

Fig. 4 – Time course of mRNA levels of Homer 1a (A and B) and *c-fos* (C and D) in the striatum (STR, A and C) and nucleus accumbens (NAc, B and D) following the dopamine agonist treatment is plotted, respectively. Rats were sacrificed 1 h or 2 h after s.c. injection with SKF38393 (SKF; 20 mg/kg), quinpirole (Quin; 1 mg/kg), or combination of SKF38393 and quinpirole (SKF + Quin; 20 mg/kg and 1 mg/kg, respectively). The values are expressed as % of saline control (mean \pm SEM of 9–10 animals) because the IEG mRNA levels relative to β -actin mRNA levels of saline control rats differed between 1 h and 2 h after injection. Saline control values of IEGs in each region 1 h and 2 h after injection are as follows: Homer 1a, 1.31 ± 0.25 (STR/1 h), 1.13 ± 0.17 (STR/2 h), 1.77 ± 0.16 (NAc/1 h), 1.10 ± 0.20 (NAc/2 h); *c-fos*, 0.65 ± 0.02 (STR/1 h), 0.42 ± 0.06 (STR/2 h), 0.69 ± 0.05 (NAc/1 h) and 1.11 ± 0.06 (NAc/2 h), respectively. When compared with saline control at each time point, * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ were considered significant in this study using ANOVA followed by the Fisher's PLSD.

nucleus accumbens. While SKF38393 is a partial D_1 receptor agonist in terms of in vitro adenylate cyclase stimulation and is often used in dopamine-depleted animals in which D_1 receptors are sensitized (Gerfen et al., 1995; Berke et al., 1998; Pollack and Yates, 1999), the in vivo effect of SKF81297, a full D_1 receptor agonist, on firing rates of the nucleus accumbens neurons has been demonstrated nearly identical to that of SKF38393 (Johansen et al., 1991). In this study, the effects of SKF38393 and its combination with quinpirole on *c-fos* expression, as discussed later, were consistent with the results from the previous studies using 6-hydroxydopamine-lesioned or normal (unlesioned) rats (Paul et al., 1992; LaHoste et al., 1993; Gerfen et al., 1995; Keefe and Gerfen, 1995). Moreover, Berke et al. (1998) reported SKF38393 to induce Homer 1a expression to the maximum 2 h after injection, in the striatum of 6-hydroxydopamine-lesioned rats. Taken together, the present results suggest that D_1 -like receptor

stimulation by SKF38393 may induce gene expression of Homer 1a in the basal ganglia. Consistently, methylphenidate and methamphetamine are reported to increase Homer 1a expression in the striatum and nucleus accumbens, and these effects are attenuated by SCH23390, a D_1 -like receptor antagonist (Hashimoto et al., 2004; Yano et al., 2006).

Further studies employing Western blots would confirm the present finding. In this regard, another experiment in our laboratory demonstrated that methamphetamine enhanced Western blots of Homer 1a protein expression in rat striatum and nucleus accumbens, and this effect correlated to the methamphetamine-induced increase in PCR products of Homer 1a mRNA (unpublished data). This study chose only a single dose of each dopamine receptor agonist on the basis of the previous studies showing it to enhance Fos-like immunoreactivity in rat striatum (LaHoste et al., 1993; Pollack and Yates, 1999). When administered alone, SKF38393 at the dose

of not 10 mg/kg but 20 mg/kg demonstrated a significant increase in Fos-like immunoreactivity in the unlesioned striatum (LaHoste et al., 1993; Pollack and Yates, 1999). Therefore, the dose (20 mg/kg) used in this study is required for SKF38393 to induce gene expression of *c-fos* as well as Homer 1a in normal rats. A larger dose (more than 1 mg/kg) of quinpirole might produce a considerable increase in Homer 1a mRNAs. However, it is unlikely because D₂ receptor antagonism by haloperidol is reported to induce Homer 1a expression in the striatum and nucleus accumbens (de Bartolomeis et al., 2002; Polese et al., 2002).

It has been proposed that Homer 1a modulates neuronal mechanism involving activation of group I mGluRs since it competes with the binding of Homer 1b and 1c to group I mGluRs and uncouples mGluRs from IP₃ receptors for calcium signaling (Brakeman et al., 1997; Kato et al., 1997). Moreover, Homer 1a expression induces constitutive activity in mGluR_{1a} and mGluR₅ by direct binding to carboxy-terminal intracellular domains of these receptors (Ango et al., 2001). Homer 1a may therefore play a critical role in synaptic plasticity and other neuronal responses induced by glutamate receptor activation (Kato et al., 1998; Morioka et al., 2001; Bottai et al., 2002; Nielsen et al., 2002). In the striatum, group I mGluRs are primarily expressed postsynaptically in striatal projection and subpopulations of interneurons but also mediate inputs from corticostriatal glutamatergic afferents and nigrostriatal dopaminergic afferents (Testa et al., 1994). Medium spiny neurons in the striosome (patch), projecting directly to dopamine neurons of the substantia nigra pars compacta, contain D₁ receptors that are colocalized with muscarinic M₄ and adenosine A₁ receptors (Silkis, 2001). Taken together, the present results imply regulation of basal ganglia function by Homer 1a expression via D₁ receptor-mediated mechanism. Interestingly, Tappe and Kuner (2006) recently demonstrated that striosomal Homer 1a-expressing mice displayed deficits in motor performance and enhanced behavioral response to amphetamine, which effects might be attributed to alteration of dopaminergic activities.

At present, details of the underlying mechanism for D₁-like receptor-mediated induction of Homer 1a expression are not fully understood. It is most likely that activation of NMDA receptor by D₁ receptor stimulation contributes to Homer 1a expression because of a functional interaction between D₁ receptors and NMDA receptors for calcium signaling in the basal ganglia (for a review, see Cepeda and Levine, 1998). In line with this assumption, SKF38393 potentiated NMDA-induced currents in medium-sized neostriatal neurons possibly through activation of D₁ receptors (Cepeda and Levine, 1998). Furthermore, Ca²⁺ influx induced by stimulation of NMDA receptors led to an increase in Homer 1a mRNA levels (Sato et al., 2001). On the other hand, most of the G-protein coupled receptors including dopamine receptors and mGluRs may share direct or indirect bindings with each other (Agnati et al., 2003). D₁ receptors and mGluRs are demonstrated to form heteromeric receptor complex with adenosine A₁ and A₂ receptors, respectively, via intramembrane protein-protein binding sites (Gines et al., 2000; Ferré et al., 2002). Such a molecular interaction between D₁ receptors and mGluRs may also enhance Homer 1a induction to disrupt multimeric Homer 1b and 1c protein complexes with mGluRs.

Co-administration of SKF38393 and quinpirole increased Homer 1a expression in the striatum and nucleus accumbens, while this effect was not significantly greater than that of SKF38393 alone. In contrast, the same treatment enhanced *c-fos* expression to a greater extent than SKF38393 did alone in these regions. In line with the present results, a number of studies using unilaterally 6-hydroxydopamine-lesioned or reserpine-induced dopamine depleted animals have demonstrated a synergistic interaction between D₁ and D₂ receptors on expression of the IEGs including *c-fos* (Keefe and Gerfen, 1995; LaHoste et al., 1993; Paul et al., 1992; Robertson et al., 1992). Gerfen et al. (1995) propose that, in addition to stimulation of D₁-containing neurons, D₂ receptor-mediated inhibition of D₂-containing neurons may contribute to potentiation of D₁ receptor-induced neural response, resulting in the synergistic effect on gene expression in the striatum. It is not true of Homer 1a expression in the striatum and nucleus accumbens, as demonstrated by this study. Alternatively, D₁ and D₂ receptors may exert an opposite effect on Homer 1a expression because not only D₁-like receptor stimulation (Berke et al., 1998; Yano et al., 2006) but also D₂-like receptor blockade (de Bartolomeis et al., 2002; Polese et al., 2002) is reported to increase Homer 1a mRNA levels. However, the possibility that SKF38393 and quinpirole at the doses used in this study might be insufficient for synergism of D₁-like and D₂-like receptors is not fully excluded. A role of D₂ receptors in mechanism for action of Homer 1a has yet to be known. Recently, Olson et al. (2005) have demonstrated that the Shank scaffold protein interacting with Homers (1b–d and 2) via the CC-domain is key to modulation of striatal L-type Ca²⁺ channels by D₂ receptors. It is likely that signal transduction cascade of D₂ receptors as well as D₁ receptors can affect the Shank–Homer–IP₃ receptor complex linked with ion channel receptors. Further investigation still remains to elucidate a possible role of D₂ receptors and also its interaction with D₁ receptors for Homer-mediated neuronal response in the striatum.

It should also be noted that, despite a lack of a significant effect of single treatment with either dopamine agonist, combination of SKF38393 and quinpirole significantly increased Homer 1a mRNA levels in the hippocampus. This finding implies a synergistic action of simultaneous stimulation of both D₁ and D₂ receptors on Homer 1a expression in this region. Both dopamine receptors and Group I mGluRs have been reported to play an important role in hippocampal synaptic plasticity (Huang and Kandel, 1995; Otmakhova and Lisman, 1996; Camodeca et al., 1999; Fitzjohn et al., 1999). Homer 1a is reported to potentiate synaptic AMPA receptor function in CA1 pyramidal cells, suggesting an involvement of Homer 1a in hippocampal synaptic plasticity (Hennou et al., 2003). It is therefore possible that Homer 1a expression modulates dopamine–glutamate interactions to regulate the hippocampal function such as memory cognition. Clearly, further studies employing immunohistochemical quantification need to elucidate Homer 1a expression within the hippocampus following dopamine agonist treatment because, in this study, the effect of co-treatment with SKF38393 and quinpirole on Homer 1a mRNA levels was modest (only +24% of saline control).

Dopamine agonist treatment in this study had no significant effect on Homer 1a mRNA levels in the medial

prefrontal cortex or substantia nigra. This is consistent with our previous study that dopaminergic activation by methamphetamine did not affect Homer 1a expression in either region (Hashimoto et al., 2004). In the prefrontal cortex, stimulation of serotonin receptor subtypes rather than dopamine receptor subtypes may induce Homer 1a expression because lysergic acid diethylamide (LSD), a hallucinogen displaying potent agonistic activity at serotonin-5-HT_{2A} and/or 5-HT_{2C} receptors, is reported to increase mRNAs of the IEG Ania3, a splicing isoform of Homer 1a (Nichols and Sanders-Bush, 2002). The lack of the ability of dopamine agonists to induce Homer 1a expression in the substantia nigra was strikingly contrast to enhanced gene expression of *c-fos* following the dopamine agonist treatment (Figs. 2E and 3E). It is likely that Homer 1a expression following D₁-like receptor activation occurs region-specifically in the striatum and nucleus accumbens that receive the dopaminergic projection from the substantia nigra pars compacta and ventral tegmental area, respectively, suggesting an implication for dendrite spine morphogenesis (Brakeman et al., 1997; Kato et al., 1997).

In conclusion, this study demonstrates that the dopamine D₁-like agonist SKF38393, but not the D₂-like agonist quinpirole, increased Homer 1a mRNA levels in the striatum and nucleus accumbens. Stimulation of D₁-like receptors, but not D₂-like receptors, may thus induce gene expression of Homer 1a in the basal ganglia. However, unlike *c-fos* expression, simultaneous stimulation of both D₁-like and D₂-like receptors may not exert a synergic action on Homer 1a expression in these regions. The present results provide further evidence for an important role of Homer 1a in the molecular mechanism of dopamine–glutamate interactions in regard to regulation of the basal ganglia function.

4. Experimental procedures

4.1. Animals

Male Wistar rats (Kyudo Animal Laboratory, Kumamoto, Japan) weighing 220–240 g were housed four per cage, maintained on a 12 h light/12 h dark cycle and given access to food and water ad libitum. All procedures were done in accordance with Principles of Laboratory Animal Care (NIH publication no. 86-23, revised 1985).

4.2. Drugs

The D₁-like receptor agonist SKF38393 (SIGMA, St. Louis, MO, USA) and the D₂-like receptor agonist quinpirole (SIGMA) were dissolved in a physiological saline immediately before treatment.

4.3. Drug treatment

Rats were divided into four groups (*n*=10 per group) and injected subcutaneously (s.c.) with saline (2 ml/kg), SKF38393 (20 mg/kg), quinpirole (1 mg/kg) or combination of SKF38393 and quinpirole, respectively. The doses of SKF38393 and quinpirole were chosen on the basis of previous studies showing them to produce a significant increase in Fos-like

immunoreactivity in rat striatum, as discussed earlier (LaHoste et al., 1993; Pollack and Yates, 1999).

4.4. Tissue preparation

All rats were decapitated 1 h or 2 h after drug injection according to the previous study showing that methamphetamine-induced Homer 1a expression reached the maximal level 2 h after injection (Hashimoto et al., 2004). The brain was quickly removed and stored at –80 °C. Serial slices of 300 μm were made from the removed brain in a cryostat at –12 °C, and five brain regions were dissected freehand with a microknife, as described previously (Nakahara et al., 1990). Total RNA was prepared from the brain tissue by the method of Chomczynski and Sacchi (1987).

4.5. Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)

The levels of mRNAs in the discrete brain regions were quantified by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) with an endogenous internal standard, β-actin, as previously described (Nakahara et al., 1999). RT was performed on 1 μg RNA for 90 min at 42 °C in a 5 μl reaction mixture containing 25 mM Tris–HCl (pH 8.3), 50 mM KCl, 5 mM MgCl₂, 2 mM dithiothreitol, 1 mM each deoxynucleotide, 10 U AMV reverse transcriptase (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Germany), 10 U ribonuclease inhibitor (Roche Molecular Biochemicals) and 0.8 μg oligo (dT) 15 primer (Roche Molecular Biochemicals). The RT was terminated by heating the sample at 95 °C for 2 min. The multiplexed PCR was carried out in a 20 μl reaction mixture containing 10 mM Tris–HCl (pH 8.3), 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, 2% dimethyl sulfoxide, 0.2 mM each deoxynucleotide, 0.1 μM each of 5' and 3' β-actin-specific primers, 1 μM each of 5' and 3' specific primers, 30 ng of reverse-transcribed total RNA and 0.5 U Taq DNA polymerase (Roche Molecular Biochemicals). The PCR primers used for amplification of β-actin and Homer mRNAs were as follows (GenBank accession number): β-actin (V01217), 5'-TCATGC-CATCCTGCGTCTGGACCT-3' (forward); 5'-CCGGACTCATCG-TACTCCTGCTTG-3' (reverse); target sequence=582 bp; Homer 1a (AJ276327), 5'-TGGACTGGGATTCTCCTCTG-3' (forward); 5'-CCATCTCATTTAATCATGATTGC-3' (reverse); target sequence=309 bp; Homer 1b (AF093267), 5'-CCAGTACCCCTT-CACAGGAA-3' (forward); 5'-TGCTTCACGTTGGCAGTG-3' (reverse); target sequence=259 bp; Homer 1c (AF093268), 5'-CCAGTACCCCTT-CACAGGAA-3' (forward); 5'-TGCTTCAC-GTTGGCAGTG-3' (reverse); target sequence=295 bp; *c-fos* (X06769), 5'-AGTGGTGAAGACCATGTCAGG-3' (forward); 5'-CATTGGGGATCTTGCAGG-3' (reverse); target sequence=296 bp. The PCR amplification was performed for 28 (*c-fos*) or 32 (Homer 1a) cycles, consisting of denaturation (95 °C, 45 s), annealing (60 °C, 45 s) and extension (72 °C, 75 s). After 6 (*c-fos*) or 10 (Homer 1a) cycles, 0.1 μM each of β-actin primer pair was added to the reaction mixture and PCR cycles were further continued.

The PCR products were analyzed on a 10% polyacrylamide gel electrophoresis. Gels were stained with ethidium bromide, visualized with UV trans-illumination, photographed and submitted to image analysis. Quantitative image analysis of

the PCR fragments was performed using the NIH image program. The levels of mRNAs were calculated as the ratios of optical density of each PCR product to that of the β -actin PCR product.

4.6. Statistical analysis

All data were statistically evaluated with StatView Ver. 4.50 (Abacus Concepts Inc., Berkeley, CA). The mRNA levels relative to β -actin mRNA levels in the various treatment groups were subjects to one-way analyses of variance (ANOVA) followed by post hoc analysis using Fisher PLSD. A probability (*P*) of less than 0.05 was considered significant in this study.

REFERENCES

- Agnati, L.F., Ferre, S., Lluís, C., Franco, R., Fuxe, K., 2003. Molecular mechanisms and therapeutical implications of intramembrane receptor/receptor interactions among heptahelical receptors with examples from the striatopallidal GABA neurons. *Pharmacol. Rev.* 55, 509–550.
- Ange, F., Prezeau, L., Muller, T., Tu, J.C., Xiao, B., Worley, P.F., Pin, J.P., Bockaert, J., Fagni, L., 2001. Agonist-independent activation of metabotropic glutamate receptors by the intracellular protein Homer. *Nature* 411, 962–965.
- Berke, J.D., Paletzki, R.F., Aronson, G.J., Hyman, S.E., Gerfen, C.R., 1998. Complex program of striatal gene expression induced by dopaminergic stimulation. *J. Neurosci.* 18, 5301–5310.
- Bottai, D., Guzowski, J.F., Schwarz, M.K., Kang, S.H., Xiao, B., Lanahan, A., Worley, P.F., Seeburg, P.H., 2002. Synaptic activity-induced conversion of intronic to exonic sequence in Homer 1 immediate early gene expression. *J. Neurosci.* 22, 167–175.
- Brakeman, P.R., Lanahan, A.A., O'Brien, R., Roche, K., Barnes, C.A., Haganir, R.L., Worley, P.F., 1997. Homer: a protein that selectively binds metabotropic glutamate receptors. *Nature* 386, 284–288.
- Camodeca, N., Breakwell, N.A., Rowan, M.L., Anwyl, R., 1999. Induction of LTD by activation of group I mGluR in the dentate gyrus in vitro. *Neuropharmacology* 38, 1597–1606.
- Carlsson, M., Carlsson, A., 1990. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia—Implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 13, 272–276.
- Cepeda, C., Levine, M.S., 1998. Dopamine and N-methyl-D-aspartate receptor interactions in the neostriatum. *Dev. Neurosci.* 20, 1–18.
- Chomczynski, P., Sacchi, N., 1987. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal. Biochem.* 162, 156–159.
- de Bartolomeis, A., Aloj, L., Ambesi-Impimbato, A., Bravi, D., Caraco, C., Muscettola, G., Barone, P., 2002. Acute administration of antipsychotics modulates Homer striatal gene expression differentially. *Mol. Brain Res.* 98, 124–129.
- Ferré, S., Karcz-Kubicha, M., Hope, B.T., Popoli, P., Burgueno, J., Gutierrez, M.A., Casado, V., Fuxe, K., Goldberg, S.R., Lluís, C., Franco, R., Ciruela, F., 2002. Synergistic interaction between adenosine A2A and glutamate mGlu5 receptors: implications for striatal neuronal function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 11940–11945.
- Fitzjohn, S.M., Kingston, A.E., Lodge, D., Collingridge, G.L., 1999. DHPG-induced LTD in area CA1 of juvenile rat hippocampus: characterization and sensitivity to novel mGlu receptor antagonists. *Neuropharmacology* 38, 1577–1583.
- Gerfen, C.R., Keefe, K.A., Gauda, E.B., 1995. D₁ and D₂ dopamine receptor function in the striatum: coactivation of D₁- and D₂-dopamine receptors on separate populations of neurons results in potentiated immediate early gene response in D₁-containing neurons. *J. Neurosci.* 15, 8167–8176.
- Gines, S., Hillion, J., Torvinen, M., Le Crom, S., Casado, V., Canela, E.I., Rondin, S., Lew, J.Y., Watson, S., Zoli, M., Agnati, L.F., Verniera, P., Lluís, C., Ferré, S., Fuxe, K., Franco, R., 2000. Dopamine D1 and adenosine A1 receptors form functionally interacting heteromeric complexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 8606–8611.
- Gonzalez-Islas, C., Hablitz, J.J., 2003. Dopamine enhances EPSCs in layer II–III pyramidal neurons in rat prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 23, 867–875.
- Hashimoto, K., Nakahara, T., Yamada, H., Kuroki, T., Hirano, M., 2004. Methamphetamine increases the mRNA levels of Homer 1a in rat striatum and nucleus accumbens. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 7 (Suppl. 1), S458.
- Hennou, S., Kato, A., Schneider, E.M., Lundstrom, K., Gähwiler, B.H., Inokuchi, K., Gerber, U., Ehrenguber, M.U., 2003. Homer-1a/Ves1-1S enhances hippocampal synaptic transmission. *Eur. J. Neurosci.* 18, 811–819.
- Huang, Y.-Y., Kandel, E.R., 1995. D1/D5 receptor agonists induce a protein synthesis-dependent late potentiation in the CA1 region of the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92, 2446–2450.
- Johansen, P.A., Hu, X.T., White, F.J., 1991. Relationship between D₁ dopamine receptors, adenylate cyclase, and the electrophysiological responses of rat nucleus accumbens neurons. *J. Neural. Transm.: Gen. Sect.* 86, 97–113.
- Kato, A., Ozawa, F., Saitoh, Y., Hirai, K., Inokuchi, K., 1997. Ves1, a gene encoding VASP/Ena family related protein, is upregulated during seizure, long term potentiation and synaptogenesis. *FEBS Lett.* 412, 183–189.
- Kato, A., Ozawa, F., Saitoh, Y., Fukuzawa, Y., Sugiyama, H., Inokuchi, K., 1998. Novel member of the Ves1/Homer family of PDZ proteins that binds metabotropic glutamate receptors. *J. Biol. Chem.* 273, 23969–23975.
- Keefe, K.A., Gerfen, C.R., 1995. D₁–D₂ dopamine receptor synergy in striatum: effects of intrastriatal infusions of dopamine agonists and antagonists on immediate early gene expression. *Neuroscience* 66, 903–913.
- LaHoste, G.J., Yu, J., Marshall, J.F., 1993. Striatal Fos expression is indicative of dopamine D₁/D₂ synergism and receptor supersensitivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 90, 7451–7455.
- McPherson, R.J., Marshall, J.F., 2000. Substantia nigra glutamate antagonists produce contralateral turning and basal ganglia Fos expression: interactions with D₁ and D₂ dopamine receptor agonists. *Synapse* 36, 194–204.
- Mikhailova, M.O., 2003. Comparison of changes in glutamate levels in the nucleus accumbens of the rat brain during food consumption in conditions of blockade of dopamine D₁ and D₂ receptors. *Neurosci. Behav. Physiol.* 33, 431–434.
- Morari, M., Marti, M., Sbrenna, S., Fuxe, K., Bianchi, C., Beani, L., 1998. Reciprocal dopamine–glutamate modulation of release in the basal ganglia. *Neurochem. Int.* 33, 383–397.
- Morioka, R., Kato, A., Fueta, Y., Sugiyama, H., 2001. Expression of ves1-1S/homer-1a, a gene associated with long-term potentiation, in the brain of the epileptic EI mouse. *Neurosci. Lett.* 313, 99–101.
- Nakahara, T., Hirano, M., Matsumoto, T., Kuroki, T., Tatebayashi, Y., Tsutsumi, T., Nishiyama, K., Ooboshi, H., Nakamura, K., Yao, H., Shiraiishi, A., Waki, M., Uchimura, H., 1990. Regional distribution of DNA and RNA in rat brain: a sensitive determination using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Neurochem. Res.* 15, 609–611.
- Nakahara, T., Kuroki, T., Hondo, H., Tsutsumi, T., Fukuda, K., Yao, H., Uchimura, H., 1999. Effects of atypical antipsychotic drugs vs. haloperidol on expression of heat shock protein in the

- discrete brain regions of phencyclidine-treated rats. *Mol. Brain Res.* 73, 193–197.
- Nichols, C.D., Sanders-Bush, E., 2002. A single dose of lysergic acid diethylamide influences gene expression patterns within the mammalian brain. *Neuropsychopharmacology* 26, 634–642.
- Nielsen, H.S., Georg, B., Hannibal, J., Fahrenkrug, J., 2002. Homer-1 mRNA in the rat suprachiasmatic nucleus is regulated differentially by the retinohypothalamic tract transmitters pituitary adenylate cyclase activating polypeptide and glutamate at time points where light phase-shifts the endogenous rhythm. *Mol. Brain Res.* 105, 79–85.
- Olson, P.A., Tkatch, T., Hernandez-Lopez, S., Ulrich, S., Ilijic, E., Mugnaini, E., Zhang, H., Bezprozvanny, I., Surmeimer, D.J., 2005. G-protein-coupled receptor modulation of striatal $Ca_v1.3$ L-type Ca^{2+} channels is dependent on a Shank-binding domain. *J. Neurosci.* 25, 1050–1062.
- Otmakhova, N.A., Lisman, J.E., 1996. D1/D5 dopamine receptor activation increases the magnitude of early long-term potentiation at CA1 hippocampal synapses. *J. Neurosci.* 16, 7478–7486.
- Paul, M.L., Graybiel, A.M., David, J.C., Robertson, H.A., 1992. D₁-like and D₂-like dopamine receptors synergistically activate rotation and *c-fos* expression in the dopamine-depleted striatum in a rat model of Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 12, 3729–3742.
- Polese, D., de Serpis, A.A., Ambesi-Impiombato, A., Muscettola, G., de Bartolomeis, A., 2002. Homer 1a gene expression modulation by antipsychotic drugs: involvement of the glutamate metabotropic system and effects of D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology* 27, 906–913.
- Pollack, A.E., Yates, T.M., 1999. Prior D₁ dopamine receptor stimulation is required to prime D₂-mediated striatal Fos expression in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Neuroscience* 94, 505–514.
- Pulvirenti, L., Diana, M., 2001. Drug dependence as a disorder of neural plasticity: focus on dopamine and glutamate. *Rev. Neurosci.* 12, 141–158.
- Robertson, G.S., Vincent, S.R., Fibiger, H.C., 1992. D₁ and D₂ dopamine receptors differentially regulate *c-fos* expression in striatonigral and striatopallidal neurons. *Neuroscience* 49, 285–296.
- Sato, M., Suzuki, K., Nakanishi, S., 2001. NMDA receptor stimulation and brain-derived neurotrophic factor upregulate Homer 1a mRNA via the mitogen-activated protein kinase cascade in cultured cerebellar granule cells. *J. Neurosci.* 21, 3797–3805.
- Silkis, I., 2001. The cortico-basal ganglia-thalamocortical circuit with synaptic plasticity: II. Mechanism of synergic modulation of thalamic activity via the direct and indirect pathways through the basal ganglia. *BioSystems* 59, 7–14.
- Swanson, C.J., Baker, D.A., Carson, D., Worley, P.F., Kalivas, P.W., 2001. Repeated cocaine administration attenuates group 1 metabotropic glutamate receptor-mediated glutamate release and behavioral activation: a potential role for Homer. *J. Neurosci.* 21, 9043–9052.
- Szumliński, K.K., Lominac, K.D., Kleschen, M.J., Oleson, E.B., Dehoff, M.H., Schwartz, M.K., Seeberg, P.H., Worley, P.F., Kalivas, P.W., 2005. Behavioral and neurochemical phenotyping of Homer 1 mutant mice: possible relevance to schizophrenia. *Genes Brain Behav.* 4, 273–288.
- Tappe, A., Kuner, R., 2006. Regulation of motor performance and striatal function by synaptic scaffolding proteins of the Homer1 family. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 774–779.
- Testa, C.M., Standaert, D.G., Young, A.B., Penney Jr., J.B., 1994. Metabotropic glutamate receptor mRNA expression in the basal ganglia of the rat. *J. Neurosci.* 14, 3005–3018.
- Vanderschuren, L.J., Kalivas, P.W., 2000. Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology* 151, 99–120.
- Xiao, B., Tu, J.C., Petralia, R.S., Yuan, J.P., Doan, A., Breder, C.D., Ruggiero, A., Lanahan, A.A., Wenthold, R.J., Worley, P.F., 1998. Homer regulates the association of group 1 metabotropic glutamate receptors with multivalent complexes of homer-related, synaptic proteins. *Neuron* 21, 707–716.
- Yano, M., Beverley, J.A., Steiner, H., 2006. Inhibition of methylphenidate-induced gene expression in the striatum by local blockade of D1 dopamine receptors: interhemispheric effects. *Neuroscience* 140, 699–709.

機能的脳画像による強迫性障害の薬物治療反応性の検討

中尾智博* 鍋山麻衣子*
 中谷江利子* 中川彰子**
 吉浦敬*** 黒木俊秀*
 神庭重信*

抄録：強迫性障害（OCD）の薬物治療反応性に影響を与えられとされる罹病期間について、神経心理機能や機能的脳画像所見との関連を調べた。対象 OCD 患者 32 名は Y-BOCS, HDRS などの臨床評価, WAIS-R, WCST, WMS-R などの神経心理検査, および Stroop 課題を用いた fMRI 撮影を施行された後、行動療法, fluvoxamine (FLV) による薬物療法, および対照治療に統制的に割り付けられた。解析は罹病 10 年未満の短・中期罹患群 (S 群: 17 名, 5.5 ± 3.1 年) と 10 年以上の長期罹患群 (L 群: 15 名, 20.3 ± 6.1 年) に分けて比較した。神経心理学的には、Stroop Test や WMS-R において L 群に有意な注意機能と遅延再生機能の低下を認めた。fMRI では、L 群は前帯状回と右視床において有意に強い活動を認めた。L 群の FLV による改善効果が有意に低く、治療反応性が劣っていた。これらの結果から、長期にわたる強迫症状の持続は、OCD 患者の注意や記憶に関連する脳機能の低下を伴い、薬物反応性の不良と関連すると考えられた。

精神薬療研究年報 第38集: 56 ~ 64, 2006

Key words: obsessive-compulsive disorder, treatment response, duration of illness, functional magnetic resonance imaging, neurocognitive function

はじめに

我々は、昨年度の研究において、OCD 患者における薬物療法と行動療法の治療効果について functional MRI (fMRI) を用いた比較検討を行った結果、1) 薬物療法に対する反応性は症例によって著明に改善されるものとほとんど改善しないものに二分され、薬物療法が有効な症例には、洗淨行為が主症状ではなく、比較的軽症で罹病期間が短い傾向があること、2) fMRI による脳機能測定では、眼窩前頭や前帯状回の過活動が症状改善に伴って減弱すること、さらに、3) 臨床症状の

改善が選択的注意機能や視覚的認知機能に關与する頭頂葉や小脳などの後方脳領域の機能変化を伴っている可能性があること、を示した¹⁾。これらの所見はこれまでに欧米諸家²⁻⁴⁾が PET や fMRI を用いて示してきた OCD 患者脳の眼窩前頭、基底核、視床の機能異常に関する報告と同様、OCD における生物学的基盤の重要性を示すとともに、その治療反応性において個体差が大きいことを示している。この点に関して、発症時期や症状の多様性、病態水準の相違など、OCD の疾患内における異種性の問題が脳機能や治療反応性と関連することが示唆されている⁵⁻⁹⁾。

*九州大学大学院医学研究院 精神病態医学；〒812-8582 福岡市東区馬出3丁目1番1号，**川崎医科大学精神科学；〒701-0192 岡山県倉敷市松島577，***九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学；〒812-8582 福岡市東区馬出3丁目1番1

*Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University; 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan. ** Department of Psychiatry, Kawasaki Medical School; 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama 701-0192, Japan. *** Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University; 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan.

そのような OCD の異種性を構成する要素として罹病期間がある。OCD の場合、臨床的には、強迫観念と強迫行為が相互に影響を与え合いながら、循環的に持続し悪化するという学習行動理論による説明が、現在最も妥当性のある理論として受け入れられていることから、このような循環システムが長期にわたり持続した場合、脳や認知機能に影響を与えるという仮説は検証に値する。しかしながら、これまでのところ、罹病期間の観点から OCD の脳と認知機能を調べた研究はほとんど行われていない。今回我々は、上記の仮説を検証する目的で、罹病期間の長さが OCD 患者の認知機能と局所脳活動に与える影響について神経心理検査と fMRI を用いた検討を行った。さらに行動療法および薬物療法を統制的に実施し、罹病期間と治療反応性との関連についても調べた。

対象と方法

(1) 対象患者

本研究は九州大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施した。

対象となる OCD 患者は、九州大学病院精神科神経科行動療法外来を受診した患者で、SCID を用いた構造化面接によって OCD と診断された者のうち、未治療ないし未改善の患者を対象とした。大うつ病を含む他の DSM-IV の I 軸診断を満たす者や OCD の重症度を評価する Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) で 17 点未満 (軽度症状) の者は除外した。以上の条件を満たした 21 ~ 54 歳までの患者計 32 名を対象とした。薬物服用中の患者については、2 週間以上の wash out 期間を設け、研究参加時には全員服薬中止とした。罹病期間については、発症時の状況や症状、発症後の経過を後方視的に調査し、現在に至るまで連続的に存在する強迫症状が出現した時点を「症状発現年齢」と定義し、「現在の年齢 (上記の臨床症状評価施行時点) - 症状発現年齢」を「罹病期間」とした。治療期間や治療内容、大うつ病の既往も調査した。

(2) 臨床症状・神経心理評価

強迫症状は、Y-BOCS (症状チェックリスト、重症度) と Maudsley Obsessive-Compulsive

Inventory (MOCI) によって、うつ症状は Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) によってそれぞれ評価された。不安症状は State-Trait Anxiety Inventory (STAI) によって特性不安・状態不安別に測定した。全般的な生活障害の程度は Global Assessment of Function (GAF) を用いて評価した。

認知機能は、WAIS-R (簡易 4 検査)、Stroop Test (慶応式漢字版)、Wisconsin Card Sorting Test (WCST, 慶応式変法)、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)、Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) の各神経心理検査を用いて評価した。なお、神経心理検査に関しては、健常対照群 (n = 16, 男:女 = 9:7, 年齢 30.8 ± 7.9 歳) を設定し、同様の検査を施行し、OCD 患者と比較した。

(3) 機能的脳画像検査

機能的脳画像評価のため、fMRI 撮影が実施された。撮影時に脳賦活課題として、Stroop 課題が用いられ、課題条件下では、被験者は文字の意味を無視して、色の名前を言うよう求められた。課題は PC で作成され、プロジェクターから MR 室内のスクリーンに投射された。撮像装置はシーメンス社製 1.5 テスラの MRI 装置を用い、Gradient-echo EPI 法 (TR/TE/FA = 4000 msec/50msec/90°, FOV = 230mm, Matrix = 64 × 64, slice thickness/gap = 3mm/1mm) を用いて、4 秒毎に頭部全体をカバーする 32 スライスを撮像した。撮像は 1 セッションが 100 スキャン (各課題 10 スキャンを 5 周期) で構成され、対照条件と課題条件が交互に出現するブロックデザインによって実施された。

(4) 治療の割り付け

上記の評価、撮影の後、全員に定型化されたプログラムに基づいた無作為割付法による治療を実施した。治療内容は、(a) 行動療法 + placebo (行動療法群)、(b) fluvoxamine (FLV) による薬物療法 + 自律訓練法 (薬物療法群)、(c) 自律訓練法 + placebo によるコントロール治療 (コントロール群)、のいずれかが割り付けられ、各 12 セッション (計 12 週間) 実施された。これらの治療内容は患者および評価者にはブラインドとされ

Table 1 Clinical characteristics of Group S and Group L

| | Group S | Group L |
|--|-------------|----------------|
| Number (sex ratio: m/f) ^{a)} | 17 (5:12) | 15 (7:8) |
| Age (years) | 30.6 ± 9.7 | 36.1 ± 6.2 * |
| Education years | 14.5 ± 2.0 | 14.4 ± 1.6 |
| Onset age (years old) | 25.5 ± 10.2 | 15.3 ± 7.1 *** |
| Duration of illness (years) | 5.5 ± 3.1 | 20.3 ± 6.1 *** |
| Duration of treatment (months) | 6.3 ± 8.8 | 34.9 ± 46.6 ** |
| Number of patients who experienced depressive episodes ^{a)} | 7 | 4 |
| Y-BOCS symptom list | | |
| Obsessions; Aggression ^{a)} | 7 | 9 |
| Contamination ^{a)} | 12 | 12 |
| Need for correction ^{a)} | 6 | 0 ** |
| Others ^{a)} | 5 | 3 |
| Compulsions; Checking ^{a)} | 10 | 8 |
| Washing ^{a)} | 11 | 11 |
| Repetitive rituals ^{a)} | 5 | 4 |
| Others ^{a)} | 9 | 2 ** |
| Number of patients who have more than two OC symptoms ^{a)} | 12 | 8 |
| Y-BOCS severity | 28.7 ± 3.8 | 30.1 ± 3.7 |
| Anxiety with compulsions (subscale no.8) | 2.94 ± 0.83 | 3.53 ± 0.64 ** |
| MOCI | 17.8 ± 6.2 | 17.6 ± 3.0 |
| HDRS | 9.6 ± 4.9 | 7.9 ± 5.3 |
| STAI trait | 57.2 ± 9.9 | 54.8 ± 12.3 |
| state | 46.5 ± 8.7 | 47.7 ± 11.7 |
| GAF | 45.3 ± 4.1 | 45.3 ± 4.4 |

* p<0.1 ** p<0.05 ***p<0.01

There was no significant group difference in the age, sex ratio or number of years of education. The mean age of onset of Group L was significant younger than that of Group S. Group S has significantly more obsession of need for correction. Group L has significant higher anxiety with compulsion.

た。治療効果については、Y-BOCS 重症度スコアが 35% 以上減少し、かつ Clinical Global Impression-Improvement scale (CGI-I) にて「かなり改善」以上が得られたものを「改善」と評価した。1 セッションは 45 分で、行動療法はそれぞれテキストを用い、毎回課題を設定し、「強迫性障害の治療ガイド」¹⁰⁾ を用いたホームワークを主体に治療を行った。薬物療法は FLV を初回 25mg から段階的に増量し、最高量 150 ~ 200 mg/日を 8 週間以上持続した。

(5) 解析方法

対象者を罹病期間 10 年未満の短・中期罹患群 (S 群: 17 人, 5.5 ± 3.1 年) と 10 年以上の長

期罹患群 (L 群: 15 人, 20.3 ± 6.1 年) に分け、結果の解析を行った。2 群間の背景因子や神経心理検査所見の比較には Fisher の χ^2 検定および t 検定を用いた。

画像データの解析には SPM99 (The Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用い、個人データ解析、グループデータ解析、グループ間解析の手順で進めた。

結 果

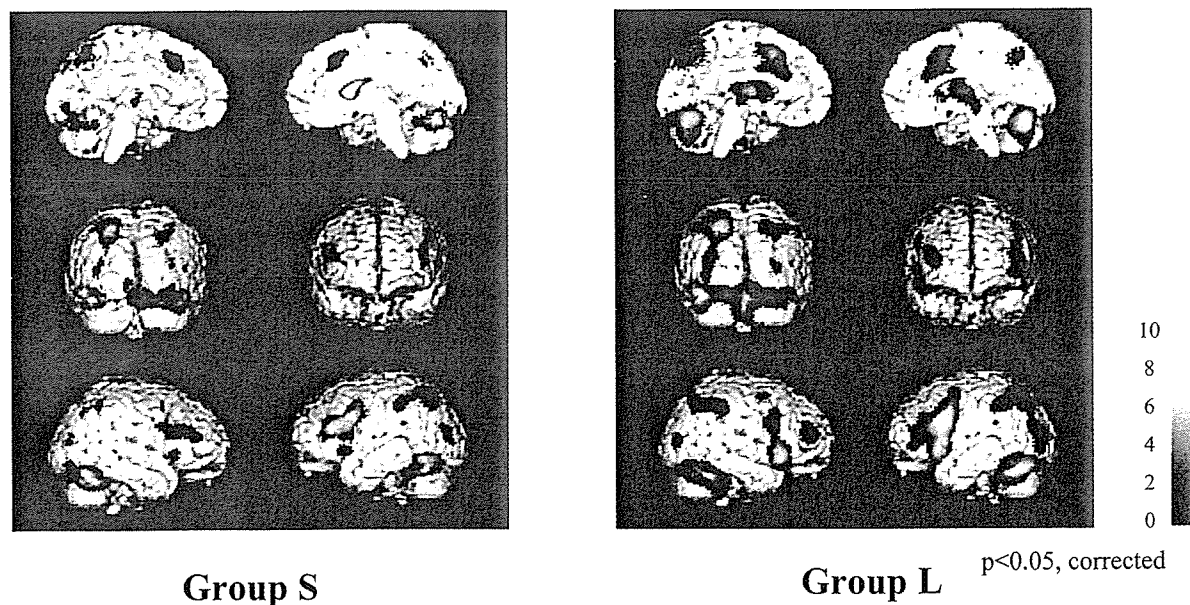
Table 1 に示すように、両群は、性別分布には有意差はないが、平均年齢では L 群の方が高い傾向が認められた。症状発現年齢は L 群の方が有意

Table 2 Comparison of neuropsychological performance between two groups

| | Group S | Group L |
|-----------------------------------|--------------|----------------|
| WAIS-R estimated IQ | 96.3 ± 11.2 | 104.7 ± 8.6 ** |
| Stroop test: reaction time (sec) | 57.9 ± 9.6 | 64.7 ± 12.1 * |
| WCST number of category | 3.2 ± 2.3 | 3.9 ± 2.2 |
| WMS-R scores | | |
| Logical memory | 81.6 ± 12.6 | 84.6 ± 13.7 |
| Visual memory | 64.5 ± 4.7 | 63.4 ± 2.5 |
| Total memory | 146.1 ± 16.2 | 148.0 ± 14.8 |
| Mental control | 82.5 ± 8.9 | 74.7 ± 10.7 ** |
| Digit span | 18.7 ± 2.9 | 15.2 ± 4.0 ** |
| Delayed recall | 92.6 ± 7.7 | 87.8 ± 12.2 |
| Visual reproduction | 37.5 ± 4.2 | 33.6 ± 6.1 * |
| ROCFT scores | | |
| Immediate reproduction | 27.9 ± 6.4 | 24.5 ± 5.8 |
| Delayed reproduction (40 minutes) | 26.8 ± 7.3 | 23.0 ± 6.7 |

* p<0.1 ** p<0.05

While Group L had higher IQ than Group S, they showed significant attention deficit as revealed by the Stroop test and the subscale of mental control of WMS-R compared with Group S. Group L also showed lower scores in delayed recall score of WMS-R than Group S.

**Fig. 1** Comparison of 3-D rendering images between Group S versus Group L

The two groups showed similar activation pattern in the ACC, left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and bilateral cerebellum.

に低かった。罹病期間は L 群の方が有意に長かった。大うつ病の既往がある患者数は、2 群間で有意差はなかった。臨床症状に関して、Y-BOCS チ

ェックリストおよび MOCI の結果から、S 群において、正確性に関する強迫観念、その他の強迫行為を有するものが多かったが、両群の強迫症状の

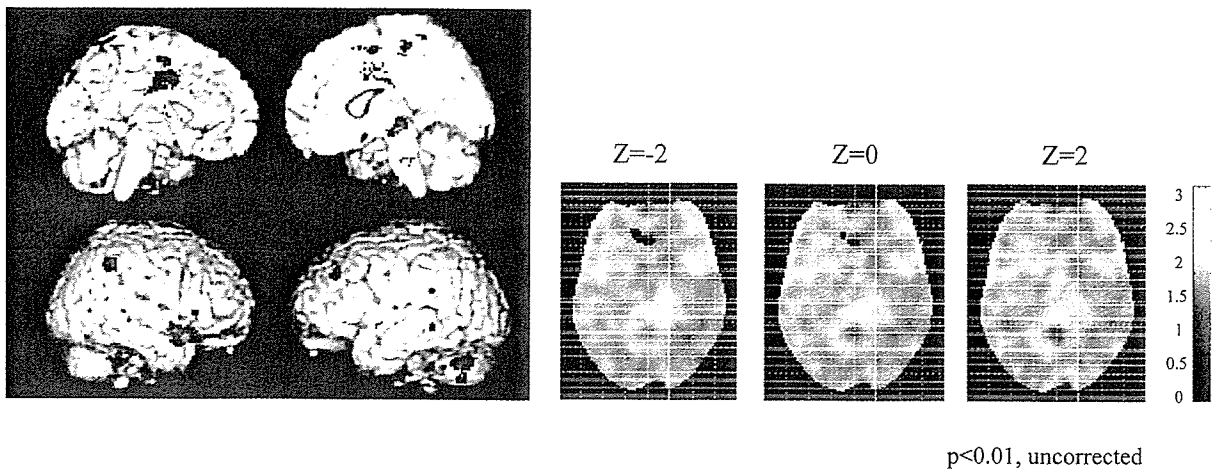


Fig. 2 Brain regions showing stronger activation in Group L than Group S
Group L showed significant stronger activation in the ACC, the right thalamus, the middle temporal gyrus and the cerebellum.

Table 3 Brain regions showing stronger activation in Group L than Group S

| Region | No of voxels | BA | x | y | z |
|-----------------------------|--------------|----|-----|-----|-----|
| R temporal | 285 | 21 | 56 | 8 | -20 |
| L cerebellum | 182 | | -42 | -62 | -38 |
| L anterior cingulate cortex | 164 | 24 | -6 | 0 | 40 |
| R cerebellum | 138 | | 30 | -34 | -34 |
| R thalamus | 133 | | 20 | -26 | -2 |
| R parietal cortex | 89 | 40 | 54 | -44 | 42 |
| R frontal cortex | 64 | 6 | 2 | -4 | 54 |
| R frontal cortex | 33 | 4 | 16 | -32 | 60 |
| L frontal cortex | 31 | 45 | -30 | 36 | 38 |
| R parietal cortex | 20 | 7 | 2 | -44 | 66 |
| L caudate nucleus | 18 | | -22 | 0 | 14 |

Random-effects model, $P < 0.01$, uncorrected

Between-group analysis revealed that Group L had significant higher activation voxels than Group S in the intensified areas such as the anterior cingulate cortex (ACC), the right thalamus, the middle temporal gyrus and the cerebellum.

内容に大きな偏りはなかった。Y-BOCS による重症度も有意な差はなかったが、強迫行為に伴う不安は L 群の方が高かった。抑うつ、不安の程度、生活障害の程度に有意差はなかった。

神経心理学的検査の結果を **Table 2** に示す。WAIS-R による IQ は L 群の方が有意に高かった。一方、Stroop test の反応時間は L 群の方が延長する傾向にあった。また、WMS-R の注意集中機能、数唱の各得点に関して、L 群は S 群より

有意に低い成績を示した。WMS-R の視覚性遅延再生の得点も L 群の方が低い傾向にあり、L 群は得点プロフィールのばらつきが目立った

fMRI 検査では、両群は前帯状回、背外側前頭前野、小脳などにおいて類似の賦活を示した (**Fig. 1**)。しかし一方で L 群は、前帯状回や右視床、中側頭回、小脳などにおいて、S 群より、より強い賦活が生じていた (**Fig. 2, Table 3**)。

治療結果について **Table 4** に示した。ドロップ

Table 4 Comparison of treatment response between Group S and Group L

| | Group S | Group L |
|----------------------|---------------------|----------------------|
| Y-BOCS reduction (%) | 44.9 ± 25.8 (n=15) | 28.9 ± 26.9 (n=13) * |
| Number of responder | | |
| FLV | 3 / 3 ^{b)} | <u>0</u> / 3 |
| BT | <u>7</u> / 0 | 4 / 0 |
| Control | 1 / 1 | 0 / 6 |

* p<0.1 ***p<0.01

^{a)} Fisher exact test. Underline showed significant differences.^{b)} responders / non-responders

In regard to treatment response, Group L showed little improvement by pharmacotherapy. Behavior therapy brought significant improvement to all patients of both two groups.

アウトした者を除いた治療終了者は S 群 15 名, L 群 13 名で, Y-BOCS の減少率は, S 群の方が高い傾向にあった。治療法別にみると, S 群は FLV6 名, 行動療法 7 名, コントロール 2 名が完了した。L 群は FLV3 名, 行動療法 4 名とコントロール 6 名が完了した。治療法別の有効度を, 各治療法別に改善者と非改善者に分け, Fisher exact test を用いて解析すると, L 群における FLV での改善者が有意に少なく (0 名), S 群における行動療法による改善者 (7 名全員) が有意に多かった。

考 察

(1) 長期罹患による認知機能障害

本研究の結果からは, OCD の長期罹患患者は, 神経心理学的に注意機能が低下した状態にあることが示された。また, 視覚再生機能も低下傾向にあった。これは長期にわたり強迫症状が持続することによって, 二次的に注意機能や記憶機能の低下が生じる可能性を示しており, 強迫症状に由来する特定の対象物への注意の偏りと, 過剰に行われる儀式的な不安解消行動としての強迫行為が, 続発性に全般的な注意機能や記憶機能の作動を阻害しているのではないかと推測される。

OCD に関するこれまでの神経心理研究は, 注意・遂行機能の低下や非言語的記憶機能の低下を報告したものが多く, 未だ OCD の認知機能の障害が特定されたといえる段階にはない。併発す

るうつ病の影響, 発症時期の違い, 投与を受けている薬物や行動療法など治療の影響, さらに強迫症状の重症度や症状内容の違いなどの問題による結果の相違がみられ, このような疾患内の異種性に着目して調べた報告^{7, 8)}も散見する。今回我々が着目した罹病期間が与える影響について調べた報告は数少なく, *Henin* ら⁶⁾の研究では言語記憶, 非言語記憶ともに有意な差は認めなかった。*Roth* ら⁹⁾は, 12 歳以前の早期発症者と 13 歳以降発症の後期発症者に分けて調べ, 視覚記憶, 遂行機能, および注意機能ともに, 後期発症の方が成績の低下が大きいとしている。

(2) 長期罹患者の機能的脳画像所見

一方, 機能画像検査からは, 長期罹患者における前帯状回や視床の過活動が特徴的な所見として得られた。

生物学的には, 強迫症状の持続は前帯状回や前頭眼窩面といった前頭葉領域と尾状核や視床といった皮質下の回路の循環的な神経ネットワークの過剰活動 (OCD ループ) を生じさせるという仮説が提唱されている⁴⁾。また注意機能に関して, いくつかの報告^{11, 12)}が OCD における注意機能障害と前帯状回の過剰活動の関連を示唆している。前述の神経心理学的な所見と機能的脳画像の所見を考え合わせると, OCD ループが作用することにより, 前帯状回を含んだ注意機能に関するネットワークが阻害・抑制されているのではないかと, という仮説が成り立つ。この点に関して, 我々は

これまでに OCD 患者と健常者を対象として Stroop 課題を用いた fMRI 検査を施行し、OCD における同領域の機能異常を報告し¹³⁾、そのような注意機能ネットワークの異常は、治療による症状の改善に伴って修復される可能性を示唆した¹⁾。これらの所見を照らし合わせると、OCD 患者における前帯状回の機能異常に由来する注意機能の障害は長期罹病患者を中心に出現するのではないかと考えられる。

(3) 治療反応性との関連

これまでの研究によって OCD には薬物療法、あるいは行動療法によっても症状の改善が得られにくい症例が存在することが知られている。どのような患者が治療に反応しにくいのか、治療反応性に影響を与える因子について、多くの研究が行われている。代表的な因子として、発病時期、重症度、症状の内容、洞察の程度、チックの既往、うつ病エピソードの有無などが報じられており、特に OCD 内における異種性の問題が注目されている¹⁴⁻¹⁶⁾。

我々がこれまでに行った治療法別の OCD 患者の治療反応性を検討した研究¹⁷⁾では、行動療法よりも FLV による薬物療法のほうが各症例別の有効性の違いがより顕著に出てくる傾向にあり、FLV による薬物療法を行った群を responder と non-responder に分けて臨床像を比較してみると、①洗浄行為が主症状ではなく、②比較的軽症で罹病期間も短い症例に FLV が有効である傾向がみられた。

今回着目した罹病期間に関して、*Ravizza* ら¹⁵⁾は早期発症と長期罹病は薬物治療の反応不良の予測因子であることを報告している。*Diniz* ら¹⁴⁾は早期発症とチック障害に相関があることと長期罹患とうつ病性、社会恐怖に相関があることを示した。また *Stewart* ら¹⁶⁾は、これまでに行われた OCD の長期予後研究のメタ解析を行い、早期発症、長期罹病、および入院が難治化の予測因子であることを報告している。

今回、OCD の治療反応性を罹病期間の観点から検討した結果、FLV は長期罹患の患者では治療効果が得られにくいことが示唆された。臨床的な背景因子としては、長期罹病患者は抑うつ

において短期罹病患者と差は認めず、むしろ固定した強迫症状が持続することとそれを止めることへの高い不安で特徴づけられていた。また生物学的な背景として、先述したように、前帯状回を中心とした領域の脳機能の変化と、それに伴う注意機能、記憶機能の障害が生じており、このことと薬物治療への反応性の低下が関連している可能性が考えられる。

本研究における問題点としては、1) 本邦では SSRI の普及と比較して、OCD の行動療法を専門的に実施する機関がかなり限られるため、当研究機関に薬物療法の非反応者が集積した可能性があること、2) 治療反応性を調べた患者のサンプル数が不足しており、信頼性が十分ではないこと、等があげられる。これらの点をふまえ、今後症例数を増やしながら、薬物治療反応性に影響を与える因子について、臨床的側面と生物学的側面の両面から検討を続ける必要があると思われる。また、今回の結果は、OCD 発症早期の薬物療法の開始が望ましいことを示しており、OCD という疾患の啓発や適切な診断治療技術の更なる普及が必要と考えられる。

結 語

強迫性障害の治療反応性と関連する因子の一つである罹病期間に注目し、神経心理所見、fMRI 所見および治療反応性との関連を検討した。長期罹患者は注意や記憶機能の低下を認め、治療反応性も不良であった。認知課題を負荷した fMRI 上は、前帯状回、右視床、右背外側前頭前野の活動の変化を認めた。以上の所見から、注意機能の中心的役割を担う前帯状回が OCD ループの持続的な活動の影響を受け機能異常を生じ、特定の認知機能の低下とともに薬物治療反応性の低下を招く可能性が示唆された。

文 献

- 1) 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

- 2) Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, et al: Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53 : 595 - 606, 1996
- 3) Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, et al: Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 51 : 62 - 70, 1994
- 4) Saxena S, Blody AL, Schwartz JM, et al: Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 173 : 26 - 37, 1998
- 5) Deckersbach T, Savage CR, Mataix-Cols D, et al: Verbal memory in OCD subtypes. Poster presented at the 33rd Annual Convention of the Association for the Advancement of Behavior Therapy. Toronto, November: 11 - 14, 1999
- 6) Henin A, Savage CR, Rauch SL, et al: Is age at symptom onset associated with severity of memory impairment in adults with obsessive-compulsive disorder? *Am J Psychiatry* 158 : 137 - 139, 2001
- 7) Khanna S, Vijaykumar DR: Neuropsychology of obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 47 : 127S, 2000
- 8) Malloy P: Frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. In: Poreman E, ed. *The Frontal Lobes Revisited*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ, 1987 : pp207 - 223
- 9) Roth RM, Milovan D, Baribeau J, et al: Neuropsychological functioning in early- and late-onset obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 17 : 208 - 213, 2005
- 10) 飯倉康郎: 強迫性障害の治療ガイド. 二瓶社, 大阪, 1999
- 11) Gehring WJ, Himle J, Nisenson LG: Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Science* 11 : 1 - 6, 2000
- 12) Ursu S, Stenger VA, Shear MK, et al: Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychological Science* 14 : 347 - 353, 2003
- 13) Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, et al: Action-monitoring function of obsessive-compulsive disorder (OCD): A functional MRI study comparing patients with OCD with Normal Controls during Chinese character Stroop task. *Psychiatry Res Neuroimaging* 139 : 101 - 114, 2005
- 14) Diniz JB, Rosario-Campos MC, Shavitt RG, et al: Impact of age at onset and duration of illness on the expression of comorbidities in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 65 : 22 - 27, 2004
- 15) Ravizza L, Barzega G, Bellino S, et al: Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 56 : 368 - 373, 1995
- 16) Stewart SE, Geller DA, Jenike M, et al: Long-term outcome of pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis and qualitative review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 110 : 4 - 13, 2004
- 17) Nakatani E, Nakagawa A, Nakao T, et al: A Randomized controlled trial of Japanese patients with obsessive - compulsive disorder: Effectiveness of behavior therapy and fluvoxamine. *Psychother Psychosom* 74 : 269 - 276, 2005

ABSTRACT

A functional neuroimaging study on response to medication treatment of obsessive-compulsive disorder in comparison to that to behavior therapy

Tomohiro Nakao*, Maiko Nabeyama*, Eriko Nakatani*, Akiko Nakagawa**, Takashi Yoshiura***, Toshihide Kuroki*, Shigenobu Kanba*

* Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University; 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan. ** Department of Psychiatry, Kawasaki Medical School; 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama 701-0192, Japan. *** Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University; 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan.

In regard to the inconsistency among previous reports on cognitive function of OCD, we should consider the heterogeneity of OCD. In the present study, we examined the effect of duration of the illness on cognitive function and treatment response of OCD patients. Thirty-two OCD patients diagnosed by SCID-III-R were enrolled in the study. They received a series of neuropsychological test batteries including WAIS-R, Stroop test, WCST, WMS-R and R-OCFT and fMRI examination during the Stroop task that is closely related to attention. Then the randomized clinical trial with either behavior therapy, medication with fluvoxamine, or controlled treatment was administered to the patients. For statistical analysis, all patients were divided into two groups according to the period of duration of illness; short-duration group (Group S, n=17, 5.5 ± 3.1 years) and long-duration group (Group L, n=15, 20.3 ± 6.1 years). Neuropsychological examination revealed that Group L had significant deficits in attention and delayed recall memory, compared with Group S. The fMRI study indicated that Group L showed a stronger activation than Group S in the anterior cingulate cortex, the right thalamus and dorsolateral cortex. As the results of the RCT for twelve weeks, Group L poorly responded to pharmacotherapy by fluvoxamine. Taken together with the previous reports, these results suggest that the long-term persistence of OCD symptoms may be associated by the dysfunction of the specific neural circuitry including the anterior cingulate cortex, which may lead to the disability of attention and memory functions.

気分変調症

——精神療法が無効な慢性“軽症”うつ病？——

黒木俊秀*

I 気分変調症という病名は馴染みにくい

本号の特集「うつ病態の精神療法」では、「逃避型」「未熟型」「若年性」「恐怖症型」など、現代の日本社会におけるさまざまなうつ病のサブタイプをとりあげているが、これらの病態はいずれも重症化しないものの慢性的な経過をたどりやすい点で、世界標準の診断名である「気分変調症」と重複する。しかし、気分変調症という診断名は、DSM-III (APA, 1980) において感情(気分)障害のカテゴリーに位置づけられて以来、四半世紀以上を経た今もわが国の精神科臨床にはいまだ定着していないのではないと思われる。それは、同じくDSM-IIIにおいて新たに登場し、いまや広く人口に膾炙するようになった「パニック障害」や「外傷後ストレス障害(PTSD)」,あるいは「社会不安性障害(社会恐怖)」などの病名と比べると対照的である。精神医学の専門誌でも、うつ病の特集は頻繁にあっても、気分変調症にスポットを当てた特集は稀ではないだろうか(欧米においてもchronic depressionの特集号で扱われることが多いようである)。

必ずしも操作的な診断基準に厳密であることを要請されない臨床の現場では、とりあえず「うつ病」という包括的な病名をつけておけば事足りるという事情もあろう。しかし一方では、「うつ状態」ではあっても「うつ病」と診断を

つけるにはどうかと思う、とはいえ「軽症うつ病」というほどには治りやすくはなく、年余に及ぶ経過をたどっており、治療者にしてみればむしろ重い症例をみた際、いまだ旧来の「抑うつ神経症(depressive neurosis)」や「抑うつ性人格(depressive personality)」の診断のほが患者の見立てに適していると考えながら、あえてカルテの保険病名欄には「気分変調症」と表向きの診断名を記す精神科医も少なくないのではないだろうか。

よく知られているように、DSM-IIIの作成にあたっては、1970年代までの力動精神医学の語法から身体医学的(いわゆる生物学的精神医学の)語法への転換が意図されたが、いくつかの妥協も余儀なくされた。結果的には、病因論を一旦棚上げにして、従来の精神疾患の分類カテゴリーに変更を加えることで、その生物学的基盤を示唆するに止める、すなわち薬物療法の対象となることを示すという方針がとられた。気分変調症(性障害)においては、慢性に経過し、しかし「大うつ病」の診断基準を満たすほど重症ではない抑うつ症候群をすべて包含しながらも、「いわゆる抑うつ神経症」という但し書きを付けるという、いわば場当たりのな処置がとられたようにみえる。これに対しては、「心因性あるいは神経症性の感情障害あるいは感情障害の神経症的部分については、わずかにDysthymiaという軽症型の記述概念で暗示するに止めている」と笠原(1991)が批判した通りであろう(気分変調症の概念確立に貢献したAkiskal(2001)自身は、笠原による日本のうつ病患者の記述にも注目していた)。その後、DSM-III-

Is Dysthymia Chronic "Mild" Depression Refractory to Psychotherapy?

*九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野, Toshihide Kuroki: Department of Neuropsychiatry, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences.

R (APA, 1987), DSM-IV (APA, 1994) と改訂を経るに従い、慢性化、あるいは部分寛解した大うつ病や双極性障害は含まれないようになったが、最初にDSM-IIIにおいて大うつ病の除外診断かのような曖昧な診断基準が提示されたおかげで、日本の精神科医にとって気分変調症の概念がいささか馴染みにくいものになってしまったことは否めない。

そもそも、なぜdysthymiaの邦訳が「気分変調症」なのであろうか。dysthymiaとは、語源的にはギリシャ語で「機嫌が悪い・気持ちがふさぐ」ことを意味し（Hippocratesによるメランコリー気質の記載にまで遡るらしい）、1863年にKahlbaumがメランコリーの慢性型として記述したのが最初であるという（Freeman, 1994）。ならば、「気分変調」の字義が「気分が乱れている」というニュアンスを与えるよりは、気分循環症cyclothymiaと対照をなすために「気分低調症」や「気分不調症」、あるいは「うつ停滞症」としても良かったのではないだろうか。邦訳にあたってどのような経緯があったかは不明だが、Schneiderの高弟、Weitbrechtが1950年代に提唱したendoreaktive Dysthymieに対してすでに「内因反応性気分変調症」の訳語があてられていた（「気分失調症」!とも訳された）ことを受け継いだのではないかと推測する。

夭逝した精神病理学者、樽味（2005）は、今日の青年期うつ病にみてとれる不全感と倦怠、回避と他罰的な感情が、従来の執着気質を病前性格とする中高年層の「メランコリー親和型」うつ病とは異質の精神病理より構成されることを指摘し、「ディスチミア親和型」うつ病と命名した（気分変調症に併発したdouble depressionのことではない）。これは、同様の非典型的なうつ病に対して提唱された「逃避型」あるいは「未熟型」うつ病の概念とも重なるが、うつ病患者に対するより洗練された臨床上の要請として（それらの患者に休養と服薬を勧めるだけではしばしば慢性化し、それこそ気分変調症へと「くすんでゆく」ことを樽味は看破した）、従来の「メランコリー」に対比させて、DSMのdysthymiaという用語を利用したものである。

樽味の命名にはわが国の精神科医がdysthymiaという言葉によって喚起するイメージ（ある種の「弱力性」を示唆する）がよく反映されている。それは、前述したような、「うつ病」よりもいまだに「抑うつ神経症」や「抑うつ性人格」の診断名のほうがしっくりとくると感じる臨床現場の感覚にも通じている。

本稿では、まずDSM体系の枠組み、すなわち標準的な精神医学の範疇において、dysthymia概念の登場以降、明らかになった病態の輪郭とその治療選択について概説する。そのうえで、われわれの日常臨床の現場に視点を据えてdysthymiaに対する精神療法の在り方を論じたいと思う。著者自身は、dysthymiaは「ディスチミア」と英語読みするほうが適切と考えるが、ここでは教科書的に「気分変調症」の呼称で統一しておく。結論を先に述べると、現在の操作的診断基準に従って臨床の現場より抽出される気分変調症は大うつ病やパーソナリティ障害と明瞭な境界線を描き得ず、さまざまな異種の障害や問題を背景にした症候群に違いない。しかしながら、その中核群は、恐らくは内因性感情障害と生物学的に共通する素因を有すると考えられ、決して「軽症」の抑うつ状態ではない。このことをまずは肝に銘じて患者と対峙すべきであろう。

II 気分変調症の概念はいかに生じたか ——Akiskalの研究より——

Akiskal（2001）によれば、気分変調症の概念は決して目新しいものではなく、すでにKraepelinが生涯続く抑うつ的な気質が躁うつ病と関連することを認めていたという。その気質は、躁うつ病患者家系の非発症者にみられ、また躁うつ病患者の病前にも観察されることを指摘していた。しかし、その後、そのような持続性の非精神病性うつ状態は、抑うつ神経症あるいは抑うつ性人格と呼称され、神経症もしくはパーソナリティ障害圏内の病態に長く位置づけられてきたことは周知の通りである。

これに対して、Akiskalら（1978）が、1970年代にテネシー州メンフィスにおいて抑うつ神

表1 Akiskal (1983) による慢性うつ病の亜型分類

| 亜型 | 発症年齢 | 経過 | 人格傾向 | 発達歴 | 家族歴 | REM睡眠 | 薬物反応性* |
|--|-------------|-------------|-----------------------|---------------|------------------|-------|--------------|
| 原発性うつ病 残遺慢性化 | 成人 | 大うつ病 に続発 | うつ病後に 過敏・依存的 | 特になし | 単極うつ病 | 短縮 | TCA |
| 慢性続発性 不機嫌症 | 多彩 | 基礎疾患 に並行 | 多彩 | 多彩 | 基礎疾患 による | 正常 | 一部は MAO-I |
| 性格と関連したうつ病 (Characterologic depression) | | | | | | | |
| 性格スペクトラム障害 亜感情障害性気分変調症 (気分変調症の中核群) | 小児期・ 青年期 | 間欠的 反社会的 | 依存的・演技的 | 両親別居・ 離婚 | アルコール依 存・人格障害 | 正常 | 反応しない |
| | 25歳以下 | 持続的・ 間欠的 | Schneiderの 抑うつ精神病質 | 特になし 双極性障害 | 単極うつ病 リチウム | 短縮 | TCA |

略称 TCA：三環系抗うつ薬，MAO-I：モノアミン酸化酵素阻害薬

*SSRIや抗けいれん性気分安定化薬はまだ登場していない。現在では，性格スペクトラム障害にもこれらの薬物が用いられる。

経症と診断された患者の詳細な追跡研究を行った結果，従来の抑うつ神経症の疾病概念を覆す注目すべき結果が得られた（といっても，当時，大抵の臨床医は薄々感づいていたことであったが）。すなわち，3～4年後の再評価時には36%がメランコリー型うつ病を発症し，さらにその半数（全体の18%）が双極性障害へ診断が変わっていた。一方，性格的な特徴が引き続き認められた者（すなわち抑うつ神経症）は24%に過ぎなかった。それゆえ，「神経症性うつ病の概念を診断として用いることは臨床的にはもはや意味がない」と断じた。この他にも抗うつ薬に対する反応性，感情障害の家族歴，REM睡眠潜時などの生物学的指標等において内因性の感情障害と同様の傾向を示すことを明らかにし，それまでの内因性うつ病対神経症性（心因性）うつ病という二項対立的な診断分類に異議を唱えた。以上のように，Akiskalは，慢性軽症うつ状態と内因性感情障害が生物学的に連続している可能性を主張したのである（彼——内戦が勃発する前にレバノンから米国に移住した精神科医である——はKraepelinismの継承者であると自認している）。一方，DSM-IIIでは，Akiskalらの研究成果を受けて，慢性軽症うつ状態に対して気分変調症性障害の診断名を冠し，感情障害のカテゴリーに含めたものの，前述したようになりに包括的な診断基準を提示してしまっただけであった。そのため，気分変調症にはさま

ざま異種の疾患が含まれてしまうことが指摘された（古川，1998）。

そうした批判に答えるために，Akiskal (1983) は，慢性うつ病の亜型分類を提唱し，そのなかで彼の考える（狭義の）気分変調症の概念を改めて強調した（表1）。それによると，慢性軽症うつ状態のうち，原発性の大うつ病や感情障害以外の精神障害，あるいは難治性の身体疾患に続発したうつ病態を除外した一群であり，典型的には思春期から青年期早期かけて徐々に発症し，数年の経過を経た後，大うつ病エピソードが重複する。しかし，大うつ病が軽快しても，病前の抑うつ状態に戻るだけである。こうした患者の大部分（慣習的に‘characterologic depression’と呼称している）は薬物療法に反応しにくいと指摘されてきたが，Akiskalは薬物反応性の相違からさらに2つの亜型に分類した。そのひとつは，性格スペクトラム障害（character-spectrum disorders）であり，この群の患者は薬物療法によって目ぼしい効果が得られず，うつ病エピソードが併発してもメランコリー型の特徴を示さない。むしろ，依存性，演技性，反社会性，あるいはシゾイドなどのパーソナリティ障害の傾向が認められ，薬物やアルコールに依存する傾向もあり，家族内にも同様の傾向がみられる。他方は，亜感情障害性気分変調症性障害（subaffective dysthymic disorders）と呼ぶ一群であり，抗うつ

表2 Akiskal (1983) による慢性うつ病の亜型分類

表2. DSM-IV (APA, 1994) の付録に記載された気分変調症性障害の診断基準Bの代案。本文の診断基準よりも「気分変調症性障害の特徴を表わしているようである。しかしながら、これらの項目が気分変調症性障害の公的な定義に採用されるためには、それを裏付ける証拠がさらに必要である」とコメントされており、症状によって気分変調症を特徴づけることの難しさを物語っている。

-
- 2年間の抑うつ期間中に以下の3つ、またはそれ以上が存在する。
- 1) 低い自尊心または自信、または不適格であるという感覚
 - 2) ペシミズム、絶望、または希望を失っている
 - 3) 全般的に興味や喜びを失っている
 - 4) 社会的なひきこもり
 - 5) 慢性的な倦怠感、または疲労感
 - 6) 罪悪感、過去をくよくよ考える
 - 7) 苛立ちの自覚、または過度の怒り
 - 8) 低下した活動性、効率、生産性
 - 9) 思考の困難が集中力低下、記憶力低下、または決断困難に反映される
-

薬や気分安定化薬に反応するが、時に軽躁状態が誘発される。双極性障害の家族歴もしばしば認めることから、この群の一部は双極性障害と生物学的背景を共有するとAkiskalは考えた。

Akiskalの主張を受け入れてDSM-III-R (APA, 1987) およびDSM-IV (APA, 1994) では、早発性 (early onset) と晩発性 (late onset) の2つの亜型分類を設けたが、代わりにペシミズム、失快楽、罪悪感といった認知的症状、すなわち神経症的な表現は弱くなった。DSM-IVでは付録に診断基準の代案 (表2) を記載し、代案の表現のほうが「気分変調症の特徴を表しているようである」として、議論が紛糾したことを匂わせている。

Ⅲ 気分変調症は、性格か、病気か

その後の気分変調症の研究の成果は、おおむねAkiskalの見解を支持している (The WPA Dysthymia Working Group, 1995; 古川, 1998; Akiskal, 2001)。操作的診断基準を用いた疫学調査では、一般人口における有病率は約3%であり、大うつ病と同様、女性に多い。大うつ病の併発はきわめて高率であり、実に90%を超える患者がいずれかの時点で大うつ病を重複するという。この傾向は、早発性の気分変調症患者に強い。身体症状を訴えて、プライマリケアを受診する患者の中にも気分変調症は多く紛れており、慢性疲労症候群や筋線維症のような機能的身体症状群 (心身症) を併発するものが多

いことも明らかになった。一方、パーソナリティ障害も高率に併発しやすく、その率は大うつ病よりも高いと報告されている。注目すべきは、気分変調症が決して「軽症うつ病」ではなく、重大な社会機能の障害を生じるという点であろう。それは大うつ病単独の患者よりも重いとする報告もあるし、double depressionの患者の回復は大うつ病単独の患者よりも芳しくないことが指摘されている。無論、予後は良いとはいえず、大部分の患者の症状が自然軽快することはないとされる。

以上のように、抑うつ神経症や抑うつ性人格に代わる疾患概念として登場した気分変調症であったが、現在に至るも、大うつ病およびパーソナリティ障害との境界は明確にはなっていない。とくに後者は早発性気分変調症との鑑別が実際には困難であり、そもそも両者を区別することに意味があるのかという議論も生じた (古川, 1998)。DSM-IV (APA, 1994) では付録に抑うつ性人格障害の研究用基準案も掲載し、一応の区別を示唆しているが、「(気分変調症の) 人格障害の特徴を評価することが困難である」と認めざるを得ない。結局のところ、気分変調症とは異種の病態を背景にした慢性抑うつ症候群としか語れないことになるが、このようなことは操作的診断基準に依拠する限りは常に起こりうるものであろう。

Akiskalも、そのようなジレンマを強く感じているのであろうか、さらに多くの生物学的指

標を取り込んで、気分変調症をより生物学的な感情障害のスペクトラムのなかに位置付けようとしている (Niculescu & Akiskal, 2001)。とくに近年の彼は、‘soft bipolar spectrum’ の概念によって、躁うつ混合状態や抗うつ薬による躁転、あるいは非定型うつ病のみならず、情緒の不安定性で特徴付けられる境界性パーソナリティ障害までも双極性障害と生物学的に連続する広範なスペクトラムに包含しようとしており (Akiskal, 2005)、うつ病親和的な性格 (character) も生物学的な気質 (temperament) に起因するとみなすことで「性格か病気か」の命題を乗り越えようとしているようにみえる (他方、幼小児期の喪失体験や養育環境の影響を無視しているわけではない)。それには、1990年代以降、パーソナリティ障害の治療にも選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) や抗けいれん性気分安定化薬が広く用いられるようになったことが影響しているのかもしれない (したがって、薬物反応性の有無による気分変調症の亜型分類は修正された)。

いずれにせよ、Akiskal (2001) が再三強調する典型的な気分変調症 (先に亜感情障害性気分変調症と呼んだ亜型を最近では ‘lethargic’ もしくは ‘anergic’ type と呼んでいる) とは、Schneider (1934) が抑うつ精神病質 depressive Psychopathie として記述した常に陰うつで、悲観的に考え、自分を責め、何事も楽しむことのできない厭世的・懐疑的な人物像と等しく、生物学的には Kraepelin が着目したようにメランコリー型大うつ病や双極 I 型障害と共通する素因がパーソナリティ的特性として表現されたものである。彼らは、堅苦しく、生真面目で、融通が利かず、抑制の強い人たちであり (Schneider (1934) は、同時に易刺激的で不機嫌なタイプや邪推深く関係妄想を抱きやすいタイプもあることを指摘しているが)、自我の発達が未成熟なパーソナリティ障害とは本来区別されるという。

なお、Akiskal (2001) は、Tellenbach のメランコリー親和型性格や下田の執着気質にも無私のごとく仕事に没頭する点において気分変調

症と共通する要素を認めているふしがあるが、この点についてはわが国の精神科医とは見解が異なる (最近、津田 (2005) がうつ病とパーソナリティの関連について Akiskal の soft bipolar 概念に言及している)。

IV 気分変調症に対する精神療法は無効か

その概念には不明瞭さがいまだ残るとはいえ、DSM-III において気分変調症が感情障害のカテゴリーに位置付けられて以来、その治療は、三環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害薬、および SSRI などの抗うつ薬による薬物療法が主流である。その有用性は統制された無作為化試験 (RCT: randomized controlled trial) の結果からも支持され、ガイドラインは長期間の投与に耐容しうる SSRI を第 1 選択薬として推奨している (古川, 1998; Akiskal, 2001)。しかも、気分変調症も大うつ病の場合と同じ程度の十分な用量を投与する必要がある。興味深いことに、benzamide 系化合物、amisulpride (欧州で認可されている非定型抗精神病薬) の有効性も報告されており (抗うつ薬と比較して効果の発現が速いらしい)、わが国の抑うつ神経症の臨床では同じ化合物に属する sulpiride がお馴染みであったことが思い起こされる (Akiskal, 2001)。

一方、気分変調症に対する精神療法単独の有効性については、否定的な研究結果が多く、とくに薬物療法と比較した場合に劣性は明らかである。しかし、それは必ずしも心理社会的介入を否定するものではない。実際、薬物療法が有効とはいっても、抗うつ薬による気分変調症の寛解率はせいぜい 50~60% であることを考えると、とくに治療抵抗性症例において心理社会的な支持は不可欠である。1995年に世界精神医学会のワーキンググループが発表した論文では、そのことを踏まえて、気分変調症に対する心理社会的治療は単独よりも抗うつ薬と併用しながら用いるべきであると提言している (The WPA Dysthymia Working Group, 1995)。

ところが、薬物療法と精神療法の併用が薬物療法単独よりも果たして本当に有効なのかにつ

いて、近年の研究は懐疑的なデータを示している。ArnowとConsantino (2003)は、気分変調症に対する薬物療法と精神療法の併用効果について検討した4つの研究を紹介しているが、なかでもっとも規模が大きい研究は、Browneら (2002)が報告した700名を超える気分変調症患者に対するsertraline (日本は未認可のSSRI)、12週間の対人関係療法、および両者の併用療法のRCTである。対象患者はプライマリアケアを受診した者から組み込まれ、1/3がdouble depressionであった。治療は6カ月間実施され、以後、18カ月間の自然経過が評価された結果、治療終了の6カ月の時点で反応率は対人関係療法単独が47%、sertraline単独が60%、両者の併用が58%であり、2年の時点でも同様の傾向を認めた。この他に比較的小規模な研究結果 (併用されたのは、対人関係療法、グループ認知行動療法、認知—対人関係グループ療法など)とも併せて、ArnowとConsantino (2003)は、抑うつ症状の軽減に併用療法が確かに優れているとはいえないけれども、脱落率や機能的改善、あるいは治療抵抗性症例に関しては、なお併用療法の有用性を示唆している。

気分変調症の精神療法研究の第一人者であるMarkowitzら (2005)も、大うつ病を重複していない‘pure’な気分変調症患者に対する対人関係療法、短期支持的精神療法、sertraline、およびsertralineと対人関係療法の併用療法の効果を比較したが、やはりsertraline単独と対人関係療法との併用療法との間に有意の差は認められなかった (反応率は56~57%)。ただ併用療法のほうが薬物単独と比較して寛解率がわずかに高いことと対人的機能に改善がみられたことから、「薬物が気分変調症治療の第一段階、精神療法はなお重要な補助的な治療である」と結論している。

以上のような、主に北米より報告された研究は、薬物を処方する医師と精神療法を実施する臨床心理士が完全にスプリットした状況下で行われたものであることに注意しておきたい。米国では、大部分の精神療法の担い手がすでに精神科医から臨床心理士、看護師、あるいはソー

シャルワーカーへと移っていることを反映しているのだが、スプリットした治療構造下に薬物療法と精神療法を並行して行っても真の意味での併用療法といえるのだろうかという疑問が起る。そもそも慢性の経過をたどり社会的機能の低下も深刻な気分変調症に対して期間限定の短期精神療法である対人関係療法や認知行動療法の効果を計ること自体に無理があるのではないか。実は、これらの研究デザインは、米国の医療を支配しているマネジッドケアの現況と深く関わっており、精神療法の併用に関して否定的なデータであるにもかかわらず、なお著者がその有効性にこだわっているあたりに、彼らの苦衷がうかがえる。「マネジッドケアは患者の話をただ傾聴するという精神療法の基本すら認めない」と米国の精神療法家の嘆きは深い (Clements et al, 2001)。

V われわれは気分変調症にいかに対応すべきか

幸いわが国の精神科医は、まだ薬物療法と精神療法とを一個人の中で統合できる立場にある。佐藤ら (1998)は、気分変調症に対して精神療法が必要な理由について、①高率に併発するパーソナリティ障害への対応、②抗うつ薬の効果が必ずしも十分ではないこと、③病因論的に異種の病態であることを挙げているが、これに加えて気分変調症が決して「軽症」とはいえないことを考慮すると、実際の治療の現場においては薬物療法と精神療法とを切り離して考えるわけにはゆかないであろう。

ここでいう精神療法とは、広義のそれを意味し、治療全体の土台をなす非特異的な治療促進因子として機能しうる要素である。とくに強調したいのは、薬物療法を支える基本的な精神療法的態度の重要性であり、現実には治療者—患者関係のありよう (ラポール) が薬物のプラセボ効果として反映される (黒木, 2005)。故・樽味 (2005)は、慢性うつ状態に対する薬物処方、しばしばさまざまな抗うつ薬と抗不安薬による多剤併用へと発展し、必然的にいわゆる薬理的彷徨の様相を呈しはじめると、それが患者の心的弾力性の風化を促してしまう (結果