

暴力の頻度の増加と相関がみられることを報告している。

その他としては、参加者の社会的背景や診断学的特徴についての研究、患者の治療の満足度と生活機能との縦断的な関係についての解析、双極性障害と注意欠陥多動性障害との合併例についての研究、双極性障害と物質乱用障害合併群の治療効果の問題について、双極性障害における一次的あるいは二次的物質乱用性障害の患者群との違いについての明確化に関する研究、薬物療法と双極性障害に合併する精神疾患との関連に関する研究などの有用な知見が発表されている。

3) First 2,000 participants

参加者のコホート集団が2,000人に達した時点においても、より包括的で興味深い研究がまとめられている。

Zhang Hらは双極性障害の患者におけるQOLが病相によって変化することに注目し、うつ症状の存在とQOLの低下が関連していることを指摘した。この結果は、以前から指摘されていた双極性障害のうつ病相がQOLの低下に関連しているという報告と合致している。

Perlis RHらは、これまでほとんど研究がおこなわれていなかった双極性障害の再発リスクに関連した臨床的特徴を抽出するという目的で、24ヵ月の前方視的調査をおこなった。回復期にうつあるいは躁のエピソードが残存することおよび、研究参加の前年における不安あるいは抑うつ症状を示す日の割合が高いことが、うつエピソード再発と強い統計学的相関を示すことを報告している。同様に、回復期に躁エピソードが残存していることや、研究参加の前年に気分高揚を示す日の割合が高いことが、躁、軽躁、混合エピソード再発までの時間が短いことと強く相関することを報告している。このように、双極性障害では再発が頻繁にみられ、回復期に残存する気分症状 (residual mood symptoms) が再発の大きなリスクである

ことが示され、回復期の残存症状を維持療法の標的にすることが、再発のリスクを減少させる機会になることが示唆されている。

4) その他

上記以外にも、lamotrigineの難治性双極性うつ病に対する有効性を示唆する研究や、寛解期の双極性障害患者の機能的障害についての評価、女性の双極性障害患者群においては、健常群や単極性うつ病群にくらべて生理不順がより若い年齢で起こることから、双極性障害とhypothalamic-pituitary-gonadal axisが関連している可能性を示唆する研究など、興味深い結果が報告されている。

今後も、本研究から派生する双極性障害に関する重要な知見が報告されるであろう。それらの研究結果について注目し、わが国の現状と合わせて注意深く検討していく必要があると考えられる。

(織部直弥)

レビュー文献

- 1) Sachs GS: Strategies for improving treatment of bipolar disorder: integration of measurement and management. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 422:7-17, 2004
- 2) Sachs GS, Thase ME, Otto MW *et al*: Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 53:1028-1042, 2003
- 3) 織部直弥, 三浦智史, 川崎弘詔: STEP-BD: 米国NIMH双極性障害の縦断的治療研究【双極性障害】. *臨床精神医学* 35:1417-1422, 2006

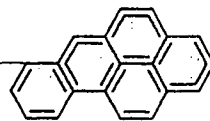
〔関連語〕

双極性障害 (bipolar disorder)
治療研究

3. アリピプラゾールの腹側被蓋野ドパミンニューロンに対する作用の解明

黒木 俊秀* / 中原 辰雄*** / 長尾奈穂子* / 本村 啓介* / 橋本喜次郎** / 神庭 重信*

九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野* / 独立行政法人肥前精神医療センター臨床研究部**



本日は、このような栄えある発表の機会を与えられましたことを誠に有り難く存じます。

本研究の目的は、まず dopamine partial agonist アリピプラゾールをラット腹側被蓋野のドパミンニューロンに直接投与し、その投射部位である前頭前野内側におけるドパミンの遊離に対する影響を調べるといこと、2番目に前頭前野に直接アリピプラゾールを投与した際の同部位のドパミンの遊離を検討することにあります。

本研究の背景について

これまで私たちは、抗精神病薬の作用機序を主に *in vivo* の実験系で解明する研究を行ってまいりました。脳内微小透析法を用いて、ハロペリドールのような定型的な抗精神病薬をラットに投与すると、側坐核ではドパミンの遊離が起きます。これはハロペリドールがドパミン前シナプス性 D_2 自己受容体を遮断するためにドパミンの遊離を生じるものですが、前頭前野ではそのような効果はほとんどみられません。

ところが、第2世代抗精神病薬開発のプロトタイプとなったクロザピンを投与すると、同薬は D_2 受容体に対する結合能が低いので、側坐核ではほとんどドパミンを遊離しませんが、前頭前野では部位特異的にドパミン遊離を促進します。

第2世代抗精神病薬として最初に登場したリスベリドンの投与では、ハロペリドールと同様に側

坐核でドパミン遊離の促進がみられます。これは、リスベリドンの D_2 受容体に対する絶対的な結合能が高いためです。しかし、同時に前頭前野でもドパミン遊離の促進を生じます。こうした前頭前野ドパミン遊離促進作用は、これまで開発された、ベンザマイド系化合物を除く、ほとんどの第2世代抗精神病薬に認められます。一方、第1世代抗精神病薬は、ハロペリドールのほかにも少なくともチオリダジン、パーフェナジンでは前頭前野ドパミン遊離を促進しないということがわかっております。こうした第2世代抗精神病薬による前頭前野ドパミン遊離作用の臨床的意義について、前頭前野のドパミン系機能が高まることによって、統合失調症の認知機能障害の改善作用に貢献しうるのであらうと考えられております。

興味深いことに、第2世代抗精神病薬の前頭前野ドパミン遊離促進作用は、 $5-HT_{1A}$ 受容体 antagonist, WAY100635 の前処置や $5-HT_{1A}$ 受容体ノックアウトマウスでは消失します。したがって、前頭前野ドパミン遊離促進作用には $5-HT_{1A}$ 受容体が関与すると考えられます。すなわち、相対的に強い $5-HT_{2A}$ 受容体遮断作用と比較的弱い D_2 受容体遮断作用 (serotonin dopamine antagonist), これに $5-HT_{1A}$ 受容体刺激作用を加えたものが、前頭前野ドパミン遊離作用を有する第2世代抗精神病薬の受容体結合能のプロフィールです。

さて、アリピプラゾールの受容体結合能をみま

3. アリピプラゾールの腹側被蓋野ドパミンニューロンに対する作用の解明

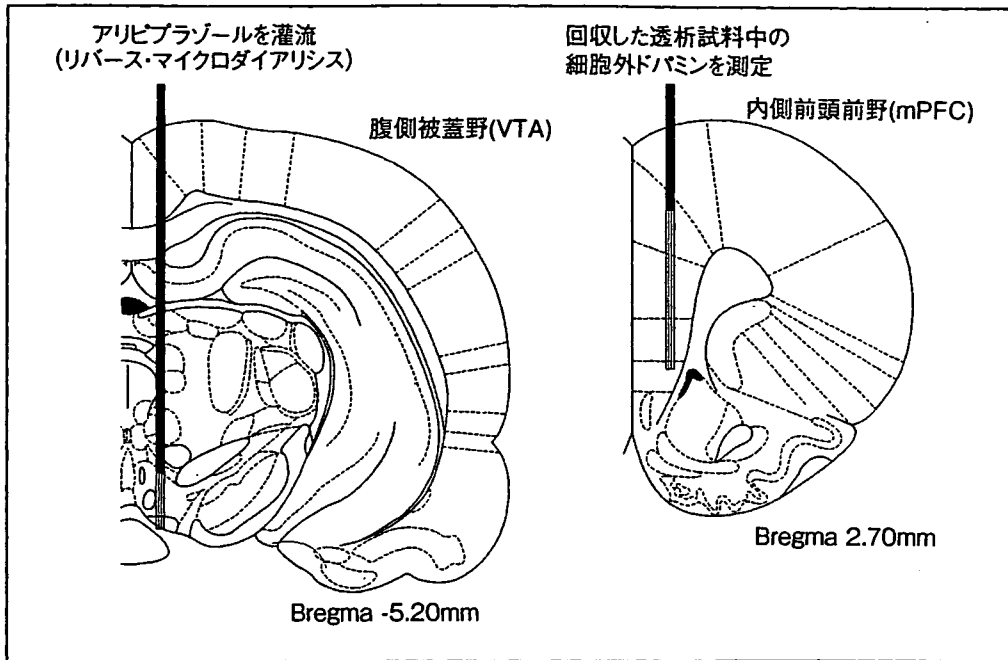


図 1. ラット腹側被蓋野および内側前頭前野へそれぞれプローブを挿入 (Paxinos & Watson, 1997)

すと、 D_2 受容体に対する高い結合能のほかにも、 $5-HT_{1A}$ 、および $5-HT_{2A}$ 受容体に対する結合能も比較的高いことがわかります。しかも、 D_2 受容体に対して partial agonist として作用していることを考慮すると、先ほど述べましたような前頭前野ドパミン遊離作用を有する第 2 世代抗精神病薬のプロフィールに類似しているわけです。

ところが、アリピプラゾールの全身投与による前頭前野ドパミン遊離作用について検討した研究報告の結論は一致しておりません。米国の Vanderbilt 大学の Ichikawa 教授、Meltzer 教授らの報告では、アリピプラゾールの投与用量によって反応が違ったといえます。前頭前野では 0.3mg/kg ではドパミン遊離が促進しましたが、 10mg/kg では減少しました。一方、側坐核のドパミン遊離は 3mg/kg 、 10mg/kg とともに減少しました。以上のような用量や部位によってアリピプラゾールの影響が異なる理由として、この薬が dopamine partial agonist であるために、内在性ドパミンに対する局所の D_2 受容体の親和性の相違によって、作用に違いが生じるのであろうと考えられます。

ラットのの前頭前野に投射するドパミンニューロ

ンの起始核は、中脳の腹側被蓋野に局在しますが、ここには内在性ドパミンに親和性の高い前シナプス性 D_2 自己受容体が豊富に存在しています。アリピプラゾールは D_2 自己受容体には agonistic に働くのではないかと推測されます。一方、前頭前野内では D_2 受容体以外にも $5-HT_{1A}$ 、 $5-HT_{2A}$ 受容体と何らかの相互作用があるのではないかと考えられます。以上から、アリピプラゾールを腹側被蓋野と前頭前野にそれぞれ局所投与し、神経終末からのドパミン遊離を検討してみることにいたしました。

実験方法

実験は、Wistar 系雄性ラットの腹側被蓋野と前頭前野に脳内微小透析用のプローブを挿入する手法を用いました(図 1)。手術の翌日、無麻酔、無拘束下に脳内微小透析法を実施しました。各薬物の投与は、人工脳脊髄液に溶解し、挿入したプローブに 1 時間灌流して行いました。プローブより採取した細胞外液中のドパミンとノルエピネフリンレベルを HPLC-ECD により測定いたしました。

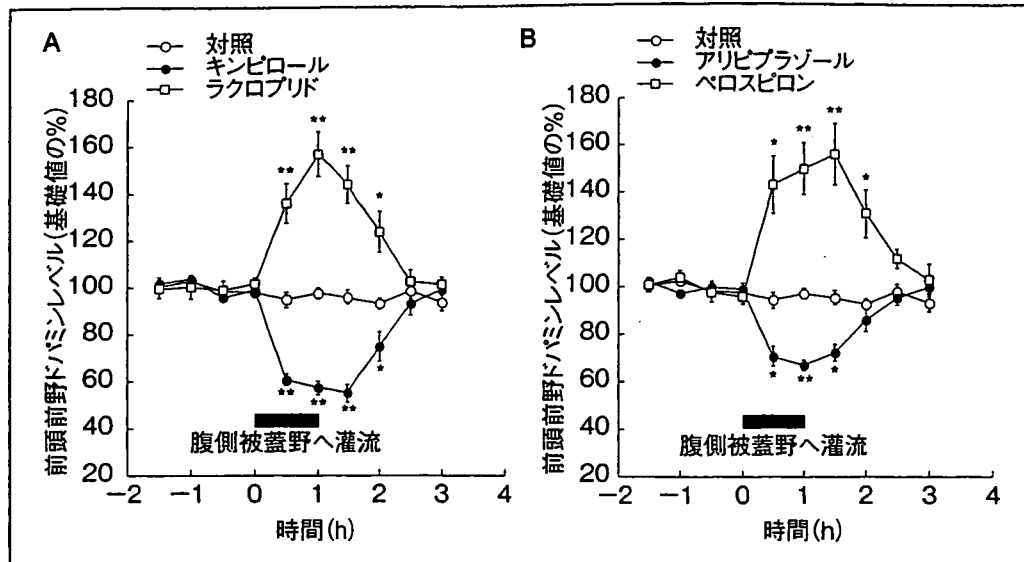


図2. 腹側被蓋野に局所投与されたアリピプラゾール(50 μmol)は前頭前野の細胞外ドパミンレベルを低下させた(B)。この作用は、D₂受容体の full agonist であるキンピロール(100 μmol)(A)と類似していたことから、D₂受容体の刺激を介するものと考えられる *p<0.05 および **p<0.01 (各時点における対照群との比較)

結 果

まず、選択的 D₂ 受容体 antagonist であるラクロプリドを腹側被蓋野に灌流しますと、D₂ 自己受容体の遮断作用によりドパミンニューロンが投射する前頭前野の細胞外ドパミンレベルが上昇しました。一方、D₂ 受容体の full agonist であるキンピロールを流しますと、前頭前野の細胞外ドパミンレベルは低下しました(図 2A)。

次に第2世代抗精神病薬に属するペロスピロンを腹側被蓋野に灌流しますと、ラクロプリドと同じように、前頭前野細胞外ドパミンレベルを増加しました。ペロスピロンは serotonin dopamine antagonist ですが、リスベリドンと同様、D₂ 受容体に対する親和性は高いので、antagonist として作用しているわけです。ちなみに、ペロスピロンの全身投与は前頭前野のドパミン遊離を促進します。一方、アリピプラゾール 50 μmol の局所投与では、キンピロールと同じように前頭前野細胞外ドパミンレベルが低下しました(図 2B)。すなわち、アリピプラゾールは腹側被蓋野のドパミンニューロンに対して agonistic に作用するということがわかりました。この効果は、アリピプラ

ゾールの用量を 3 μmol に下げても観察されました。また、アリピプラゾールの局所投与は、前頭前野ノルエピネフリンレベルには影響を与えませんでした。

次に前頭前野に直接アリピプラゾールを局所投与してみました。驚いたことに、前頭前野の細胞外ドパミンレベルを用量依存性に増加しました(図 3A)。しかも、5-HT_{1A} 受容体 antagonist, WAY100635 を前処置したところ、アリピプラゾールの局所投与による前頭前野のドパミンレベルの増加はほぼ完全に抑えられました(図 3B)。

考 察

これまで *in vitro* の実験系において、アリピプラゾールが D₂ 受容体に対して agonistic に働くことが明らかにされてきましたが、今回、私たちははじめて *in vivo* 下にも同薬が dopamine agonist として作用し、ドパミンニューロンの活動を抑制し、神経終末からのドパミン遊離を低下させることを示しました。この効果は、アリピプラゾールの抗精神病作用と関連があるだろうと考えます。なおアリピプラゾールは、ノルエピネフリン系には何ら影響を与えません。

3. アリピプラゾールの腹側被蓋野ドパミンニューロンに対する作用の解明

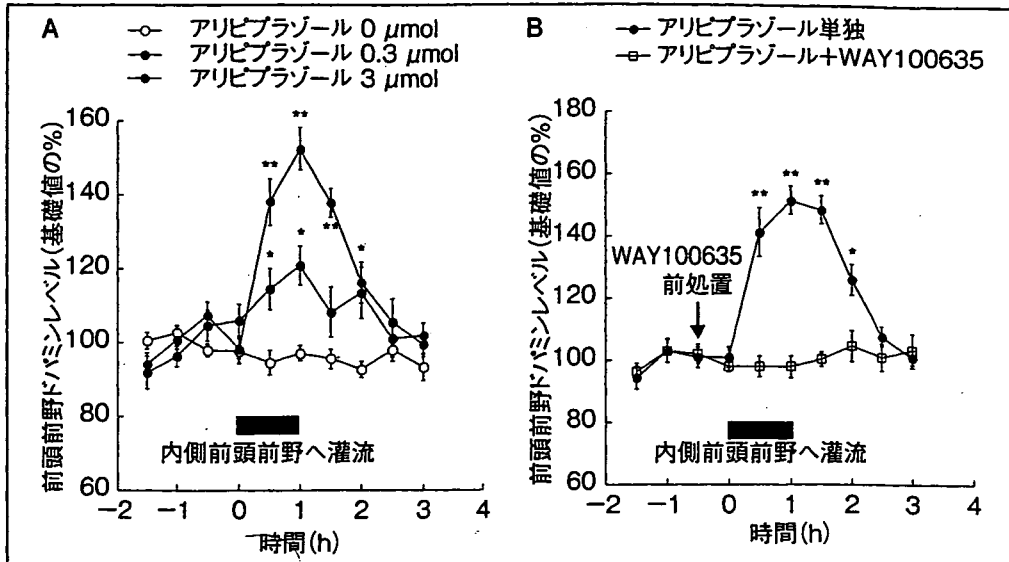


図3. アリピプラゾール(0.3, 3 μmol)を前頭前野に直接局所投与すると同部位の細胞外ドパミンレベルは上昇した(A)。この作用は5-HT_{1A}受容体 antagonistであるWAY100635 (0.2 mg/kg, sc)の前処置により完全に消失した(B)
*p<0.05 および **p<0.01 (各時点における比較)

一方、前頭前野の局所投与では、アリピプラゾールも同部位のドパミン遊離を促進することも見出ししました。しかも、局所投与によるアリピプラゾールの前頭前野ドパミン遊離作用には、5-HT_{1A}受容体が関与するという示唆されました。第2世代抗精神病薬の中でも、クロザピンの前頭前野への局所投与もドパミン遊離を促進しますし、これも5-HT_{1A}受容体が関与しています。したがって、前頭前野局所のニューロン回路においては、アリピプラゾールには、クロザピンと同様に、ドパミン系神経伝達を促進することが示唆されました。

以上をまとめますと、アリピプラゾールは、腹側被蓋野ドパミンニューロンに対してはD₂自己受容体を刺激してニューロンの活動を抑制するが、前頭前野の局所のニューロン回路内では5-HT_{1A}受容体の活性化を通してドパミン系神経伝達をむしろ促進する。中脳—辺縁—皮質系ドパミンニューロン系に対して、そのような抑制性と促進性の2通りの効果を発揮していると考えられます(図4)。そのために、全身投与の実験ではアリピプラゾールのドパミン遊離作用ははっきりしなかったのであろうと思われます。これは、一種

の安定化効果というべきものです。アリピプラゾールは、dopamine system stabilizerとも呼ばれていますが、単にD₂受容体に対する固有活性によってドパミンニューロンの活動が調節されるだけではなく、D₂受容体以外にも5-HT_{1A}受容体に対する作用も加わって、系全体を安定させているのではないかと推測されます。

結 語

1. 脳内微小透析法を用いて腹側被蓋野へ局所投与したアリピプラゾールの前頭前野ドパミン遊離に対する影響を検討した結果、アリピプラゾールが中脳—辺縁—皮質系ドパミンニューロンに対して agonistic に働くということを *in vivo* 下にはじめて明らかにしました。

2. さらにアリピプラゾールを前頭前野へ局所投与することにより、5-HT_{1A}受容体の活性化により同所のドパミン系神経伝達を促進していることを示唆する所見が得られました。

3. 以上から、アリピプラゾールはD₂受容体に対する固有活性のみならず、ドパミンニューロンの細胞体と神経終末に対する局所の影響を通して、ドパミンニューロン系全体の stabilizer とし

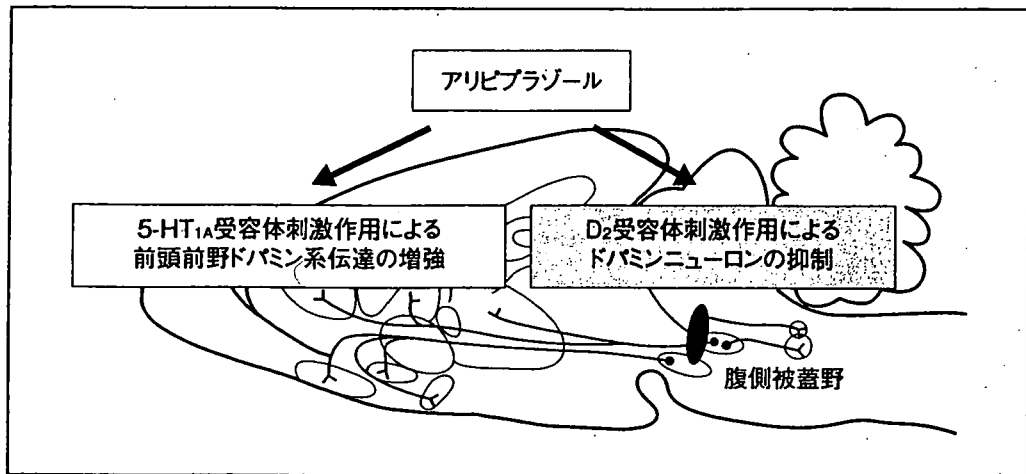


図4. アリピプラゾールの腹側被蓋野ドパミンニューロンに対する2通りの効果：中脳—辺縁—皮質系ドパミン系の安定化効果

て働くのではないかと考えられました。

3. 強迫性障害における基底核の関与 —パーキンソン病の精神症状との関連—

黒木俊秀, 中尾智博
Toshihide Kuroki, Tomohiro Nakao

はじめに

—強迫性障害とは? —

強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder) は、強迫症状、すなわち自分では不必要で、やめたいと分かっているながらやめると不安になるために、心のなかでは抵抗しながら、ある特定の思考(強迫観念)や行為(強迫行為)をやめることができないという精神疾患である。強迫観念 (obsession) とは、無意味とわかっているある思考が繰り返し浮かんでくることで、例えば、ガス栓を締めたか、玄関の鍵をかけたか、汚染されたのではないか、あるいは自分が犯罪をおかしたのではないか、といった内容の疑惑が反復して起こり、自分ではそのような失敗はしていないとわかっているにもかかわらず、不安で繰り返し考えるものである。一方、強迫行為 (compulsion) とは、自分では不愉快で無意味に思っているのに、それをしないと不安になるために、あるいは強迫観念を打ち消すために同じ行為を繰り返すもので、洗浄強迫 (washing)、確認強迫 (checking)、整理整頓強迫 (ordering) などがある。患者は、通常、これらの症状を非合理的なものと認識している。

強迫症状は、健康人でもある程度認められるが、強迫性障害の患者では、その症状がひどく苦痛であり、また生活に著しい支障を来している (例えば、米国の大富豪、ハワード・ヒューズは、晩年、重症の強迫性障害に苦しみ、クリーンルーム内にひきこもって、他人と接することを避けて暮らしたという)。一般人口における強迫性障害の年間有病率は成人で1~3%であり、比較的頻度の高い精神疾患といえる。大半の患者は青年期に発症し、症状は動揺しながら慢性の経過をたどる。精神分析学の始祖、Sigmund Freud 以来、強迫性障害は代表的な心因性の精神疾患 (神経症) として扱われて来たが、神経症性障害のなかでは最も難治性である。うつ病をはじめとして、その他の精神疾患を合併することも多い。しかしながら、1970年代以降、行動療法と三環系抗うつ薬 clomipramine の有効性が見出され、続いて選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) による治療が普及してきた¹⁾。海外では、難治例に対しては前内包切除 (anterior capsulotomy) や帯状回切除 (cingulotomy) のような精神外科が行われることがある。以上のような治療法の進歩を背景に、強迫性障害の神経生物学的病態の理解が進んだ。

とくに近年は、PET や fMRI などの機能的脳画像を用いた研究が精力的に行われた結果、強迫

性障害では前頭葉と基底核領域を結ぶニューロン回路に機能異常が存在することがほぼ定説となっている²⁻⁴⁾。こうした知見をもとに、現在、強迫性障害の概念を拡大して、強迫スペクトラム障害 (obsessive-compulsive spectrum disorder) という新しい診断カテゴリーに身体醜形障害、心気症、摂食障害、抜毛症、病的賭博等とともに包含しようという主張が活発である⁵⁻⁶⁾。これらの疾患に共通するのは特定の思考や行為を反復する点であり、トゥレット症候群 (Tourette syndrome) やシデナム舞踏病 (Sydenham's chorea) のような基底核に病変を有する神経疾患も同じカテゴリーに含まれる。以上のように、強迫性障害における基底核の機能異常の解明はパーキンソン病 (PD) とその関連疾患にみられる行動異常の理解にも多くの示唆をもたらすように考えられる。

本章では、まず強迫性障害と PD の関連に関する症候学的研究をレビューし、次に脳画像研究の成果をもとに強迫性障害の神経生物学的病態が今日どこまで明らかにされたかを概説したい。

■ A. 強迫性障害とパーキンソン病

1. 強迫性障害と基底核疾患

1920年代に、von Economo が、脳炎後パーキンソニズムに強迫症状を呈した患者の死後脳で淡蒼球の病変を見出して以来、ハンチントン舞踏病、トゥレット症候群、A群β溶血連鎖球菌感染症関連小児自己免疫性神経精神障害 (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with group A β-hemolytic Streptococcal infections: PANDAS)、有棘赤血球舞踏病 (chorea acanthocytosis)、進行性核上性麻痺など、基底核領域に病変を有する神経疾患にはしばしば強迫症状がみられることが知られてきた⁴⁾。

なかでも PANDAS は、小児期に急性に発症する強迫性障害として重視されており、溶連菌感染症に関連した強迫性障害、チック、トゥレット症候群、およびシデナム舞踏病などが含まれる⁷⁾。PANDAS の患児では健常児に比較して尾状核、被殻、淡蒼球の容積が増大していると報告されており⁸⁾、溶連菌感染後に自己免疫性の機序によって基底核に炎症を生じている可能性が示唆される。このことを裏付ける所見として、血漿交換によって PANDAS 患児の強迫症状が改善するとともに基底核の容積が減少したという報告⁹⁾や、慢性、ないし反復する溶連菌感染症を伴う強迫性障害患者では血清抗溶連素 streptolysin-O 抗体価と基底核の容積が関連しているという報告¹⁰⁾がある。同様に溶連菌感染症を伴う注意欠陥多動障害 (attention deficit hyperactivity disorder: ADHD) の児童においても抗溶連素抗体価の高値と基底核の容積が相関しているという¹⁰⁾。PANDAS に対しては血漿交換のほか免疫グロブリン静注などの有効性が示唆されているが、その病態には不明の点も多く、今後の研究が待たれる。

2. パーキンソン病にみられる強迫症状

従来より PD と強迫性障害の関連については多くの研究報告がある。Lauterbach と Duvoisin¹¹⁾ は、家族性 PD の 28 家族について調査したところ、強迫性障害の頻度は一般人口の 5 倍も多いと報告した。Tomer ら¹²⁾ は、30 例の PD 患者について強迫症状の評価を行い、うち 17 例で強迫

症状評価尺度の評点が健常対照者を上回ったと報告した。彼らは、また、運動症状の左右差と強迫症状の種類が関連することにも言及した。これに対して、Müllerら¹³⁾は、症状評価尺度を用いてPDと強迫性障害、およびトゥレット症候群の各患者の強迫症状について調査したが、PD患者で健常対照者と比較して評点が有意に高かったのは整理整頓に関する項目のみであり、総点では差はなかった。強迫性障害とトゥレット症候群と比較すると、PDの強迫症状の評点は全般的に明らかに低かった。Maiaら¹⁴⁾の研究でも、強迫症状は健常対照者と比較してPD患者で有意に多くはなかったが、左側に強い運動症状と整理整頓に関する強迫が関連していた。一方、Alegretら¹⁵⁾は、重症のPD患者では健常対照者に比べて強迫的な傾向が強く、PDの重症度と罹病期間に強迫症状の程度が相関すると報告した。このような相関は、軽症のPD患者にはみられなかった。しかし、Harbishettarら¹⁶⁾の系統的な研究では、認知症状のない孤発性PD患者においてパーキンソン症状と強迫症状の重症度間に関連はなかった。この他、強迫性障害とPDでは共通する認知機能障害があることを示唆する研究¹⁷⁾もある。

以上のように、PDと強迫性障害との関連について一致した見解は得られていない。そもそも強迫性障害もPDもともに有病率の高い疾患であるので、PDにおける強迫性障害の合併率が一般人口の有病率をとくに上回るとは考えにくい。PDの運動症状の左右差と強迫症状の種類との関連を示唆する報告も散見されるが、強迫性障害では脳機能上の左右差と症状との関連性については報告されていない。

最近、難治性PDに対する深部脳刺激 (deep brain stimulation: DBS) 療法が普及しつつあるが、海外ではDBS療法の強迫性障害やうつ病の治療への応用も試みられている¹⁸⁾。刺激部位は、切除術も行われる内包前脚を標的とし、長期の改善効果も報告されている¹⁹⁾。興味深いことにPDに伴う強迫症状が視床下核 (subthalamic nuclei) のDBSで改善することが報告されている。Alegretら²⁰⁾は、視床下核のDBSを施行されたPD患者15名の認知機能をDBS開始前後で比較検討した結果、前頭葉機能に関連した神経心理学的課題 (Trail Making B Test, Verbal Fluency など) の成績とともに強迫症状評価尺度の評点に改善がみられた。次いで、Malletら²¹⁾は、PD発症以前に数十年間に及ぶ難治性強迫性障害の既往のある患者2名に視床下核のDBSを施行したところ、運動症状とともに強迫症状 (それぞれ不潔恐怖と確認強迫) の著明な改善をみたと報告した。Fontaineら²²⁾も、視床下核のDBSによって著しい改善がみられた重症強迫性障害 (小物のため込みと蒐集癖) とPDの合併例 (罹病期間は、それぞれ16年間と13年間) を報告している。以上のように、強迫性障害とPDの合併例に対する視床下核のDBSの有効性は、双方の病態に共通する基底核病変の存在を示唆している。

■ B. Dopamine dysregulation syndrome と強迫スペクトラム障害

最近、ドパミン系作動薬による薬物療法を受けているPD患者に出現する反復常同行動 (punding)、病的賭博 (pathological gambling)、買物依存症 (pathological shopping)、性行動亢進 (hypersexuality)、強迫的薬物使用 (compulsive drug use)、徘徊 (walkabout) などの行動障害が注目を集めている²³⁻²⁸⁾。いずれも頻度はPD患者の5%以下と少ない²⁹⁻³¹⁾ものの (臨床医が見逃

している可能性も指摘されているが), ひとたび発症すると患者の日常生活活動や社会的機能に重大な支障を来し, 患者本人のみならず周囲の家族や同僚にも大きな心理的負担を与える点で, 臨床的には重視される病態である。

これらの行動異常は, 次のような点で共通した特徴がある。

- ① 行動には目的がないか, あってもマイナスの影響をもたらすにもかかわらず, 行動への衝動を制御することが困難で, 強迫的に反復される。
- ② しばしば, ひとりの患者に合併してみられ, 過食やアルコール依存など他の依存症もみられることが多い³²⁾。
- ③ 比較的若年の発症で, 高用量のレボドパやドパミンアゴニストの投与を長期間受けてきた患者に好発する。それらのドパミン系作動薬に対する乱用・依存傾向もみられる。
- ④ 問題行動は on 時にみられ, off 時はジスキネジアを含む運動症状の悪化のみならず, 抑うつや焦燥感が強い。それゆえ, ドパミン作動薬を強く渴望する。攻撃性や衝動性の傾向が目立ち, 器質性人格障害の様相を呈する者もいる。

同様の行動障害は, アンフェタミンやコカインなどに対する物質乱用・依存の患者にも出現することが多いことから, ドパミン系が主要な役割を担う脳内報酬系の機能障害と推測されている。Giovannoni ら²³⁾は, ドパミン置換療法 (dopamine replacement therapy) によって快のホメオスタシスの調節機能が障害されていること (hedonic homeostatic dysregulation) を提唱し, Evans ら²⁶⁾も, dopamine dysregulation syndrome として包括的にとらえている。[¹¹C]-raclopride を用いた PET 研究において, dopamine dysregulation syndrome のある PD 患者では腹側線条体におけるレボドパ誘発性ドパミン遊離が亢進しているという所見から, Evans ら³³⁾は同部位のドパミン系神経伝達の過敏性 (sensitization) を示唆している。また, Dodd ら³⁴⁾は, 病的賭博が出現した PD 患者が, ドパミンアゴニスト, とくにドパミン-D₃受容体に親和性の高い pramipexiole の投与を受けていることに注目し, 辺縁系に豊富に存在する D₃受容体の関与を示唆している。しかし, 病的賭博と D₃受容体アゴニストとの関連性はないとする報告³⁰⁾もある。

以上のように, dopamine dysregulation syndrome は, 嗜癖行動 addictive behavior と関連して論じられているが, 他方, punding および病的賭博などの衝動制御障害は強迫性障害とも類縁の病態であることが注目される。前述したように, Hollander⁵⁾は, 強迫性障害とその類縁疾患を包含した強迫スペクトラム障害の概念を提唱した。これには, ① 身体にとらわれる障害 (身体醜形障害, 心気症, 摂食障害など), ② 衝動制御障害 (病的賭博, 盗癖, 抜毛癖など), ③ 神経疾患 (トゥレット症候群, シデナム舞踏病, 自閉症性障害など) など, およそ3つのグループの精神神経疾患が含まれ (図1), 強迫性 (compulsivity) が特徴的な病態からむしろ衝動性 (impulsivity) が目立つ病態まで, 極めて広い範囲を包括している^{5,6,35)}。これらの強迫スペクトラム障害に属する疾患は, 特定の思考や行為を反復すること以外に, 発症年齢や経過, 家族歴, 互いに合併することが多い点, さらには治療反応性でも類似している。後述するように, 機能的脳画像所見上は, 前頭前野-基底核間のニューロン回路の機能障害が示唆されており, 海馬/扁桃の機能異常が主役をなすと推測される強迫性障害以外の不安障害 (パニック障害や社会不安障害, 外傷後ストレス

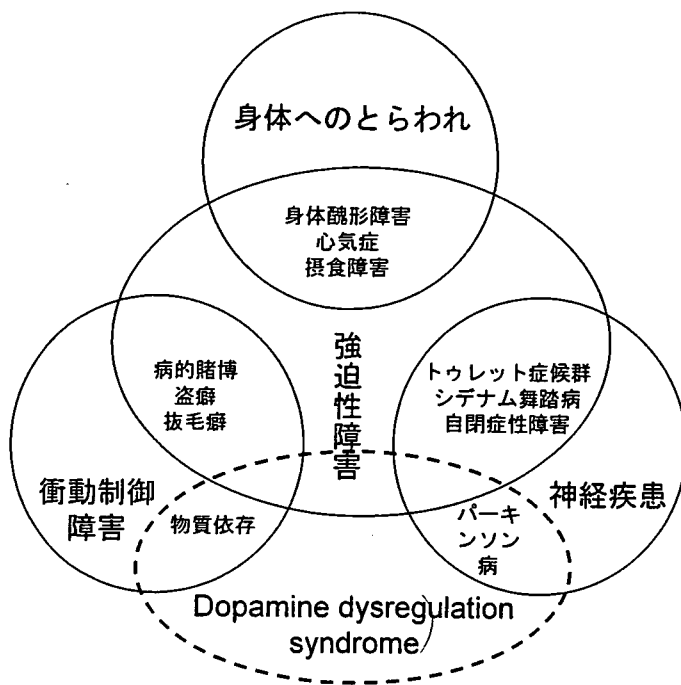


図1 強迫スペクトラム障害の概念⁶⁾

PDにおける dopamine dysregulation syndrome の位置づけは、著者の試案。

障害)とは脳病態が異なると考えられる³⁶⁾。ただし、衝動制御障害にみられる衝動行為は快感を伴っている点で強迫スペクトラム障害に含めるべきではないとする異論もあり、強迫スペクトラム障害を認める専門家の間でもなお意見が分かれている³⁷⁾。また、神経疾患にみられる反復行為は強迫観念を伴っていない。しかし、強迫観念を伴わない強迫性障害の一群も少数ながら存在することから、強迫観念の存在は必ずしも強迫性障害を定義付けるものではない。

Dopamine dysregulation syndrome のひとつである punding は、目的のない行為に執着し、それを反復するもので、石や小物を蒐集し、繰り返し並べる、カメラやラジオなどの器械類を分解・修理する、日曜大工や園芸に熱中する、図画や字句を書き続けるなどの症例が報告されている^{25,26,28)}。いずれの場合も、時間を忘れるほど熱中し、長時間を費やす。患者は、行為の非合理性をある程度理解しているが、やめることができない。こうした点においては、punding は強迫症状とよく似ているが、行為の内容が患者の職業や趣味など個人の生活や歴史と密接に関連している点で区別されるといふ²⁶⁾。Evans ら²⁶⁾は、punding を呈した患者では punding を呈しなかった患者に比較して強迫症状評価尺度の項目のうち疑惑 (doubt) やため込み癖 (hoarding) の得点が高かったことを報告し、punding と一部の強迫性障害が病態水準においても重なることを示唆している。ため込み癖は、物が捨てられない、片付けられない、あるいは強迫的に買いだめしたり、蒐集したりするという強迫性障害の特殊な亜型であり、他の強迫症状と比べると患者の非合理感が乏しく、難治性である³⁸⁾。

この他にも、強迫性障害と dopamine dysregulation syndrome の症候学的な相違点として、後者では前者ほど SSRI の有効性が認められないことがあげられる^{25,28)}。しかし実際には、強迫性障

害における SSRI の有効性も 50~70%に止まること¹⁾を考えると、これも決定的な相違点とはいえない。むしろ、治療抵抗性強迫性障害のなかには抗精神病薬の併用が有効な症例があることから、ドパミン系の機能異常が優位な強迫性障害も存在する可能性がある。また、Giovannoni ら²³⁾は、dopamine dysregulation syndrome の基底にしばしばドパミン系作動薬により誘発された軽躁病、ないし躁病エピソードによる脱抑制が認められることを指摘している。このことは、とくに衝動制御障害の出現と関連が深いであろう。一方、Evans ら²⁶⁾は、punding の患者には軽躁病の合併は認めなかったと報告している。

以上を総括すると、強迫性障害の中核群と dopamine dysregulation syndrome は症候学的には決して重なるわけではないが、強迫性障害の異種性 heterogeneity を考慮すると、例えばため込み癖と punding のように、一部の dopamine dysregulation syndrome と類似した強迫性障害の一群が存在する。さらに強迫性障害に類縁の諸疾患を包含した強迫スペクトラム障害の概念を援用すると、dopamine dysregulation syndrome を強迫スペクトラム障害のなかの神経疾患および衝動制御障害に関連した病態として位置付けることも可能かもしれない(図 1)。以上のような強迫スペクトラム障害と dopamine dysregulation syndrome の近縁性は、dopamine dysregulation syndrome 発症に関わる側面側の要因として強迫スペクトラム障害の遺伝的な発症脆弱性を示唆している。今後、両者の病態の共通項を探ることにより、強迫性と衝動性の病理に関わる基底核の役割がより解明されるものと期待される。

■ C. 強迫性障害の機能的脳画像所見

1980 年代後半以降、PET をはじめとする機能的脳画像による精神疾患の研究が盛んになったが、なかでも強迫性障害の脳病態の理解は著しく進んだ²⁻⁴⁾。とくに、強迫症状の誘発時や神経心理学的な課題施行時の脳活動を観察したり、治療の前後で脳活動の変化を比較したりすることが可能になって、研究の進歩に大きく貢献した³⁹⁾。

1. 安静時、および課題施行時の画像所見

強迫性障害の機能的脳画像を最初に報告したのは、Baxter ら⁴⁰⁾である。彼らは、安静時の強迫性障害患者に FDG-PET を施行し、両側の眼窩回と尾状核頭部における糖代謝の亢進を見出した。この所見は他の研究者が追試して確認され²⁾、さらに前頭前野や前帯状回の代謝亢進も報告された⁴¹⁾。一方、Lucey ら⁴²⁾は、HMPAO-SPECT を用いて、両側前頭葉、右尾状核、右視床などの領域の血流低下を報告した。概ね、前頭葉と基底核領域の血流や代謝の異常を見出した報告が多い⁴³⁾が、機能の亢進、あるいは低下を意味するのか、またどの脳部位の変化がより重要であるのか等について、所見の解釈には開きがある。

強迫症状を誘発する心理課題を用いた撮像では、Rauch ら⁴⁴⁾が、PET により強迫症状誘発時の右尾状核、左前帯状回、両側眼窩前頭の代謝亢進を報告し、強迫症状の出現に眼窩前頭-基底核間のニューロン回路の活動亢進が伴うことを示唆した。他にも、海馬、後帯状回の代謝亢進と不安強度の相関⁴⁵⁾、あるいは眼窩前頭と上側頭葉における血流量の相関⁴⁶⁾が報告された。後述する

ように、症状誘発課題は強迫性障害の亜型別に関与する脳部位の違いを調べる研究に応用されるようになった。

従来、強迫性障害患者を対象とした神経心理学的研究は、遂行機能、空間認知、および非言語性記憶の障害を示唆してきた⁴⁷⁾が、近年、神経心理学的課題と機能的画像を組み合わせた研究が行われるようになった。Stroop Test の成績と PET による前頭葉の代謝率との相関⁴⁸⁾や Wisconsin Card Sorting Test のエラー数と SPECT による左尾状核、左下前頭葉の局所血流量の相関⁴⁹⁾などが報告された。また、Word Generation Test 施行時に撮影した fMRI では、強迫性障害における左前頭葉領域の過剰な賦活が報告されている⁵⁰⁾。以上のように、前頭葉機能に関連した神経心理学的検査所見と同部位の活動には関連が認められるが、前頭葉のみならず被殻や小脳の血流量と Word Fluency Test, Trail Making Test などの神経心理学的検査成績とが相関したという報告⁵¹⁾もある。

著者ら⁵²⁾のグループも、選択的注意機能を反映する Stroop Test (日本語版) 施行時に fMRI 撮像を行った。Stroop 課題施行時には、強迫性障害患者も健常対照者と同様に背外側前頭前野、前帯状回、頭頂葉、尾状核、小脳などの部位で明らかな fMRI 信号の増強を認め、選択的注意に関する基本的なニューロン回路の機能は強迫性障害においても保たれていることが示唆された。しかし、強迫性障害患者を健常対照者と比較すると、前者では右眼窩前頭により強い賦活がみられ、逆に両側前帯状回、両側視床、左側頭葉、左頭頂葉、両側小脳では賦活の程度が弱かった。前帯状回、頭頂葉、視床、小脳などの部位が視覚情報処理や葛藤処理に関与していることを考え合わせると、強迫性障害における眼窩前頭を含む前頭葉-基底核ニューロン回路の過活動が、視覚情報処理と葛藤に関するネットワークと拮抗しているのではないかと推測される。

2. 治療による画像所見の変化

興味深いことに、行動療法や SSRI によって強迫症状が改善すると、機能的脳画像上の異常も正常化することが明らかになった²⁾。眼窩前頭、尾状核の糖代謝亢進が clomipramine によって正常化すること⁵³⁾や、fluoxetine や行動療法に反応した群では治療前にみられた眼窩前頭、尾状核、視床間の代謝の相関が消失すること⁵⁴⁾が報告された。治療前後における機能的脳画像所見の比較は、治療反応性の指標を検出することに役立つ。Hoehn-Saric ら⁵⁵⁾は、sertraline や desipramine による治療の反応群では治療前の左前頭前野、両側帯状回、基底核の血流が増加していたことを報告した。一方、Rauch ら⁵⁶⁾は、fluvoxamine に対する反応性は、治療前の眼窩前頭の局所脳血流量と逆相関し、後帯状回の血流量と相関したと報告しており、また、Saxena ら⁵⁷⁾は、治療前の右尾状核の代謝亢進と paroxetine による強迫症状の改善の相関を示した。これらの治療前の所見は薬物療法に対する反応性を予測する指標となりうることを示唆される。

我が国では、Nakatani ら⁵⁸⁾が、Xenon-CT を用いて、行動療法を施行後に強迫性障害患者の右尾状核頭部の血流が低下することを最初に報告した。続いて、著者ら⁵⁹⁾のグループは、fMRI を用いて、強迫観念を惹起するような言葉の連想時にみられる眼窩前頭や視床の活動亢進が行動療法や fluvoxamine による治療後には症状の改善に伴って健常対照者に近づくことを確認した。一方、

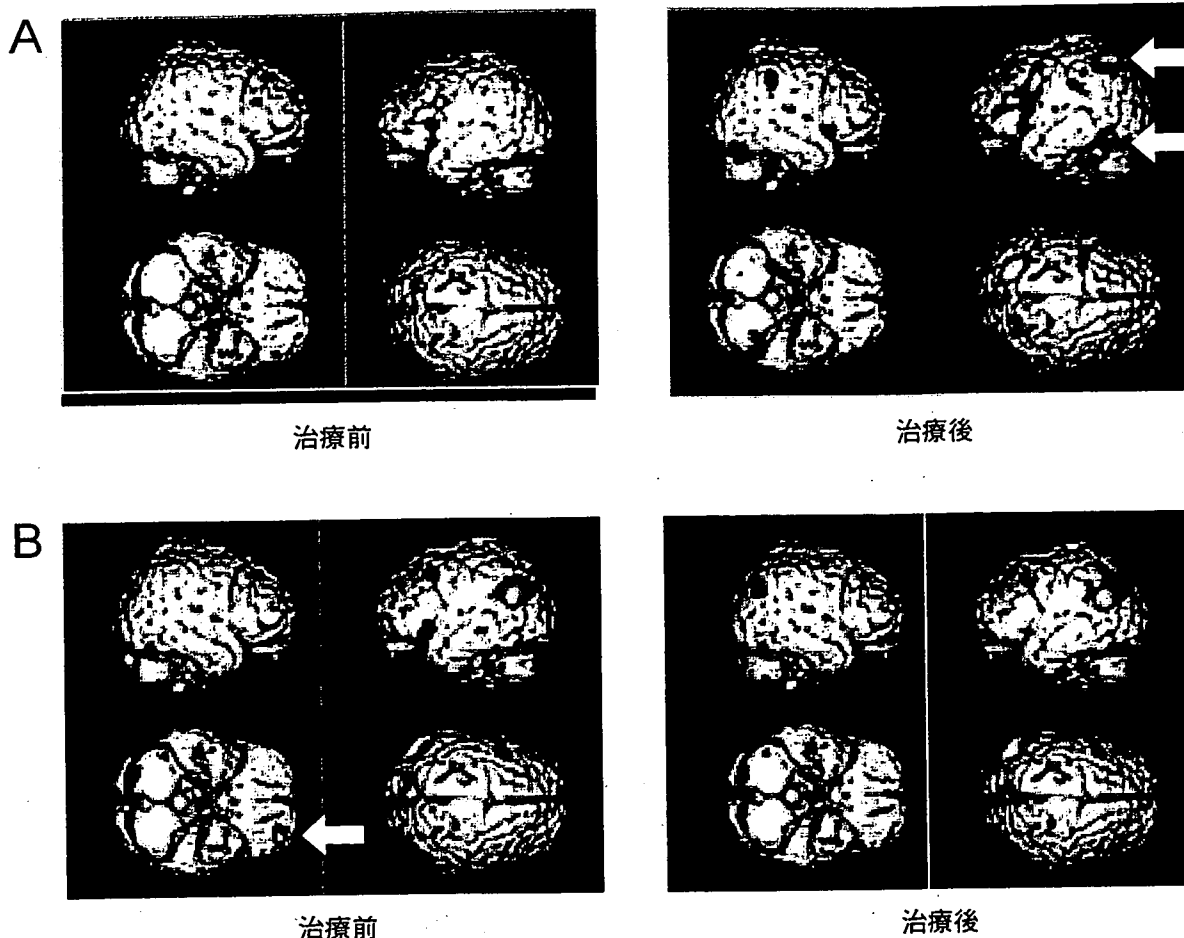


図2 治療前後における強迫性障害のfMRI所見⁵⁹⁾
 課題A (Stroop課題) では治療後に後方脳の賦活増加を, 課題B (症状誘発課題) では治療後に左前頭眼窩面の賦活減少を認めた ($p < 0.05$, corrected).

先に Stroop 課題施行時に低下を認めた頭頂葉や小脳などの後方脳領域の活動は, 治療後には亢進することを見出した (図2). とくに薬物療法に対する反応性は罹病期間の長短によっても相違があり, それは認知機能や機能的脳画像所見の差異にも反映されるようである. 将来, 機能的脳画像所見に基づいて強迫性障害の治療計画を決定したり, 予後を予測することが可能となるかも知れない.

3. OCD ループ仮説

以上のように, 一連の機能的脳画像研究は, 強迫性障害において眼窩前頭, 前帯状回, 尾状核, 視床などの特異的な脳部位の活動に異常があることを明らかにした. これらの所見に基づき, Saxena ら³⁾は, 強迫性障害の眼窩前頭-線条体-視床間のニューロン回路, いわゆる OCD ループ仮説を提唱した (図3). これは, 各脳部位における促進系-抑制系の調節不均衡によって脳内に反響ループが生じ, この回路の過活動により強迫症状が形成され, さらに持続・増悪するという仮説である. とくに腹側尾状核から黒質網様部へ投射する直接経路の出力が亢進し, 対して間接経路の出力が減弱するという不均衡がループの活動を促進すると考えられる. Savage ら⁶⁰⁾も, 前頭葉-

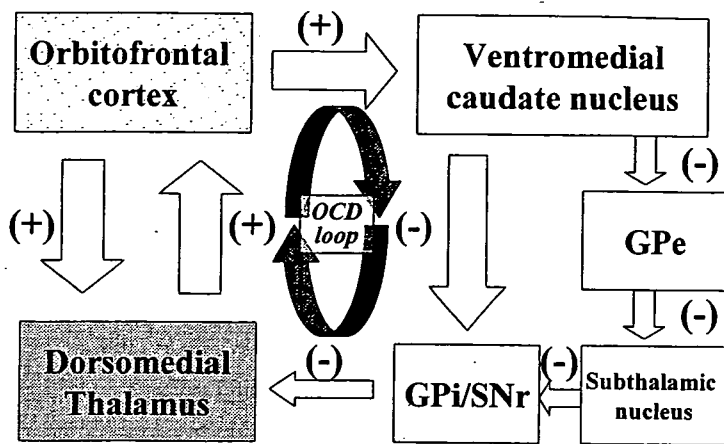


図3 強迫性障害の眼窩前頭-線条体-視床間ニューロン回路 (OCD ループ) 仮説³⁾

腹側尾状核から黒質網様部へ投射する直接経路と間接経路の出力間に不均衡が生じることによって OCD ループの過活動が生じ、強迫症状の形成と持続・増悪に発展すると考えられる。略語: Gpe, Globus pallidus externa; Gpi, Globus pallidus interna; SNr, substantia nigra pars reticulata; (+), 促進系; (-), 抑制系。

皮質下系ニューロン回路の機能障害が、遂行機能の障害と二次的に非言語性記憶の障害を引き起こし、その結果、強迫症状が発現するという神経心理学的モデルを提唱している。強迫症状が持続すると OCD ループはより増幅し、認知機能もさらに低下するというように、ニューロン回路の機能異常と認知障害と臨床症状とが互いに連鎖しながら発展してゆくと考えられる。以上の仮説は、薬物療法や行動療法の治療機序も説明するし、前述した精神外科や DBS の作用機序も OCD ループの過活動を制御すると理解することができよう。

しかしながら、Saxena ら³⁾の仮説には、まだ十分なエビデンスが蓄積されているわけではない。線条体-黒質間の直接経路と間接経路の出力不均衡は、一見、他の基底核疾患にみられる強迫症状の発生機序をも説明するかのようと思われるが、多くの基底核疾患（例えば、ハンチントン舞踏病）では機能的脳画像上は線条体や前頭葉の血流や代謝は低下している⁶¹⁾。にもかかわらず、症候学的には明かな強迫症状を呈し、強迫性障害と同様の認知機能障害も認められる⁶²⁾という矛盾がある。そもそも現在の強迫性障害の病態仮説は発達障害をモデルにしている⁶³⁾という点に留意しておきたい。実際、極めて長期間の経過をみた追跡研究⁶⁴⁾によれば、8割の症例で症状は改善し、半数は治癒するが、早期発症の症例ほど不良な転帰をたどる。しかし、変性疾患の経過とは明らかに異なる。したがって、発達障害と変性疾患の違いが OCD ループをめぐる病態にも差異を生じるのかも知れない。また、Saxena らの仮説は機能的脳画像所見の解釈が恣意的であるという批判もある。Whiteside ら⁴³⁾は、13 の PET および SPECT 研究（安静時）の結果をメタ解析したところ、健常対照者と比較して有意の変化が認められた部位は、Baxter ら⁴⁰⁾が最初に報告した眼窩回と尾状核頭部のみであって、眼窩前頭や尾状核全体では有意の変化はないと指摘している。

OCD ループの神経化学的基礎については、まだよくわかっていない。セロトニントランスポーター (serotonin transporter: SERT) に結合するリガンド、 $[^{123}\text{I}]\beta\text{-CIT}$ や $[^{11}\text{C}]\text{McN 5652}$ を用いて、強迫性障害患者の脳内 SERT 利用率を計測した PET 研究⁶⁵⁻⁶⁷⁾の結果は一致していない。 $[^{123}\text{I}]\beta\text{-CIT}$ は、ドパミントランスポーター (dopamine transporter: DAT) にも結合するため、最近、線条体の DAT 利用率と線条体外の SERT 利用率を同時に測定する研究が報告されている。Hesse ら⁶⁸⁾は、強迫性障害患者では健常対照者と比較して線条体の DAT 利用率が低下し、視床、視床下部、中脳、脳幹における SERT 利用率が減少していることを報告した。一方、Pogarell ら⁶⁹⁾は、citalopram による治療後に線条体の DAT 利用率が増加し、中脳の SERT 利用率は低下したと報告している。以上の所見は、強迫性障害におけるドパミン系とセロトニン系の機能的不均衡を示唆するようと思われる。OCD ループの化学的解明が進めば、前述したような、PD に関連した行動異常と強迫性障害の関係もより明らかになるのではないかと考えられる。

■ D. 強迫性障害の異種性

前述したように、強迫性障害は単一の病態ではなくて、異種の病態から構成される症候群である^{1,70)}。症状の内容にも様々なバリエーションがあり、治療反応性にも個人差が大きい。強迫性障害の異種性の病態解明は、臨床的にも適切な治療法の選択や予後予測のうえで重要な課題である。

最近、強迫性障害の臨床的亜型に関する機能的脳画像研究がいくつか報告されている。Rauch ら⁷¹⁾は、PET 研究において、確認強迫は線条体の局所脳血流量と相関し、洗浄強迫は両側前帯状回と左眼窩前頭の血流量と相関すると報告している。一方、fMRI による研究⁷²⁾では、洗浄強迫に関連する写真 (例えば、「洗っていない食器」など) を提示された際に同症状が主体の患者のみで視覚領域や島などの情動認知に関与する部位で賦活がみられた。同様に、Shapira ら⁷³⁾も、洗浄強迫が主症状の患者では、不快感を誘発する写真を見た際に、対照者と比較して、右島、腹外側前頭前野、および海馬傍回がより強く賦活されたと報告している。また、強迫的なため込み癖については、健常対照者と比較して後帯状回、楔部の糖代謝が低く、ため込み症状のない強迫性障害と比較して腹側の前帯状回の代謝が低いと報告されている⁷⁴⁾。以上のように、強迫症状の種類によって関与する脳部位が異なる可能性がある。

これらの研究では、単一の強迫症状のみを主症状とする患者を選別して対象としているが、臨床的には、そのような患者は少なく、ほとんどの患者は複数の強迫症状を有している。Mataix-Cols ら⁷⁵⁾は、この点を考慮して、ひとりの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。実験方法は、各要素に関する写真を提示する症状誘発課題であるが、強迫性障害の患者では、各写真に対する不快感と要素的な症状の程度が相関することを確認した。この方法を用いると、患者、健常対照者ともほぼ同様の脳部位において賦活が認められたが、とくに患者群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し、一方、確認の誘発課題では被殻、淡蒼球、視床、橋、および背側前頭葉領域に強い賦活があった。また、ため込み癖の誘発課題では、中心前回や紡錘回、眼窩前頭に強い賦活を生じた。以上の実験結果から、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た。すなわち、確認強迫には前頭葉-皮質下系のネットワークの異常が関与し、確認への衝動の制御が障害されているが、他方、洗浄強迫は前頭葉-辺縁系の機能連関の障害によるもので、この回路は情動、とくに不快感の処理に関与すると考えられる。いずれのニューロン回路も前頭葉を中心としているが、ひとりの患者において両方の障害が重複して存在することもあり、その場合には、確認強迫と洗浄強迫の両方の症状を示す。以上のように、強迫性障害は、multidimensional and overlapping syndrome として理解されよう^{70,75)}。

おわりに

過去 20 年間の間に、かつての強迫神経症の概念は大きく変貌し、本章で紹介したような前頭葉-基底核間のニューロン回路の機能障害と理解されるようになった。その結果、強迫性障害を従来通り不安障害（神経症）のカテゴリーに分類すべきかどうかについて、現在、議論が活発化している³⁶⁾。しかし、皮肉なことに、生物学的な研究が進めば進むほど、強迫性障害は、単一の疾患単位ではなく、heterogenous な症候群であることも明らかになってきた。不安を伴う神経症的な色彩の強い強迫性障害がある一方で、不安が介在するとは思えない、内的な葛藤を欠く、むしろ器質的なにおいのする強迫性障害も確かに存在する。そうした症候学的異種性を概念的に広げてゆくと、強迫スペクトラム障害として基底核疾患や衝動制御障害まで包含してしまうが、その範囲をどこまでとするのかは、まだ結論が出ていない。この点に関して、Mataix-Cols ら^{70,75)}の multidimensional model は多様な病態の理解を助けるのではないかと思われる。今後、拡張テンソル画像 (diffusion tensor imaging)^{76,77)}などの新しい脳画像解析技術により基底核と前頭葉や他の脳部位との線維連絡構造の細部が明らかにされることで、強迫性障害における基底核の役割の解明がさらに進むことであろう。それは、PD に関連した様々な行動障害の病因解明と治療法の開発にも寄与するに違いない。

最後に強調しておきたいのは、強迫性障害研究の進歩が示すように、今日、いかなる行動異常の病因探求にあっても、もはや従来の心因性と器質性の二分法は成り立たないという事実である（すでに DSM をはじめとする標準的な精神疾患の診断分類では排除されている）。より包括的な診療の技量が精神科医、神経内科医の双方に要求される。それは、両者に対する現代社会の要請とも一致していよう。

■文献

- 1) Heyman I, Mataix-Cols D, Fineberg NA. Obsessive-compulsive disorder. *BMJ*. 2006; 333: 424-9.
- 2) Insel TR. Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49: 739-44.
- 3) Saxena S, Blody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*. 1998; 173: 26-37.
- 4) Rosenberg DR, MaCmillan SN. Imaging and neuroanatomy of OCD. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Lippincott Wil-

- liams & Wilkins; 2002. p.1621-45.
- 5) Hollander E. Obsessive-compulsive spectrum disorders-an overview. *Psychiatr Ann.* 1993; 23: 355-8.
 - 6) Castle DJC, Phillips KA. Obsessive-compulsive spectrum of disorders: a defensible construct? *Aust NZ J Psychiatry.* 2006; 40: 114-20.
 - 7) Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcal infection (PANDAS) subgroup: separating fact from fiction. *Pediatrics.* 2004; 113: 907-11.
 - 8) Giedd JN, Rapoport JL, Kruesi MJ, Parker C, Schapiro MB, Allen AJ, et al. Sydenham's chorea: magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology.* 1995; 45: 2199-202.
 - 9) Giedd JN, Rapoport JL, Leonard HL, Richter D, Swedo SE. Case study: acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996; 35: 913-5.
 - 10) Peterson BS, Leckman JF, Tucker D, Scahill L, Staib L, Zhang H, et al. Preliminary findings of anti-streptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-compulsive, and attention deficit/hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2000; 57: 364-72.
 - 11) Lauterbach EC, Duvoisin RC. Anxiety disorders in familial parkinsonism. *Am J Psychiatry.* 1991; 148: 274.
 - 12) Tomer, R, Levin BE, Weiner, WJ. Obsessive-compulsive symptoms and motor asymmetries in Parkinson's disease. *Neuropsych Neuropsychol Behav Neurol.* 1993; 6: 26-30.
 - 13) Müller N, Putz A, Kathmann N, Lehle R, Günther W, Straube A. Characteristics of obsessive-compulsive symptoms in Tourette's syndrome, obsessive-compulsive disorder, and Parkinson's disease. *Psychiatry Res.* 1997; 70: 105-14.
 - 14) Maia AF, Pinto AS, Barbosa ER, Menezes PR, Miguel EC. Obsessive-compulsive symptoms, obsessive-compulsive disorder, and related disorders in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003; 15: 371-4.
 - 15) Alegret M, Junqué C, Valldeoriola F, Vendrell P, Marti MJ, Tolosa E. Obsessive-compulsive symptoms in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003; 15: 371-4.
 - 16) Harbishatter V, Pal PK, Reddy YCJ, Thennarasu K. Is there a relationship between Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorder? *Parkinsonism Relat Disord.* 2005; 11: 85-8.
 - 17) Joel D, Zohar O, Afek M, Hermesh H, Lerner L, Kuperman R, et al. Impaired procedural learning in obsessive-compulsive disorder and Parkinson's disease, but not in major depressive disorder. *Behav Brain Res.* 2005; 157: 253-63.
 - 18) Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 2005; 57: 510-16.
 - 19) Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31: 2384-93.
 - 20) Alegret M, Junqué C, Valldeoriola F, Vendrell F, Pillert M, Rumiá J, et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2001; 58: 1223-7.
 - 21) Mallet L, Mesnage V, Antoine H, Yelnik J, Behar C, Gargiulo M, et al. Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet.* 2002; 360: 1302-4.
 - 22) Fontaine D, Mattei V, Borg M, von Langsdorff D, Magnie M-N, Chanalet S, et al. Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2004; 100: 1084-6.
 - 23) Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJL. Hedonic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 68: 423-8.

- 24) Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol.* 2003; 2: 595-604.
- 25) Kurlan R. Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004; 19: 433-7.
- 26) Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord.* 2004; 19: 397-405.
- 27) Ferreri F, Agbokou C, Gauthier S. Recognition and management of neuropsychiatric complications in Parkinson's disease. *CMAJ.* 2006; 175: 1545-52.
- 28) 三輪英人. パーキンソン病における行動障害—特に反復常同行動 (punding) について—. In: 山本光利, 編著. パーキンソン病—臨床の諸問題. 東京: 中外医学社; 2006. p.191-200.
- 29) Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, et al. Prevalence and clinical features of hedonic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20: 77-81.
- 30) Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, et al. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology.* 2006; 66: 1750-2.
- 31) Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 2006; 63: 969-73.
- 32) Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology.* 2005; 65: 1570-4.
- 33) Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol.* 2006; 59: 852-8.
- 34) Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2005; 62: 1377-81.
- 35) Stein DJ, Lochner C. Obsessive-compulsive spectrum disorders: a multidimensional approach. *Psychiatr Clin North Am.* 2006; 29: 343-51.
- 36) Bartz JA, Hollander E. Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder? *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006; 30: 338-52.
- 37) Dell'Osso B, Altamura AC, Allen A, Marazziti D, Hollander E. Epidemiologic and clinical updates on impulse control disorders: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006; 256: 464-75.
- 38) Steketee G, Frost R. Compulsive hoarding: current status of the research. *Clin Psychol Rev.* 2003; 609: 1-22.
- 39) 中尾智博. 強迫性障害の脳画像. *精神科.* 2006; 9: 215-220.
- 40) Baxter LR Jr, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: a comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry.* 1987; 44: 211-8.
- 41) Swedo SE, Schapiro MB, Grady CL, Cheslow DL, Leonard HL, Kumar A, et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1989; 46: 518-23.
- 42) Lucey JV, Costa DC, Blanes T, Busatto GF, Pilowsky LS, Takei N, et al. Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disordered patients at rest: differential correlates with obsessive-compulsive and anxious-avoidant dimensions. *Br J Psychiatry.* 1995; 167: 629-34.
- 43) Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2004; 132: 69-79.
- 44) Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, 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.* 1994; 51: 62-70.
- 45) McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Frackowiak RS, Dolan RJ. Functional anatomy of obses-

- sive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry*. 1994; 164: 459-68.
- 46) Cottraux J, Gerard D, Cinotti L, Froment JC, Deiber MP, Le Bars D, et al. A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiatry Res*. 1996; 60: 101-12.
 - 47) 黒木俊秀, 中尾智博, Mataix-Cols D. 強迫性障害における情動と認知. *精神科治療学*. 2005; 20: 355-61.
 - 48) Martinot JL, Allilaire JF, Mazoyer BM, Hantouche E, Huret JD, Legaut-Demare F, et al. Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatr Scand*. 1990; 82: 233-42
 - 49) Lucey JV, Burness CE, Costa DC, Gacinovic S, Pilowsky LS, Ell PJ, et al. Wisconsin Card Sorting Task (WCST) errors and cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Br J Med Psychol*. 1997; 70: 403-11.
 - 50) Pujol J, Torres L, Deus J, Cardoner N, Pifarre J, Capdevila A, et al. Functional magnetic resonance imaging study of frontal lobe activation during word generation in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1999; 45: 891-7.
 - 51) Kwon JS, Kim JJ, Lee DW, Lee JS, Lee DS, Kim MS, et al. Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2003; 122: 37-47.
 - 52) Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, et al. A functional MRI comparison of patients with obsessive-compulsive disorder and normal controls during a Chinese character Stroop task. *Psychiatry Res*. 2005; 30: 101-14.
 - 53) Benkelfat C, Nordahl TE, Semple WE, King AC, Murphy DL, Cohen RM. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: patients treated with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 840-8.
 - 54) Baxter LR Jr, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49: 681-9.
 - 55) Hoehn-Saric R, Schlaepfer TE, Greenberg BD, McLeod DR, Pearlson GD, Wong SH. Cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients with major depression: effect of treatment with sertraline or desipramine on treatment responders and non-responders. *Psychiatry Res*. 2001; 108: 89-100.
 - 56) Rauch SL, Shin LM, Dougherty DD, Alpert NM, Fischman AJ, Jenike MA. Predictors of fluvoxamine response in contamination-related obsessive compulsive disorder: a PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 27: 782-91.
 - 57) Saxena S, Brody AL, Ho ML, Zohrabi N, Maidment KM, Baxter LR Jr. Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 522-32.
 - 58) Nakatani E, Nakagawa A, Ohara Y, Goto S, Uozumi N, Iwakiri M, et al. Effects of behavior therapy on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2003; 124: 113-20.
 - 59) Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, et al. Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2005; 57: 901-10.
 - 60) Savage CR. Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: research findings and treatment implications. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, editors. *Obsessive-compulsive disorders: practical management*, 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1998. p.254-75.
 - 61) Montoya A, Price BH, Menear M, Lepage M. Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. *J Psychiatry Neurosci*. 2006; 31: 21-9.
 - 62) Anderson KE, Louis ED, Stern Y, Marder KS. Cognitive correlates of obsessive and compulsive symp-