以外の Axis 障害の精神疾患の既往歴の有無を Structured Clinical Interview for DSM- を参照して、DSM-5 に改変し使用する。DSM-5 から新たに加えられた障害（例；ためこみ症、皮膚むしり症）に関しては診断基準に準じて診断面接を行う。チック障害の生涯有病に関しては、本人および家族に対して構造化面接を行い、既往が特定されれば、最も障害度の高かった期間の重症度を Yale Global Tic Severity Scale 邦訳版（YGTSS）を用いて評価する。現症として認められれば同様の方法で重症度の評価を行う。

(3) 臨床評価バッテリー

状態および特性不安を評価する State-Trait Anxiety Inventory、抑うつを評価する自己記入式の Zung 's Self-rating Depression Scale と面接方式の Hamilton Rating Scale for Depression、自閉症スペクトラム指数(Autism Quotient)を施行する。注意欠陥多動性障害の傾向と重症度評価には Conners' Adult ADHD Rating Scales を使用する。強迫症に関して Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale(Y-BOCS)により症状分類を行い重症度を評価する。また、各患者において Dimensional Y-BOCS を用い最も優勢な dimension を決定する。

(4) 前頭葉機能課題実施中のNIRSによる脳血流測定

NIRS (Spectratech 社, OEG-16 SpO2)を装着し、言語流暢性課題、Stroop 課題、ロンドン塔課題の3つの課題実行中の脳血流変化を測定する。

(5) 患者群の薬物治療

NIRS を施行の後、以下の治療を実施する。薬物治療は、強迫症の第一選択薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）より開始する（いずれのSSRI 製剤を使用するかは治療者が患者ごとに選択する）。十分量、十分期間（3か月以上）投与した上で治療反応性が不良であれば、SSRI 抵抗性強迫症と判断し、非定型抗精神病薬の増強治療を施行する。これらの治療を行っても効果が不十分な場合には、診断の再確認や併存疾患の再評価をなど行い治療法を再考する。必要に応じて家族療法や入院加療を施行する。

■ 令和3年度

(6) 加療一年後の臨床評価

治療の反応性評価は、Y-BOCS 及び YGTSS にて評価を行い、同時に不安症状やうつ症状を治療前と同様の臨床評価バッテリーにて評価する。

■ 令和4年度

(7) データ処理および研究発表

OEG-16/SpO2 で測定したデータ（酸素化ヘモグロビン濃度、oxy-Hb）を Brain Analyzer（ビー・アール・システムズ社）を用いて統計解析する。その際、課題毎に厳密なベースライン処理をして、課題遂行中のoxy-Hb 変化の積分値を計算する。また、治療後のY-BOCSを従属変数、課題得点や症状評価得点、及び行動評価得点などを独立変数とし、多変量解析を行う。また AMOS（構造方程式モデリングソフト）を

用いて、変数間の関係性をモデル化するとともにその妥当性を検証する。これにより、治療反応性に寄与する因子の解明が可能になる。

#### 4. 研究成果

実行機能課題施行中の脳血流変化を、チック障害 (TD: Tic disorder) の既往の有無にて群分けされた OCD 患者と、健常者群を含めた 3 群で比較することである。さらに、脳血流変化量と各臨床尺度との関連を構造方程式にて解析を行った。対象は、DSM-5-TR の診断基準により OCD と診断された 29 例の患者と 15 例の健常者である。OCD 患者は TD の既往の有無により群別した (TD(+), n = 11; TD(-), n = 18)。言語流暢性課題 (VFT: Verbal Fluency Task)、Trail Making Test、および、ロンドン塔課題 (ToL: Tower of London Task) を施行中の脳血流変化を Near Infrared Spectroscopy (NIRS) を使用して測定した。

VFT、および、ToL における前頭極の脳血流変化量は、OCD の 2 群で有意な差を認めた。

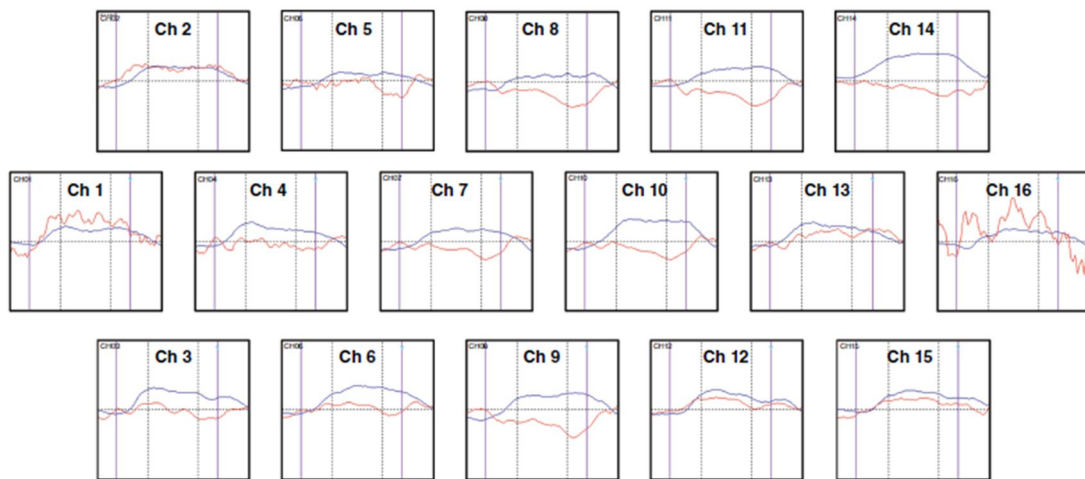


Fig.2 Grand-average waveforms of changes in oxygenated-hemoglobin concentration in obsessive-compulsive disorder (OCD) patients. OCD patients with a history of tic disorder (TD; red line) and OCD patients without TD (blue line) are shown. The x-axis shows time course (s), and the y-axis shows the change in oxygenated-hemoglobin concentration (mM · cm). The vertical lines in blue indicate the start and end of Verbal Fluency Task. CH, channel.

TD(+)群における ToL 施行中の背外側前頭前皮質 (DLPFC: Dorsolateral prefrontal frontal Cortex) の脳血流変化量は、強迫行為の重症度に直接的な影響を与えていた。一方 TD(-)群においては、強迫観念の重症度が DLPFC の脳血流変化量に影響を及ぼしていた。

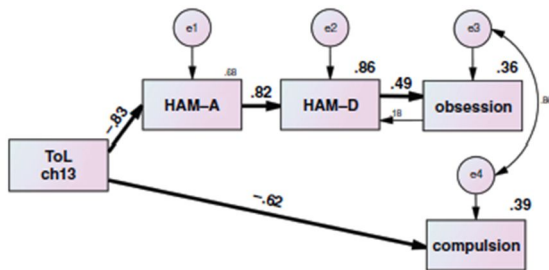


Fig.3 Relations between specific brain activity and psychiatric status during the Tower of London (ToL) Task in obsessive-compulsive disorder patients with a lifetime history of tic disorder.  $\chi^2 = 0.637$ , d.f. = 4,  $P = 0.959$ , confirmatory fit index = 1.00, normed fit index = 0.988, root-mean-square error of approximation < 0.001, and Akaike's information criterion = 22.637. HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D, Hamilton Rating Scale for Depression.

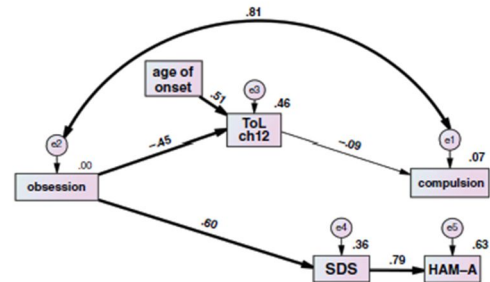


Fig.4 Relations between specific brain activity and psychiatric status during the Tower of London (ToL) Task in patients without a lifetime history of tic disorder.  $\chi^2 = 1.668$ , d.f. = 9,  $P = 0.996$ , confirmatory fit index = 1.00, normed fit index = 0.971, root-mean-square error of approximation < 0.001, and Akaike's information criterion = 25.667. HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale; SDS, Self-Rating Depression Scale.

#### < 引用文献 >

Mukai K, Matsuura N, Miyauchi M, Hashimoto T, Yamanishi K, Maebayashi K, Hayashida K, Matsunaga H. Evaluation of hemodynamic changes using near-infrared spectroscopy in patients with tic-related obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2021 Jun;75(6):191-199. doi: 10.1111/pcn.13207. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33543818.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 0件）

1. 著者名 向井 馨一郎、松永 寿人	4. 巻 34
2. 論文標題 強迫症の近赤外線スペクトロスコピーを用いた脳動態研究	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本生物学的精神医学会誌	6. 最初と最後の頁 181 ~
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11249/jsbpjpp.34.4_181	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mukai Keiichiro, Matsuura Naomi, Miyauchi Masahiro, Hashimoto Takuya, Yamanishi Kyosuke, Maebayashi Kensei, Hayashida Kazuhisa, Matsunaga Hisato	4. 巻 75
2. 論文標題 Evaluation of hemodynamic changes using near infrared spectroscopy in patients with tic related obsessive?compulsive disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 191-199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13207	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	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 向井 馨一郎
2. 発表標題 近赤外線スペクトロスコピーによる重症および寛解状態の強迫症患者の血行動態の比較
3. 学会等名 第44回日本生物学的精神医学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 向井 馨一郎
2. 発表標題 薬物非服用の強迫症患者における近赤外線スペクトロスコピーによる脳血流動態の評価
3. 学会等名 第118回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 向井馨一郎
2. 発表標題 Tic related obsessive compulsive disorder
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 向井馨一郎
2. 発表標題 強迫症患者における近赤外線スペクトロスコピィ (NIRS)の臨床的有用性に関する多角的検討
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 向井馨一郎
2. 発表標題 強迫症患者における認知行動療法の治療反応性予測バイオマーカーとしての近赤外線スペクトロスコピーの有用性の検討
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 向井馨一郎
2. 発表標題 強迫症の薬物療法漸減後の再発予測での近赤外線スペクトロスコピーの有用性の予備的研究
3. 学会等名 第15回日本不安症学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------