

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861017

研究課題名(和文) Working memoryと神経画像解析による強迫性障害の病態研究

研究課題名(英文) Brain activity in patients with OCD during visual working memory task: an fMRI study

研究代表者

村山 桂太郎 (MURAYAMA, KEITARO)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・その他

研究者番号：20645981

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：13名の強迫症(OCD)患者と17名の健常者を対象として、fMRI下にN-back taskを施行し脳賦活部位を比較した。またOCD患者において治療前後の脳賦活部位を比較した。タスク正答率は治療前OCD群と健常群で有意差を認めなかったが、治療前後のOCD群で有意差を認めた($p=0.018$)。OCD群は健常者と比較して左中、上前頭回、右楔前部、両側下頭頂葉において賦活が大きかった。治療後のOCD患者は左下、左上頭頂葉、右楔前部、左中前頭回の賦活が治療前と比較して低かった。OCDでは前頭-頭頂葉領域がワーキングメモリの中央実行系である背外側前頭前野や前帯状回を代償している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We compared the differences in brain activation using fMRI and N-back task performance between 13 patients and 17 normal controls and compared that in OCD patients before and after treatment. The correct answer rates of N-back task were no differences between OCD patients at the before treatment and normal controls ($p=0.738$). There, meanwhile, was significant difference between OCD patients at the before and after treatment ($p=0.018$). The patients showed greater activation in the left middle and superior frontal gyrus, right precuneus, bilateral inferior parietal lobe than the normal controls. The patients after the treatment showed lower activation than the patients before the treatment in the left inferior and superior parietal lobe, right precuneus, left middle frontal gyrus. These findings support that front-parietal region might compensate for the dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex which relate to central executive of working memory.

研究分野：医歯薬学

キーワード：強迫症 ワーキングメモリ functional MRI

1. 研究開始当初の背景

強迫症(OCD)の原因として、これまでの研究から本疾患の神経生物学的な関与が強く示唆されており、その中でも前頭葉-視床-線条体回路の調節障害が有力な原因モデルとして提唱されてきた。しかし近年の科学技術の進歩に伴い、このモデルに限らない広範囲の脳領域も本疾患の病態に関与していることが指摘されており、新たな原因モデルが提唱されている(Menzies et al.2008)。一方、本疾患の神経心理学的研究においては非言語性記憶障害、注意障害、視空間記憶障害、作動記憶障害が報告されている。作動記憶(ワーキングメモリ)とは、学習や推測、理解といった認知課題を遂行するために情報を一時的に保つ機能を指し、主に前頭葉や頭頂葉、前帯状回といった脳部位がその機能を担っていると考えられている。先行研究では薬物療法による強迫症状の改善度とワーキングメモリの改善に相関を認めたという報告(van der Wee NJ et al.2006)がある。本邦では機能的核磁気共鳴撮像法(fMRI)を用いて、治療前のOCD患者のワーキングメモリと脳賦活部位について症状の重症度や症状亜型との関係を詳細に報告している(Nakao et al.2005)。しかし、治療開始前と治療終了後におけるワーキングメモリの变化とその際の脳賦活の変化とを調査した報告は本邦からはまだ無く、新たな知見が得られると考えられた。

2. 研究の目的

統制的治療を行った患者に対して治療前と治療後に施行したN-back task(working memoryの指標となる検査)の成績と同時に施行したfMRI撮像によって得られた画像データを用いて、治療前後における賦活部位の変化について調査する。また治療前OCDと健常者とも同様の比較を行い、OCDに関与していると推測される神経基盤について明らかにする。

今回の研究の仮説は、強迫症患者は視覚的ワーキングメモリの機能が健常者と比べて低下しており、ワーキングメモリの中央実行系である外側前頭前野や前帯状回の賦活が健常者よりも低いと考えた。また治療後による症状改善とともにそれらの脳領域の賦活がもとに戻ると考えた。

3. 研究の方法

九州大学病院精神科を受診し、統制的な治療を受けたOCD患者を対象とした。対象者は18歳以上65歳未満とした。OCDの診断はStructured Clinical Interview forDSM- -Patients editionに基づき構造化面接にて診断を行った。また患者群はOCD以外のDSM- の軸診断がつくもの、神経疾患を合併している者、頭部外傷の既往がある者、医学的に重篤な疾患を有する者、薬物及びアルコール依存の既往があるものは除外した。抑うつの評価尺度であるハミルトン抑うつ尺度で18点以上の者も除外した。知能指数はWechsler Adult Intelligence Scale-Revisedにて全IQが80未満の者は除外した。利き手はEdinburgh Handedness Inventoryにて同定した。なお対象者は治療開始前二週間は向精神薬の内服を中断している。

治療開始前と治療終了後の臨床評価尺度と神経心理評価尺度の評価及びfMRIによる撮像は終了している。このデータを使用して治療開始前と治療終了後のworking memoryの変化と持続処理課題(N-back taskにてタスクを2-backと設定)施行時のfMRIの脳賦活部位の変化をThe Statistical Parametric Mapping Program 2008で解析を行った。また同様の条件で治療前のOCD患者と健常者における脳賦活部位を比較した。

4. 研究成果

【対象者の背景】

OCD群13名と健常(NC)群17名が対象となった。両群における年齢(OCD群 34.9 ± 9.6 歳,NC群 32.2 ± 7.6 歳, $p=0.391$)、男女比(OCD群7/6,NC群10/7, $p=0.785$)、利き手(右利き/左利き:OCD群12/1,NC群16/1, $p=0.844$)、知能指数(OCD群 103.5 ± 10.1 ,NC群 109.4 ± 8.4 , $p=0.094$)において有意差は認めなかった。治療前OCD群の症状重症度はY-BOCS(Yale-Brown obsessive compulsive scale)で 29.4 ± 3.3 であり治療後Y-BOCSは 20.2 ± 7.2 であった($p<.001$)。

【N-back task 正答率の比較】

治療前OCDの正答率は $84.2 \pm 18.4\%$ 、治療後は $94.6 \pm 8.1\%$ であり、治療前後で改善を認めた($p=0.018$)。治療前OCD群とNC群($86.3 \pm 16.1\%$)においては有意差を認めなかった($p=0.738$)。

【N-back taskにおける脳賦活部位の比較】

OCD群はNC群と比較して左中前頭回(x, y, z=-30, 2, 50, Z-score=5.77, $p<.05$, corrected)、左上前頭回(x, y, z=24, 12, 47, Z-score=5.31, $p<.05$, corrected)、右楔前部(x, y, z=8, -62, 47, Z-score5.46, $p<.05$, corrected)、両側下頭頂葉(x, y, z=-32,

-58, 43, Z-score=5.27; x, y, z=42, -41, 43, Z-score=5.26, $p < .05$, corrected)の賦活が大きかった。一方OCD群はNC群と比較して、左下頭頂葉(x, y, z=-40, -44, 46, Z-score=5.08; x, y, z=-35, -48, 52, Z=5.03, $p < .05$, corrected)において賦活が低かった。

OCD群における治療前後の比較では治療後において左下頭頂葉(x, y, z=-44, -44, 46, Z-score=5.86; x, y, z=-42, -48, 52, Z-score=5.50 $p < .05$, corrected)、左上頭頂葉(x, y, z=-26, -62, 47, Z-score=5.63, $p < .05$, corrected)、右楔前部(x, y, z=6, -62, 47, Z-score=5.30, $p < .05$, corrected)、左中前頭回(x, y, z=-32, 1, 52, Z-score=5.20; x, y, z=-24, -2, 46, Z-score=4.94, $p < .05$, corrected)で賦活が小さくなっていった。

【考察】

OCD患者では視覚的ワーキングメモリ機能低下が潜在的に存在しているが前頭-頭頂葉領域がその機能低下を補うために過活動になっている可能性が示唆された。また過去の知見からOCDに対する治療がワーキングメモリの中央実行系であり前帯状回や背外側前頭前野の活動性に变化を与えることが示唆されており、今回も治療によってそれらの部位の機能が改善したことにより、代償性に過活動になっていた頭頂葉領域の賦活が低下したことが考えられた。

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3件)

Okada K, Nakao T, Sanematsu H, Murayama K, Honda S, Tomita M, Togao O, Yoshiura T, Kanba S: Biological heterogeneity of obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometric study based on dimensional assessment. *Psychiatry Clinical Neuroscience*. 査読有 2014. Epub ahead of print.

村山桂太郎, 中尾智博: NMDA受容体機能調整作用を有する新たな強迫症治療への期待. *臨床精神薬理*. 査読無. 2014. 1525-1534.

村山桂太郎, 中尾智博, 神庭重信: 強迫性障害における脳画像研究と生物学的病態仮説. *福岡医学雑誌*. 査読有. 2013. 181-188

〔学会発表〕(計7件)

村山桂太郎, 中尾智博, 富田真弓, 實松寛晋, 岡田佳代, 本田慎一, 猪狩圭介, 桑

野真澄, 山田聖, 神庭重信: 強迫症とfronto-parietal network. 第七回日本不安症学会学術大会. 2015.2.13-14. 広島.
村山桂太郎, 中尾智博, 富田真弓, 實松寛晋, 中川彰子, 神庭重信: N-back taskにおける強迫症の脳賦活について. 日本認知行動療法学会大40回大会. 2014.11.2-3. 富山.

村山桂太郎: 強迫症における視覚的ワーキングメモリと脳賦活の変化について. 精神疾患と認知機能研究会. 2104.11.8. 東京.

Murayama K, Nakao T, Tomia M, Sanematsu H, Okada K, Honda S, Ikari K, Kuwano M, Nakagawa A, Kanba S: Brain activity in drug free patients with obsessive-compulsive disorder during visual working memory task: an fMRI study. *World Psychiatric Association International Congress*. 2014.9.15-19. Madrid.

Murayama K, Nakao T, Tomita M, Nakagawa A, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, Sanematsu H, Okada K, Honda S, Ikari K, Kuwano M, Kanba S: Alterations of brain activation during N-back task in patients with OCD after 12weeks treatments. 44th Annual Congress of European Association for Behavioural and Cognitive Therapies. 2014.9.11-13. The Hague.

Okada K, Nakao T, Sanematsu H, Murayama K, Honda S, Kanba S: White Matter Changes of Obsessive-Compulsive Disorder ~ from the aspect of Diffusion Tensor Imaging. 43rd Annual Congress of European Association for Behavioural and Cognitive Therapies. 2013.9.25~28. Marrakech, Morocco.

Okada K, Nakao T, Sanematsu H, Murayama K, Honda S, Tomita M, Kanba S: Grey matter abnormality in Checking-based Obsessive-Compulsive Disorder. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013.7.23-27, Kyoto, Japan

〔図書〕(計1件)

村山桂太郎, 中尾智博: 中山書店. DSM-5を読み解く

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.npsybt.jp/> (九州大学病院精神科行動療法研究室)

6. 研究組織

(1)研究代表者

村山桂太郎 (MURAYAMA KEITARO)
九州大学大学院医学研究院精神病態医
学・特別教員
研究者番号：20645981