

第 104 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

OCD の病態研究の update ; neuroimaging study の知見から

中 尾 智 博 (九州大学大学院医学研究院精神病態医学)

近年の脳画像研究の進歩によって、強迫性障害 (OCD) の病態には脳の構造や機能の異常が深く関与することが明らかになった。OCD の脳画像研究は CT や MRI の普及に伴い 1980 年代から行われるようになったが、当初形態異常に関する知見は必ずしも一致したものではなかった。注目すべき所見が得られ始めたのは PET や SPECT, さらに fMRI といった機能的脳画像検査法が普及した 1990 年代になってのことであり、安静時、あるいは脳賦活時の脳血流や代謝の測定によって、OCD には前頭眼窩面や尾状核、視床における脳の過活動が生じていることが示された。さらにこれらの所見は治療による収束をみたことから、OCD の症状発現状態においては上記領域における神経物質レベルでの促進・抑制調節機構のバランスが崩れ、神経回路が過活性状態になっているとする前頭葉-皮質下神経ネットワーク (OCD-loop) 仮説が提唱された。

より近年の研究をみると、multi-dimensional model と関連し症状亜型に対応した脳活動の差異が推測されている。形態画像研究も VBM による全脳の解析や拡散テンソル画像という神経線維を画像化する手法の確立により再び脚光を集め、特に思春期症例を中心として前頭葉や基底核の構造異常が示されている。また、治療反応性を画像上で捉える研究も SPECT による受容体イメージングなどの手法も取り入れられ、盛んに行われている。概括すると、OCD に関するこれまでの画像研究の結果が結実した OCD-loop 仮説は確かに魅力的な仮説であるが、OCD の多様性を勘案すると本仮説による一元的な説明は困難である。今後は現在議論が盛んである異種性モデルの画像研究による検証や、早発型における構造異常の検証、さらには治療前後の画像検証によって治療反応性予測ツールとして臨床への応用が期待される。

<索引用語: 強迫性障害, 機能画像, 形態画像, OCD-loop 仮説, 異種性>

1. はじめに

強迫性障害 (Obsessive-Compulsive Disorder, OCD) は、1) 反復される思考や行動、2) 制御の障害、3) 情動 (不安や恐怖) の関与、によって特徴づけられる精神疾患である。従来、代表的な神経症の一つとして認識されてきたが、最近の生物学的研究、特に画像研究の領域において多くの新しい知見が発見され、その生物学的な病態の特殊性が注目を集めている。そもそも OCD に関しては、不安を媒介とする中核的な一群の存在とともに、前頭葉や基底核領域の損傷、あるいはパーキンソン病やハンチントン舞踏病などの神経変

性疾患にも高率に OCD 症状が出現することが知られており、これらの領域の構造・機能異常との関連が示唆されてきた。加えて、神経心理学的な研究によっても遂行機能や注意機能といった高次脳機能の異常が存在することが示唆されており、OCD の症状は脳の器質ないしは機能的な異常によって引き起こされているのではないかという仮説が立てられるようになった。

このような背景の下、1980 年代以降 CT や MRI といった画像検査法の実用化に伴い OCD の脳画像研究が行われたが、脳室や脳溝、尾状核の体積変化が報告されたものの、初期の研究では

必ずしも所見の再現性は高いとはいえなかった。しかしながら、1980年代後半から登場したPETやSPECTといった機能画像検査法によって上記の仮説を裏付けるような所見が一定の再現性をもって示されるようになり、OCDの脳研究は新たな局面へと展開した。本稿では、PET・SPECT以降のOCDの画像研究を概観し、それらの研究から得られた病態仮説について言及する。さらに、OCDの異種性や早期発症タイプなど最近のトピックについて、画像研究から得られている知見を紹介し、今後の病態研究の方向性について示したい。

2. PET/SPECTによる研究

——OCD-loopの提唱

機能画像研究領域における最初期の報告のひとつに、Baxterら¹⁾によるものがある。彼らは、OCD患者、うつ病患者、健常対照者各14名を対象にPET撮像を実施し、OCD患者では、左の前頭眼窩面および両側の尾状核領域の脳代謝が有意に増加していることを報告した。この所見は、複数の研究者によって、PET、SPECTを用いて追試が行われた。その結果、1) OCDでは、安静時の前頭葉、基底核領域の代謝や血流が亢進している、2) 症状誘発試験を用いた撮影によってさらに同領域の賦活が起こる、3) 治療前後で撮影を行った場合、治療後に同領域の賦活量は軽減する、ことが比較的一致した所見として得られた。最初に報告された眼窩面や尾状核以外にも帯状回や視床、海馬といった領域にも異常所見が得られたが、Whitesideら¹⁴⁾による13のPET、SPECT研究のメタ解析の結果では、前頭眼窩面と尾状核頭部の異常のみが一致した所見として得られている。このような機能画像研究の成果を元にSaxenaら¹⁰⁾によって提唱されたのが、OCD-loop仮説である。本仮説によれば、OCDの症状発現状態においては前頭眼窩面から尾状核への促進系の投射経路が活性化し、次いで基底核領域において抑制系制御を行う間接的回路の働きが減弱し直接回路と間接回路の不均衡が生じる。その結

果前頭眼窩面と視床の相互活性が引き起こされ、脳内における反響ループ(OCD-loop)現象が生じているとされる。本仮説は、各脳領域の機能分担を考慮しながら、画像所見をもとにOCDの病態を生物学的に説明したものとして注目を集め、現在でも病態理論として十分な説得力をもっている。しかしながら、前帯状回、扁桃体、海馬といったそのほかの領域における所見をどうとらえるかという問題、あるいは各画像研究のサンプル数の少なさ、合併するうつ病の影響、服薬の影響、PETやSPECTの空間分解能や時間分解能の問題などが存在しており、OCDの病態解明には、さらに詳細な検討が必要であると考えられた。

3. fMRIによる研究

——賦活課題研究

functional MRI (fMRI) は、1990年代後半に実用化された機能画像検査法である。fMRIはBOLD (blood oxygenation level dependent) 効果といわれる原理を応用し、血流の増加による局所でのdeoxy-Hgbの比率の変化をMRI画像のコントラスト変化として捉えるもので、簡便性と非侵襲性に加え比較的高い時間空間能と空間分解能を有しており、心理賦活課題を用いた研究デザインにおいてその特徴がより活かされる。SPMなどの解析ソフトを用いることにより、課題施行時の脳の賦活部位を統計的に算出することが可能である。Breiterら²⁾はOCD患者の症状にあわせた刺激(汚れたタオルや性的イメージを賦活する写真など)を呈示しながらfMRI撮影を施行し、OCD群では対照群に比して前頭眼窩面や前帯状回、尾状核、視床などにおける広範な過剰賦活が生じることを1996年に報告した。この報告を皮切りに、fMRIの特性を活かした多くの実験が行われるようになり、興味深い結果が多数報告された。著者らの研究グループでも行動療法、薬物療法が脳に与える変化について、fMRIを用いて健常者との比較⁶⁾および治療前後における検証⁷⁾を行っている。これまでに、治療前の患者は健常者に比して、強迫観念を惹起するような語の

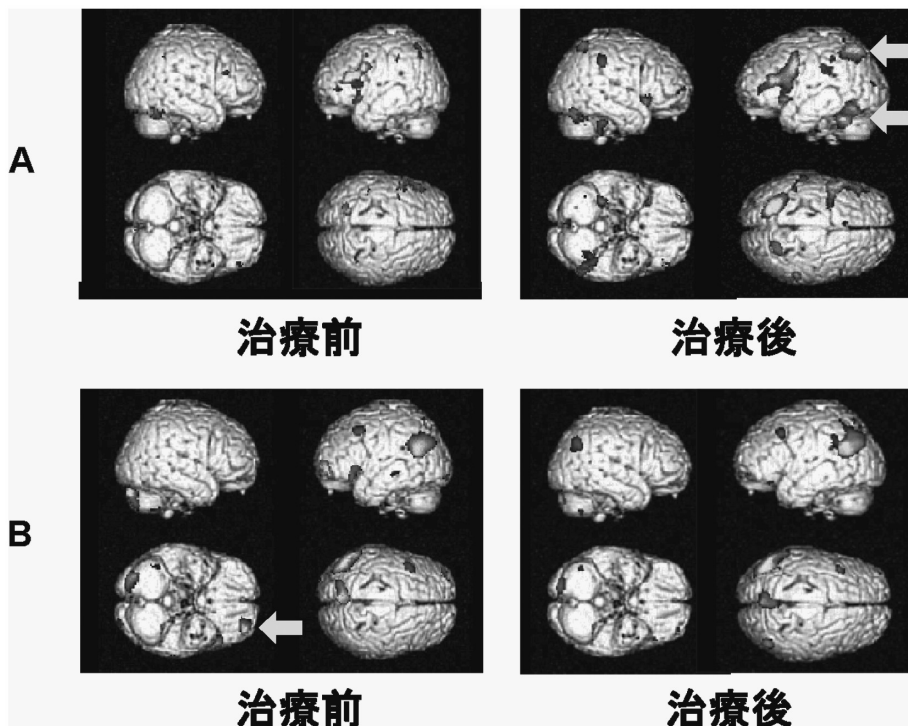


図1 治療前後における OCD の fMRI 画像の比較

A: Stroop 課題, B: 症状誘発課題. 課題 A では治療後に後方脳の賦活増加を, 課題 B では治療後に左前頭眼窩面の賦活減少を認めた. (Nakao ら⁷⁾ から改変引用)

連想 (症状誘発) 時には前頭眼窩面や視床の活動が亢進すること, 認知課題 (Stroop 課題) 施行時には逆に健常者より頭頂葉や小脳の活動が弱いこと, 行動療法や fluvoxamine による症状改善後はこれらの活動パターンはより健常者に近づくこと, つまり症状に関連する前頭葉の活動は低下し, 認知課題に対する頭頂葉や小脳など後方脳の活動は増加することを確認している (図1).

fMRI による多くの研究から導きだされた所見は, 概ね PET, SPECT によって報告された局所脳部位の機能異常を肯定する内容であった. しかしながら, fMRI の特性を活かして様々な脳賦活課題が設定, 実行され, 全脳的な解析が行われた結果, 前頭葉領域の精密な賦活部位の同定とともに, PET や SPECT では見いだされていなかった部位, 例えば頭頂葉, 後頭葉, 小脳といった

部位の所見も幅広く見いだされるようになった. Menzies ら⁵⁾ が行った 15 の fMRI 研究のメタ解析によれば, OCD 患者は, 前帯状回, 内側前頭回, 下前頭回, 海馬, 視床, 頭頂葉, 後頭葉, 尾状核, 小脳, といった多くの部位で健常者と異なる賦活パターンを示していたという. fMRI 研究の結果から, OCD の脳病態には, 前頭葉, 基底核にとどまらないより広範な神経ネットワークが関与していることが推測されている.

4. 形態画像研究 — ROI/VBM/DTI

一方, 初期には所見の不一致性が目立った形態画像研究も, 検査手法の普及と進歩に伴い PET や SPECT による所見を受けつぐかたちで再び注目されている. 主に MRI を用いた研究によっ

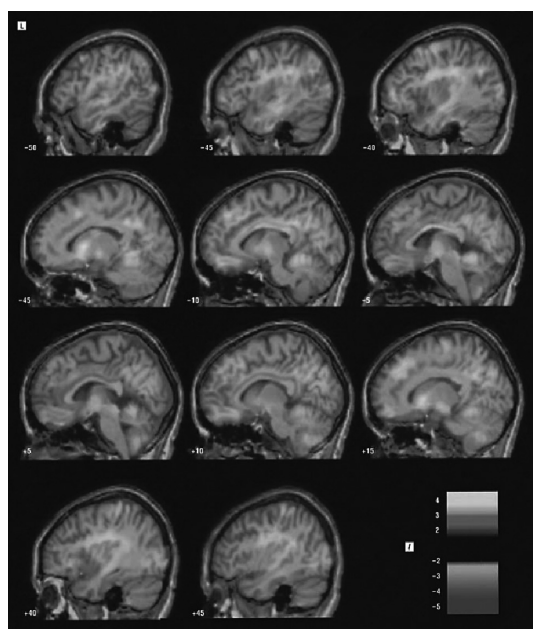


図2 MRI画像におけるOCDの脳構造の変化
OCD患者(N=72)と健常者(N=72)のMRI画像をVBM解析し、OCD患者において体積が有意に変化している部位を示した。内側前頭回、内側前頭眼窩面、左島-弁蓋部の灰白質体積は減少、両側被殻腹側部小脳前部の灰白質体積は増加を示した。(Pujolら⁸⁾から引用)

て、前頭眼窩面や前帯状回、視床、尾状核といった部位の体積変化が報告されている。Menziesら⁵⁾がまとめたデータによれば、しかし、前頭眼窩面の体積減少、視床の体積増加の所見は比較的一致度が高かったものの、その他の部位に関しては未だ所見は統一的ではない。また、従来行われてきた関心領域(ROI)法に基づく体積測定・比較では、これまで機能異常が報告されている部位に関心が偏るために客観性が損なわれやすく、想定外の構造変化を見出しにくいことも形態画像研究の抱える問題点であった。

近年、この欠点をカバーする手法として注目されているのが、VBM(Voxel Based Morphometry)とよばれる解析法である。これは、MRI画像の解剖学的標準化に基づきvoxelごとの体積比較を全脳にわたって行う解析法で、客観的・全脳的に局所構造を詳細に検討することが可

能になった。Pujolら⁸⁾は、72名のOCD患者と同数の健常者のMRI画像をこのVBM解析を用いて比較した。その結果、OCD患者は健常者に比して内側前頭回、内側前頭眼窩面、左島-弁蓋部における灰白質体積の減少を認め、逆に両側被殻の腹側部や小脳前部の灰白質体積は増加していた(図2)。VBMによる形態画像研究は、OCDの病態を解明する有用な方法として期待されている。現時点ではまだ報告が少ないこと、また、その所見も一致していないことから、今後はticや大うつ病といった合併する精神疾患の影響、発症時期や罹病期間、服薬期間の影響なども考慮に入れ、より巧緻なデザインでの追試が求められる。

形態画像研究において、近年注目されているもう一つの手法が拡散テンソル画像(Diffusion Tensor Imaging; DTI)である。これはブラウン運動に由来する水分子の拡散運動が神経線維の走行によって異方性(anisotropy)をもつことを利用して、大脳皮質を結ぶ神経連絡路を定量的に画像化したものである。これまでのOCD画像研究によって示された局所脳部位の形態的、あるいは機能的異常を神経線維という、より微細な構造レベルで検証しうる点が特徴である。Szeszkoら¹³⁾はこのDTIを用いて、OCD患者と健常者のFA(fractional anisotropy)を測定し、OCD患者は、前帯状回白質のFAが減少していることを明らかにした。DTI研究によってOCD脳にミエリン鞘、あるいは神経線維束レベルにおける変化が生じている可能性が示されれば、OCDの神経回路異常の解明にむけて強力な傍証が与えられることになるであろう。

5. 病態仮説に基づくテーマ研究

脳画像研究の発展により、近年では症状亜型間の相違、早期発症タイプの特徴、治療反応性の相違といった臨床的に重要なテーマについても興味深い知見が得られつつある。

1) 症状亜型と脳画像

OCDは、洗浄強迫、確認強迫、あるいは

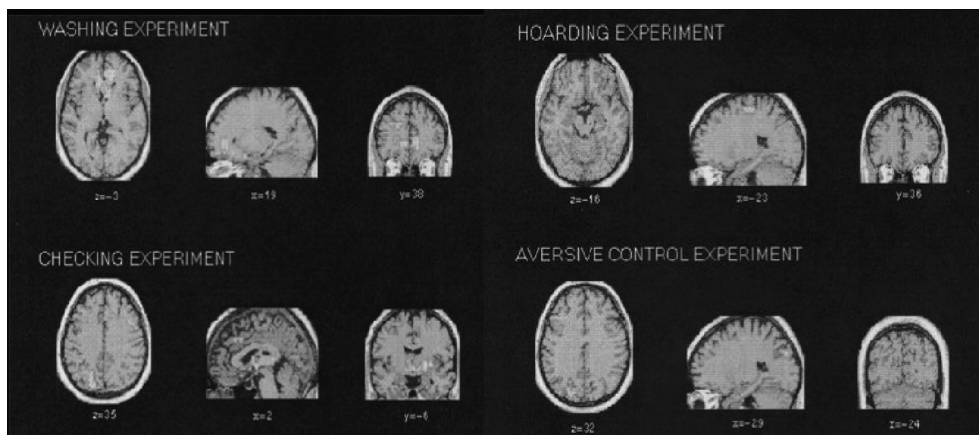


図3 症状亜型と画像：各賦活課題に対応した脳活動

洗浄，確認，hoarding（貯め込み）の各誘発課題によってOCD患者は腹内側前頭前野（洗浄），被殻・視床・背側前頭前野（確認），中心前回・紡錘回・前頭眼窩面（hoarding）に異なるパターンの賦活を示した。（Mataix-Cols ら⁴⁾から引用）

hoarding（貯めこみ癖）や primary slowness（強迫性緩慢）といった多彩な症状形式を示し，また神経症的な不安介在型のタイプから自我違和感の少ない精神病圏内のタイプまで幅広く存在するといった特徴を持つ。現在，従来の異種性モデルに脳機能の概念を取り入れたモデルが提唱されつつある。代表的なものに Mataix-Cols ら⁴⁾による multi-dimensional model がある。これまでもいくつかの脳画像研究で確認強迫と洗浄強迫，あるいは hoarding では関与する局所脳部位に差異があることが指摘されてきた。しかし実際の臨床ではほとんどの患者は複数の強迫症状を有している。彼らの研究グループは，この点を考慮して各患者について臨床症状を要素的に分類し，洗浄や確認などの症状の要素に対応した脳機能の変化を fMRI により調べた。その結果 OCD 患者は洗浄の誘発課題においては腹内側前頭前野により強い賦活を示す一方，確認の誘発課題では被殻・淡蒼球や視床および背側前頭葉領域に強い賦活があった。また，hoarding の誘発課題では中心前回や紡錘回，前頭眼窩面に強い賦活を生じた（図3）。このような各課題に反応した賦活の程度と患者の自覚的な不安の程度との間には相関が認めら

れた。このことより異なる強迫症状の病態には，それぞれ異なるニューロン回路の機能異常が関与している可能性が示唆されている。確認強迫は前頭葉-皮質下系のネットワーク異常により確認への衝動の制御が障害される一方，洗浄強迫は前頭葉-辺縁系を介する情動，とくに不快感の処理の障害によってもたらされているのではないかとはいふ仮説である。この，各強迫症状の要素に対応して異なる脳内のメカニズムが存在し，さらにそれがオーバーラップしているという仮説は OCD のサブタイプの理解と治療法の選択において，一つの重要な示唆をあたえるものであろう。

2) 早期発症タイプと脳画像

OCD の約 50 % は児童思春期に発症する早期発症タイプであることが示されている。さらに早期発症タイプは男性に多く，遺伝負因を有しやすいこと，他の精神疾患の併発率が高く，セロトニン再取り込み阻害剤に対する反応性が不良であることなどが見出されてきている。これらの所見は，早期発症タイプの OCD が生物学的な特質を持つ可能性を示している。Szeszko ら¹²⁾は，平均年齢 12 歳の OCD 児童と同年代の対照児童の MRI

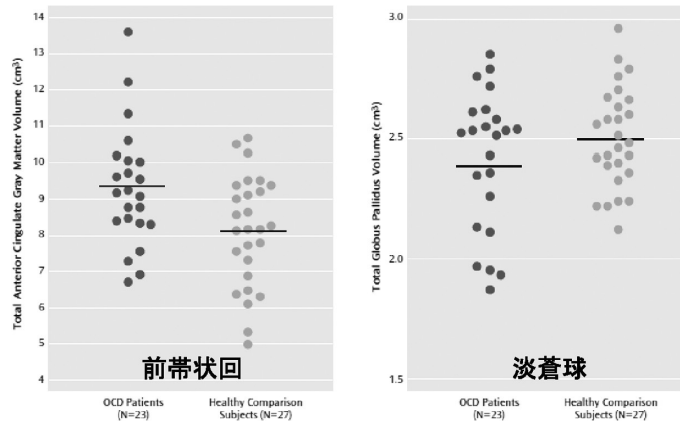


図4 早期発症タイプと画像：MRI/ROIによる解析
平均12歳のOCD児童のMRI画像を同年齢対照群と比較し前帯状回、
淡蒼球の体積に差を認めた。(Szeszkoら¹²⁾から引用)

画像を解析し、OCD児童の前帯状回における体積増加と淡蒼球の体積減少を報告した(図4)。また、SPECTを用いて早期発症OCDにおける視床や前帯状回の血流の低下を見いだした報告もある。早期発症のOCDを罹病初期に、未服薬の状態で調べることは画像研究における種々のbiasを取り除き、より純粋なOCDの脳病態を調べられるというメリットもあり、今後の研究成果が期待されている。

3) 治療反応性と脳画像

脳画像は治療反応性予測、治療マーカーとして臨床応用の可能性をもっている。治療効果と機能画像の相関を調べた研究によって、治療前の前頭眼窩面など特定の脳部位の活動量が、薬物療法や行動療法への反応性と相関することが報告されている。Saxenaら¹¹⁾は、PETを用いた研究によって、paroxetine 40 mgによる治療前に両側の前頭眼窩面の代謝量が低いことが良好な治療反応を予測する因子であることを示した。Rauchら⁹⁾もfluvoxamine 300 mgによる治療前にPETによる撮像を行い、前頭眼窩面の低活性と後帯状回の高活性が良好な治療反応を予測する因子であることを報告している。このように、機能画像が治

療効果判定とともに治療効果予測マーカーとしても活用できる可能性が示されている。

このほか近年の新しい試みとして、PETやSPECTで用いるリガンドの特性を利用して神経伝達物質の受容体やトランスポーターの定量的な評価を行う研究がなされている。Hesseら³⁾によれば、ドーパミントランスポーター(DAT)とセロトニントランスポーター(SERT)両方に集積する $[^{123}\text{I}]\beta\text{-CIT}$ 製剤を用いたSPECT撮影の結果、OCD患者では健常者に比して線条体や視床、中脳におけるDAT、SERT利用率が変化していたという。また別の報告では、OCDにおけるDAT、SERTの利用率はSSRIによる薬物療法によって調整されるという。このような研究はOCDの病態にセロトニン、ドーパミンといった複数の神経伝達物質がどのように関与しているかを解明するために有用であると思われる。今後脳画像には、治療前の形態・機能画像の所見をもとに薬物療法や行動療法に対する反応性を予測するためのツールとして、あるいは治療の効果や再発の可能性を治療前後の画像所見をもとに判断するいわゆる治療マーカーとしての役割も期待されている。

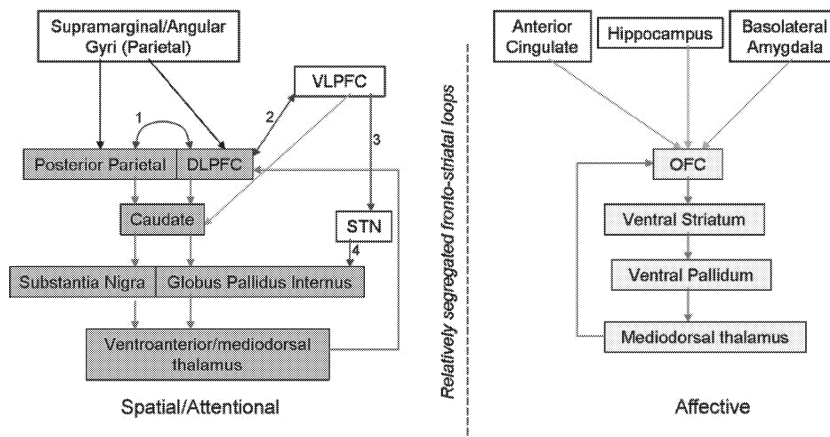


図5 Modified neurocognitive/affective OCD-loops

現在では、研究初期の OCD-loop 仮説よりも多くの脳部位が OCD の神経ネットワークに関与していると考えられている。前帯状回、海馬、扁桃体を加えた情動 loop、さらに前頭前野外側部と後頭葉、頭頂葉、小脳から尾状核、視床下核を経由して黒質、淡蒼球、視床に至る空間認知や注意に関与する認知 loop の複合ネットワークモデルが推定されている。(Menzies ら⁹⁾ から引用)

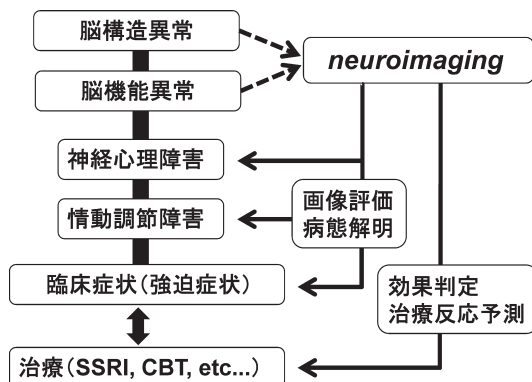


図6 OCD の病態研究における脳画像研究の位置づけ

6. おわりに——OCD 脳画像研究の意義と今後の展望

OCD の脳画像研究を概括し、現在得られている主要な所見と仮説を紹介した。PET, SPECT の登場により、OCD の脳病態研究は隆盛となり、それらの研究によって得られた前頭眼窩面と尾状核の過活性は OCD 特有の確からしい所見としてコンセンサスが得られ、OCD-loop 仮説が提唱さ

れている。その一方、この 10 年の間に fMRI 研究が非常に活発に行われ、新しい研究デザインと解析手法のもとより詳細なデータが得られた。その結果、OCD の脳病態には OCD-loop 以外にも後方脳を含めた広範な神経ネットワークが関与している可能性が明らかになった。現在では、トラディショナルな OCD-loop に前帯状回、海馬、扁桃体を加えた情動 loop、さらに前頭前野外側部と後頭葉、頭頂葉、小脳から尾状核、視床下核を経由して黒質、淡蒼球、視床に至る空間認知や注意に関与する認知 loop のネットワークモデルが推定されている (図 5)。

OCD は従来難治性の疾患として認知されていたこともあり、脳病態、臨床症状、治療効果などについて幅広い研究が行われてきた疾患である。OCD の臨床症状の背景には情動調節障害や神経心理障害の存在が推定され、さらにその背景に、脳の機能や構造の異常が存在する可能性が示唆されている。脳画像研究はそれらの異常を視覚化して捉えることにより評価することが可能であり、OCD の病態解明、特に認知、情動のネットワークに関して一定の知見をもたらしてきた (図 6)。

今後、異種性モデルや早期発症タイプなど病態に応じた脳画像解析を通じてより臨床に即したOCDの脳病態解明が行われるとともに、脳画像評価が治療効果の判定や治療反応性の予測といった臨床的に有用な指標として確立されることも望まれる。

文 献

- 1) Baxter, L.R., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., et al.: Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder—A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry*, 44; 211-218, 1987
- 2) Breiter, H.C., Rauch, S.L., Kwong, K.K., et al.: Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53; 595-606, 1996
- 3) Hesse, S., Muller, U., Lincke, T., et al.: Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 140; 63-72, 2005
- 4) Mataix-Cols, D., Wooderson, S., Lawrence, N., et al.: Distinct neural correlates of washing, checking and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 61; 564-576, 2004
- 5) Menzies, L., Chamberlain, S.R., Laird, A.R., et al.: Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev*, 32; 525-549, 2008
- 6) Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., et al.: A functional MRI comparison of patients with obsessive-compulsive disorder and normal controls during a Chinese character Stroop task. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 139; 101-114, 2005
- 7) Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., et al.: Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional MRI study. *Biol Psychiatry*, 57; 901-910, 2005
- 8) Pujol, J., Soriano-Mas, C., Alonso, P., et al.: Mapping Structural Brain Alterations in Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 61; 720-730, 2004
- 9) Rauch, S.L., Shin, L.M., Dougherty, D.D., et al.: Predictors of fluvoxamine response in contamination-related obsessive compulsive disorder: a PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology*, 27; 782-791, 2002
- 10) Saxena, S., Blody, A.L., Schwartz, J.M., et al.: Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 173; 26-37, 1998
- 11) Saxena, S., Brody, A.L., Maidment, K.M., et al.: Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 21; 683-693, 1999
- 12) Szeszko, P.R., MacMillan, S., McMeniman, M., et al.: Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naïve pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 161; 1049-1056, 2004
- 13) Szeszko, P.R., Ardekani, B.A., Ashtari, M., et al.: White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 62; 782-790, 2005
- 14) Whiteside, S.P., Port, J.D., Abramowitz, J.S.: A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 132; 69-79, 2004