

特集：第28回日本生物学的精神医学会シンポジウム(1)

17-26

シンポジウム：不安障害の生物学—最前線

強迫スペクトラム障害の機能的脳画像

黒木 俊秀*, 中尾 智博*, 神庭 重信*

Key words : obsessive-compulsive spectrum disorder, functional neuroimaging, basal ganglia, orbitofrontal cortex, fronto-striatal circuitry, heterogeneity

1. はじめに

強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder : OCD) は、強迫症状、すなわち自分では不必要で、やめたいとわかってい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 obsession) や行為 (強迫行為 compulsion) をやめることができないという精神疾患である。強迫観念は強い不安や苦痛を引き起こし、それを打ち消すために強迫行為を繰り返す。強迫行為には、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。

精神分析学の始祖, Sigmund Freud 以来, OCD は代表的な心因性の精神疾患 (神経症) として扱われてきた。従来, OCD は神経症性障害のなかでは最も難治性で慢性的な経過をたどる疾患であり, その理由を古典的な精神分析学は肛門期固着と呼ばれる幼小児期の心理的な葛藤に求めた。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。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) のような精神外科や深部脳刺激療法 (deep brain stimulation : DBS)¹⁰⁾ が行われつつある。以上のような治療法の進歩を背景に, OCD の神経生物学的病態の理解が進んだ。さらに近年は, 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, OCD 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^{28, 39, 43)}。とくに基底核の関与は, OCD と他の不安障害の脳病態との差異として注目される。こうした知見をもとに, 現在, OCD の概念を拡大して, 身体醜形障害, 心気症, 摂食障害, 抜毛症, 病的賭博などの疾患も包含した強迫スペクトラム障害 (obsessive-compulsive spectrum disorder : OCSD) という新しい診断カテゴリーが提唱されている^{3, 8, 17)}。

本稿では, OCD と基底核疾患の関連性, 機能的脳画像研究が明らかにした OCD の病態と, それに基づく OCSD としての疾病論的位置付けについて概説したい。さらに, OCD の臨床的な多様性に注目した研究の現状にも言及する。

Functional Brain Imaging of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders

* 九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野 [〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1] Toshihide Kuroki, Tomohiro Nakao and Shigenobu Kanba : Department of Neuropsychiatry, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan

【黒木俊秀 E-mail : toshik@npsych.med.kyushu-u.ac.jp】

2. OCD と基底核疾患の関連性

1. 強迫症状を呈する基底核疾患

1920年代に、von Economo が、脳炎後パーキンソン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 (Tourette syndrome), 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しばしば強迫症状がみられることが知られてきた³⁹⁾。なかでも PANDAS は、小児期に急性に発症する OCD として注目されており、溶連菌感染症に関連した OCD, チック, トウレット症候群やシデナム舞踏病 (Sydenham's chorea) などが含まれる⁴⁷⁾。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¹²⁾, 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。PANDAS に対しては血漿交換や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未だ少なくない。

パーキンソン病に OCD が併発することもあるが、両者の関連性について一致した見解は得られていない。OCD もパーキンソン病もともに有病率の高い疾患であるが、パーキンソン病における OCD の併発率が一般人口の有病率をとくに上回るということはないようである¹⁵⁾。最近、難治性パーキンソン病に対する DBS が普及しつつあるが、興味深いことにパーキンソン病に合併した OCD 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¹⁾ は、視床下核の DBS を施行されたパーキンソン病患者 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の成績とともに強迫症状を評価する Maudsley Obsessional Compulsive Inventory (MOCI) のスコアに改善がみられた。次いで、

Mallet ら²²⁾, および Fontaine ら¹¹⁾ が、パーキンソン病発症以前に十年以上に及ぶ難治性 OCD に罹患している患者に視床下核の DBS を施行したところ、強迫症状にも著明な改善がみられたとする症例報告を行った。以上のように、OCD とパーキンソン病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。

2. Punding と OCD

さらに最近、ドパミン系作動薬による薬物療法を受けているパーキンソン病患者に出現する punding と呼ばれる反復常同行動を特徴とする行動異常が注目を集めている^{10, 13, 26)}。これは、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。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 OCD とは区別されるとい¹⁰⁾。また、SSRI に対する有効性は乏しい²⁶⁾。Evans ら¹⁰⁾ 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 Obsessive-Compulsive Inventory (OCI) 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 OCD 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 OCD の亜型であり、他の強迫症状と比べると患者の非合理感が乏しく、とくに難治性である⁴⁶⁾。

Punding の他にも、病的賭博や性行動亢進などの衝動制御障害 (impulsive control disorder) が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ことが知られている¹³⁾。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おり、dopaminergic dysregulation syndrome と呼ばれる¹⁰⁾。Dopaminergic dysregulation syndrome には、後述する OCS と症候学的に重なる側面があり、基底核の障害により発現する多様な精神病理を示唆する点で興味深い。

3. OCD の機能的脳画像所見

1. 安静時、および課題施行時の画像所見

OCD の機能的脳画像を最初に報告したのは、Baxter ら⁴⁾である。彼らは、安静時の OCD 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、さらに前頭前野や前帯状回の代謝亢進も報告された⁴⁸⁾。一方、Lucey ら²¹⁾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⁵¹⁾。

強迫症状を誘発する心理課題を用いた撮像では、Rauch ら³⁵⁾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。後述するように、症状誘発課題は OCD の亜型別に異な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、OCD 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^{18, 40)}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²³⁾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²⁰⁾などが報告された。また、Word Generation Test 施行時に撮影した fMRI では、OCD における左前頭葉領域の過剰な賦活が報告されている³⁹⁾。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¹⁹⁾もある。

著者ら²⁹⁾のグループも、選択的注意機能を反映する Stroop Test 施行時に fMRI 撮像を行った。Stroop 課題施行時には、OCD 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 OCD においても保たれていることが示唆された。しかし、OCD 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、OCD 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。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⁶⁾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⁵⁾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¹⁶⁾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³⁷⁾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、また、Saxena ら⁴¹⁾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。

我が国では、Nakatani ら³¹⁾が、Xenon-CT を用いて、行動療法を施行後に OCD 患者の右尾状

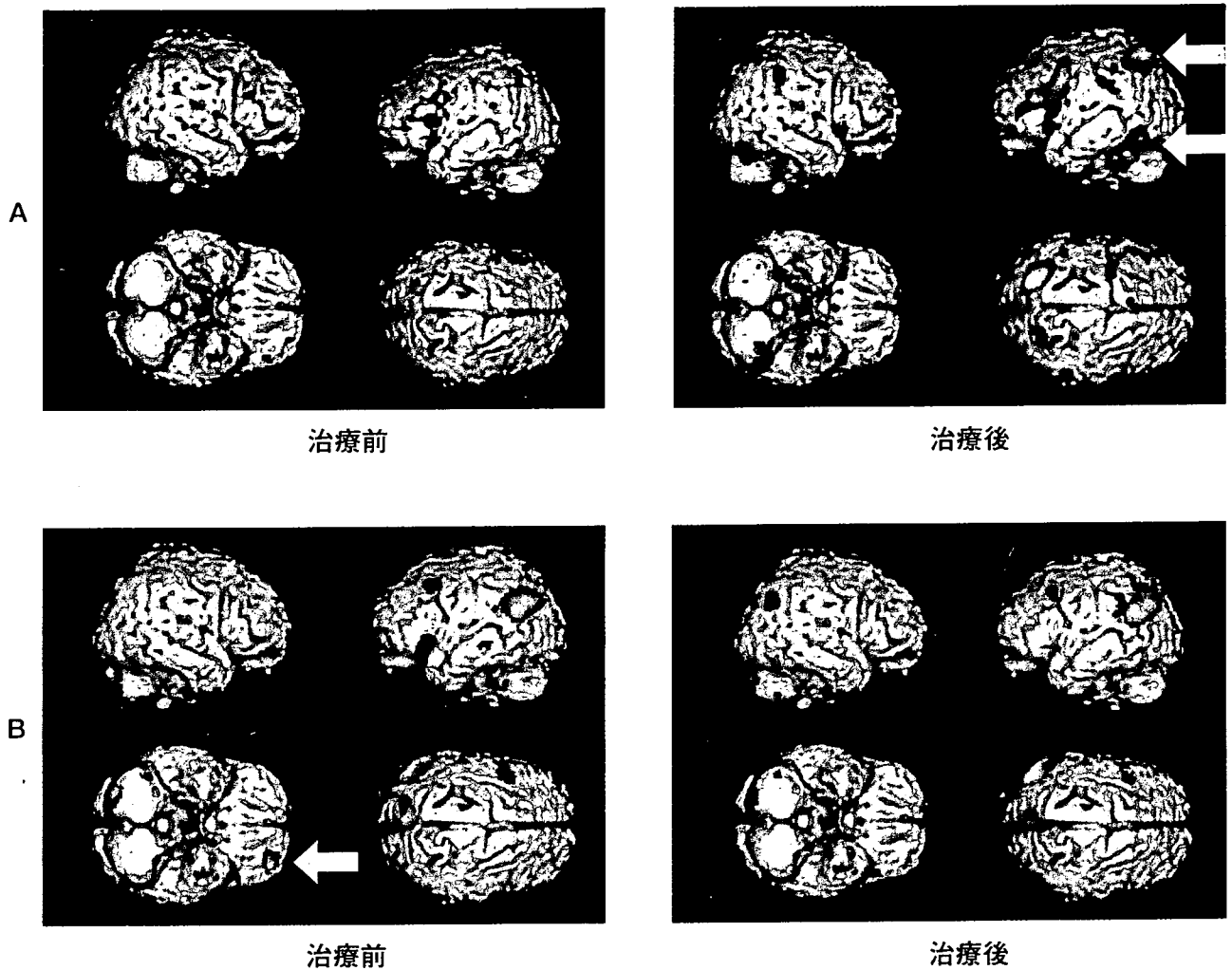


図1 治療前後におけるOCDのfMRI所見³⁰⁾

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)。

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³⁰⁾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、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1)。将来、機能的脳画像所見に基づいてOCDの治療法を選択したり、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、

OCD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⁴³⁾は、OCD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2)。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⁴⁰⁾も、前頭葉-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

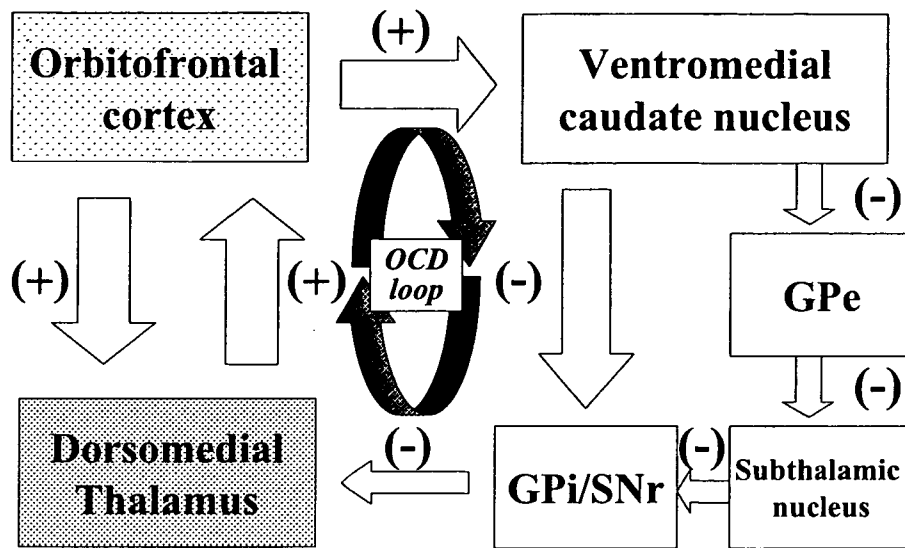


図2 OCDの眼窩前頭-線条体-視床間ニューロン回路(OCDループ)仮説⁴³⁾

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。

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。

しかしながら、Saxenaら⁴³⁾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、ハンチントン舞蹈病)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²⁷⁾。にもかかわらず、症候学的には明かな強迫症状を呈し、OCDと同様の認知機能障害も認められる²⁾という矛盾がある。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⁵¹⁾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⁴⁾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影響はないと指摘している。

4. 機能的脳画像からみたOCSの位置付け

Hollander¹⁷⁾が中心になって提唱したOCSの概念には、OCDの類縁疾患として、①身体にとられる障害(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、シデナム舞蹈病、自閉症性障害など)など、およそ三つのグループの精神神経疾患が含まれ、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、極めて広いスペクトラムを包括している^{3, 8, 17, 45)}。これらのOCS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。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OCSに含めるべきではないとする異論もあり、OCSを認める専門家の間でもなお意見が分かれている⁹⁾。

現在、米国精神医学会のDiagnostic and

Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)の改訂作業が進行中であるが、次期発表のDSM-Vにおいて従来の不安障害のカテゴリーからOCDを外し、新たにOCSDのカテゴリーを設けるようHollanderらのグループ³⁾は提言しているという。その根拠のひとつが、機能的脳画像上、OCDとそれ以外の不安障害(パニック障害や社会不安障害、外傷後ストレス障害など)では病態に関与するニューロン回路が異なると考えられる点にある。すなわち、OCSDでは前頭前野-基底核間のニューロン回路の機能障害が示唆されているのに対して、OCD以外の不安障害では海馬/扁桃の機能異常が主役をなすと推測されている。

しかしながら、OCD以外のOCSD疾患に関する機能的脳画像研究の成果は、トゥレット症候群のような神経疾患を除くと、まだ乏しい。OCD、パニック障害、および心気症の3群の患者を対象とした情動を刺激するような単語を含むStroop課題施行時のfMRIでは、OCDとパニック障害の患者では賦活される脳部位に差異がみられ、心気症の患者の賦活パターンはパニック障害の患者に近かったと報告されている⁵⁰⁾。また、身体醜形障害では、形態的MRIにて被殻の容積の左右差を示唆する報告³⁶⁾があるものの、安静時のSPECTでは基底核や前頭葉の局所血流量に一致した所見は得られず、むしろ頭頂葉領域の異常を認めたという⁷⁾。一方、ゲーム中に撮像された病的賭博者のfMRIでは、健常対照者と比較して腹側線条体と腹内側前頭葉の賦活の低下が報告されており、報酬系の機能低下が示唆される³⁸⁾。以上のように、OCD以外のOCSD疾患の機能的脳画像は必ずしもOCDの所見と類似しておらず、今後の検討が待たれる。

5. OCDの異種性

近年の研究は、OCDが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ことを強く示唆している^{18, 24)}。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。OCD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、OCD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³⁴⁾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た。一方、fMRIによる研究³²⁾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⁴⁴⁾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OCD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⁴²⁾。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。

臨床的には、ほとんどの患者は複数の強迫症状を有している。Mataix-Colsら²⁵⁾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、OCD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、

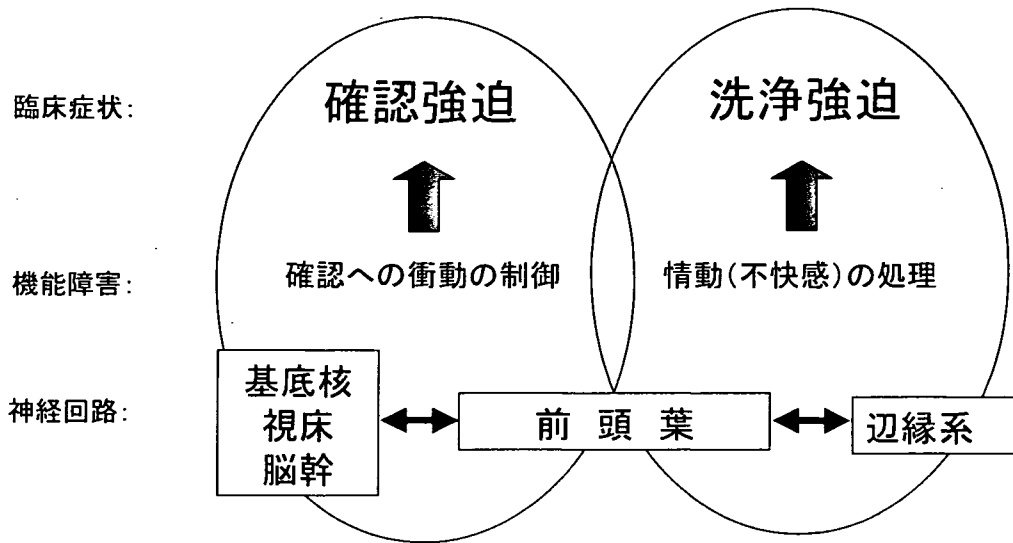


図3 OCDの multidimensional model¹⁸⁾

前頭葉を含む異なるニューロン回路が関与する機能の障害が、それぞれ特定の強迫症状を誘発するが、ひとりの患者において重複することが多い。

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(図3)。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、OCDは、multidimensional and overlapping syndromeとして理解されよう^{24, 25)}。

6. 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、本稿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、OCD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³⁾。しかし、皮肉なことに、生物学的な研究が進めば進むほど、OCDは、単一の疾患単位ではなく、heterogeneousな症候群であることも明らかになってきた。OCDの症候学的異種性を概念的に広げてゆくと、OCS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^{24, 25)}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)⁴⁹⁾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、OCDにおける脳病態の解明がさらに進むように期待される。

文献

- 1) Alegret M, Junquel (2001) Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. Arch Neurol, 58 : 1223-1227.
- 2) Anderson KE, Louis ED, Stern Y, et al (2001) Cognitive correlates of obsessive and compulsive symptoms in Huntington's disease. Am J Psychiatry, 158 : 799-801.
- 3) Bartz JA, Hollander E (2006) Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder? Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 30 : 338-352.
- 4) Baxter LR Jr, Phelps ME, Mazziotta JC, et al (1987) 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.
- 5) Baxter LR Jr, Schwartz JM, Bergman KS, et al

- (1992) Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49 : 681-689.
- 6) Benkelfat C, Nordahl TE, Semple WE, et al (1990) Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder : patients treated with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry*, 47 : 840-848.
- 7) Carey P, Seedat S, Warwick J, et al (2004) SPECT imaging of body dysmorphic disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 16 : 357-359.
- 8) Castle DJC, Phillips KA (2006) Obsessive-compulsive spectrum of disorders : a defensible construct? *Aust NZ J Psychiatry*, 40 : 114-120.
- 9) Dell'Osso B, Altamura AC, Allen A, et al (2006) Epidemiologic and clinical updates on impulse control disorders : a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256 : 464-475.
- 10) Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, et al (2004) Punding in Parkinson's disease : its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*, 19 : 397-405.
- 11) Fontaine D, Mattei V, Borg M, et al (2004) Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. *J Neurosurg*, 100 : 1084-1086.
- 12) Giedd JN, Rapoport JL, Kruesi MJ, et al (1995) Sydenham's chorea : magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology*, 45 : 2199-2202.
- 13) Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, et al (2000) Hedonic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68 : 423-428.
- 14) Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, et al (2006) Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 31 : 2384-2393.
- 15) Harbishatter V, Pal PK, Reddy YCJ, et al (2005) Is there a relationship between Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorder? *Parkinsonism Relat Disord*, 11 : 85-88.
- 16) Hoehn-Saric R, Schlaepfer TE, Greenberg BD, et al (2001) 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*, 108 : 89-100.
- 17) Hollander E (1993) Obsessive-compulsive spectrum disorders-an overview. *Psychiatr Ann*, 23 : 355-358.
- 18) 黒木俊秀, 中尾智博, Mataix-Cols D (2005) 強迫性障害における情動と認知. *精神科治療学*, 20 : 355-361.
- 19) Kwon JS, Kim JJ, Lee DW, et al (2003) Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 122 : 37-47.
- 20) Lucey JV, Burness CE, Costa DC, et al (1997) Wisconsin Card Sorting Task (WCST) errors and cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder (OCD) . *Br J Med Psychol*, 70 : 403-411.
- 21) Lucey JV, Costa DC, Blanes T, et al (1995) Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disordered patients at rest : differential correlates with obsessive-compulsive and anxious-avoidant dimensions. *Br J Psychiatry*, 167 : 629-634.
- 22) Mallet L, Mesnage V, Antoine H, et al (2002) Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet*, 360 : 1302-1304.
- 23) Martinot JL, Allilaire JF, Mazoyer BM, et al (1990) Obsessive-compulsive disorder : a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatr Scand*, 82 : 233-242.
- 24) Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF (2005) A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 162 : 228-238.
- 25) Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, et al (2004) Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 61 : 564-576.
- 26) 三輪英人 (2006) 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-。
パーキンソン病-臨床の諸問題 (山本光利/編著)。中外医学社, pp 191-200.
- 27) Montoya A, Price BH, Menear M, et al (2006) Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. *J Psychiatry Neurosci*, 31 : 21-29.
- 28) 中尾智博 (2006) 強迫性障害の脳画像. *精神科*, 9 : 215-220.
- 29) Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, et al (2005) A functional MRI comparison of patients with obsessive-compulsive disorder and normal controls during a Chinese character Stroop task. *Psychiatry Res*, 30 : 101-114.
- 30) Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, et al (2005) 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*, 57 : 901-910.
- 31) Nakatani E, Nakagawa A, Ohara Y, et al (2003) Effects of behavior therapy on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 124 : 113-120.
- 32) Phillips ML, Marks IM, Senior C, et al (2000) A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychol Med*, 30 : 1037-1050.
- 33) Pujol J, Torres L, Deus J, et al (1999) Functional magnetic resonance imaging study of frontal lobe activation during word generation in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 45 : 891-897.
- 34) Rauch SL, Dougherty DD, Shin LM, et al (1998) Neural correlates of factor-analyzed OCD symptom dimensions : a PET study. *CNS Spectr*, 3 : 37-43.
- 35) Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, et al (1994) 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.
- 36) Rauch SL, Phillips KA, Segal E, et al (2003) A preliminary morphometric magnetic resonance imaging study of regional brain volumes in body dysmorphic disorder. *Psychiatry Res*, 122 : 13-19.
- 37) Rauch SL, Shin LM, Dougherty DD, et al (2002) Predictors of fluvoxamine response in contamination-related obsessive compulsive disorder : a PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology*, 27 : 782-791.
- 38) Reuter J, Raedler T, Rose M, et al (2005) Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci*, 8 : 147-148.
- 39) Rosenberg DR, Macmillan SN (2002) Imaging and neuroanatomy of OCD. In : *Neuropsychopharmacology : The Fifth Generation of Progress* (eds Davis KL, Charney D, Coyle JT, et al) . Lippincott Williams & Wilkins, pp1621-1645.
- 40) Savage CR (1998) Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder : research findings and treatment implications. In : *Obsessive-Compulsive Disorders : Practical Management*, 3rd ed (eds Jenike MA, Baer L, Minichiello WE) . Mosby, pp254-275.
- 41) Saxena S, Brody AL, Ho ML, et al (2003) Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Am J Psychiatry*, 160 : 522-532.
- 42) Saxena S, Brody AL, Maidment KM, et al (2004) Cerebral glucose metabolism in obsessive-compulsive hoarding. *Am J Psychiatry*, 161 : 1038-1048.
- 43) Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, et al (1998) Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*, 35 : 26-37.
- 44) Shapira NA, Liu Y, He AG, et al (2003) Brain activation by disgust-inducing pictures in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 54 : 751-756.
- 45) Stein DJ, Lochner C (2006) Obsessive-compulsive spectrum disorders : a multidimensional

- approach. *Psychiatr Clin North Am*, 29 : 343-351.
- 46) Steketee G, Frost R (2003) Compulsive hoarding : current status of the research. *Clin Psychol Rev*, 609 : 1-22.
- 47) Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL (2004) The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcal infection (PANDAS) subgroup : separating fact from fiction. *Pediatrics*, 113 : 907-911.
- 48) Swedo SE, Schapiro MB, Grady CL, et al (1989) Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 46 : 518-523.
- 49) Szeszko PR, Ardekani BA, Ashtari M, et al (2005) White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder : a diffusion tensor imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 62 : 782-790.
- 50) van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, et al (2005) Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Arch Gen Psychiatry*, 62 : 922-933.
- 51) Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS (2004) A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 132 : 69-79.

第 102 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

機能的脳画像と認知機能評価による OCD の病態解明 —— SSRI の効果をめぐって ——

中尾 智博, 黒木 俊秀 (九州大学大学院医学研究院精神病態医学)

現在, 強迫性障害 (OCD) に対する薬物療法は, SSRI を中心に展開している。OCD の生物学的背景には脳における前頭葉-皮質下の神経回路障害 (OCD-loop) が考えられており, SSRI はセロトニン受容体への作用を介してこの回路の調節不全を修復すると考えられる。しかしながら SSRI に対する治療反応性は個体差が大きく OCD-loop とセロトニンだけで OCD の病態を一元的に説明することは困難である。また, 高次認知機能レベルでは遂行機能・記憶機能障害の存在が示唆されるものの, 報告による所見の乖離があり認知機能障害単一では OCD の病態を説明できない。

演者らは functional MRI と神経心理テストを用いて SSRI 治療を含めた OCD の臨床研究を行っている。これまでに治療前患者の前頭眼窩面や視床の活動亢進, 頭頂葉や小脳の活動減弱と fluvoxamine (FLV), 行動療法によるこれらの機能異常の改善を確認している。また FLV 反応性に関与する因子を検討した結果, 洗浄行為が主体ではなく重症度の軽い, 後期発症・短期罹病のケースの方が良好であった。FLV の血中濃度と改善効果の関連についても臨床症状と神経画像による検討を行ったが相関は得られなかった。

これまでの知見や我々の今回の研究結果から, 症状内容や罹病期間, 発症時期といった素因によって OCD では多様な脳病態が生じていることが考えられた。今後, OCD の治療反応性を検討する上では, 神経画像レベルにおける前頭葉-皮質下各領域の役割や, 神経化学レベルにおけるドーパミン系の関与も視野に入れた異種性モデルを検討していく必要があると考えられた。

<索引用語: 強迫性障害, SSRI, 神経化学, 神経画像, 異種性>

はじめに

強迫性障害 (OCD) に対する薬物療法に関しては, 1980 年代の clomipramine の抗強迫効果の立証から現在第一選択となっている選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) に至るまで, セロトニンを中心に展開している。OCD の生物学的背景には, 眼窩前頭・尾状核・視床といった前頭葉-皮質下の各部位の相互の促進・抑制のバランスが崩れ強迫症状が出現するという, いわゆる OCD-loop 仮説¹⁾ が考えられており, SSRI は 5-HT 受容体への作用を介してこの回路の調節不全を修復することが考えられる。しかしながら SSRI によってもなお 30~50% の患者は反応しないなど

治療反応の個体差は大きく OCD-loop とセロトニンだけで OCD の病態を一元的に説明することは困難である。一方, 高次認知機能レベルでは遂行機能・記憶機能障害が多くの OCD 患者にみられるものの, 報告によって所見に乖離がありやはり認知機能障害単一では OCD の病態を説明できない。今後 OCD の SSRI への治療反応性に関して, 脳レベルと認知機能レベルにまたがる病態解明が不可欠であると思われる。本稿では機能画像と神経心理によるアプローチを中心に, OCD の病態と SSRI 反応性の関連について検証を行う。

OCD の生物学的特徴

SSRI は OCD 以外の不安障害やうつ病にも有

効であり、SSRI の OCD への効果を論じるにあたっては OCD の生物学的特徴を詳らかにすることが必要であろう。そこでまず、臨床、神経心理、神経化学、神経画像の各領域で示されている OCD の特徴の概略を示す。

臨床的に OCD の病態を理解する際、行動療法理論による不安の学習の概念が普遍性をもって受け入れられている。本理論は、OCD の本質は古典的条件付けやオペラント条件付けにもとづく学習された不安にあることを説明し、曝露反応妨害法を主体とする諸治療技法へと応用している。OCD のもう一つの臨床的な特徴は、症状の多様性であり、洗浄、確認、貯めこみといった臨床的な亜型に関する多因子モデルが提唱されている。さらに不安、不合理感の程度、病理水準にも大きな個体差を認め、このような臨床的多様性が治療反応性の乖離につながっている可能性がある。

神経心理の領域では、OCD に特徴的な所見として、遂行機能や注意機能、非言語的な記憶機能の障害が示唆されており、前頭前野や辺縁系、基底核の機能障害に由来する認知機能ネットワークの部分的障害の存在が考えられる。しかしながら、研究者によっては認知機能自体の障害よりも、自己の記憶に対する不確かさや、情動的な要素の影響を重視する主張も見られ、現在も議論が続いている。

一方、薬物療法の領域では、clomipramine の特異的な治療効果の発見と証明に始まり、SSRI の有効性が認められ、現在行動療法とならぶ有効な治療法として容認されている。SSRI の高用量投与が有効であることや、作用発現に遅れがあることは、OCD が他の神経症性障害や気分障害とは異なる機序で薬物の効果を得ている可能性を示唆している。このような臨床的知見に加え、神経伝達物質レベルでも動物やヒトへの実験を通してセロトニン伝達系が強迫症状に主要な役割を担うことが示され（セロトニン仮説）、なかでも前頭眼窩面における前シナプス 5-HT_{1D} 自己受容体、後シナプス 5-HT₂ 受容体が OCD の症状発現に関与している可能性が指摘されている¹⁾。その一

方、OCD は SSRI をもってしても、なお治療抵抗性を示すという側面がある。治療抵抗性の OCD 患者には risperidone や haloperidol といった抗精神病薬による治療が有効であることが示唆されており、ドーパミン系の直接的関与、ないしドーパミン-セロトニン間の相互調整作用があると考えられる（ドーパミン-セロトニン仮説）。

さらに神経生物学の領域では、機能的脳画像研究によるデータが集積されている。前頭葉と皮質下領域、特に前頭眼窩面、前帯状回、尾状核、視床の機能異常が繰り返し指摘されている。これらの領域は OCD において、概ね hyperactive であり、さらに同じ撮影条件で治療前後に画像撮影を繰り返すデザインの研究によって、治療後にそのような過活動の収束がみられた。このような知見が集積し、前述の OCD-loop 仮説が提唱された。このような前頭葉-皮質下の機能亢進は、うつ病や他の不安障害でみられる神経画像所見とは異なっており、OCD の脳の生物学的特徴を示している。しかしながら臨床症状や発症時期、あるいは合併する他の精神疾患による脳活動の差異も報告されており、一元的に説明可能な理論には至っていない。

著者らの研究グループが行っている研究

このような OCD の生物学的基盤の解明を目的として、著者らは神経心理および神経画像の手法を用いた臨床研究を行っている。今回は SSRI の治療効果の観点から研究結果を報告する。なお本研究の対象患者は九州大学病院精神科を受診した患者で協力の得られた OCD 患者である。OCD の診断は SCID による構造化面接で確定し、大うつ病を含む他の DSM 1 軸診断は除外した。薬物の既服用者に関しては 2 週間以上の wash-out を行った。本研究は学内の倫理委員会の承認を得ている。

1. 神経画像研究

OCD 患者の脳活動を測定するため、機能的脳画像検査として functional MRI (fMRI) を用い

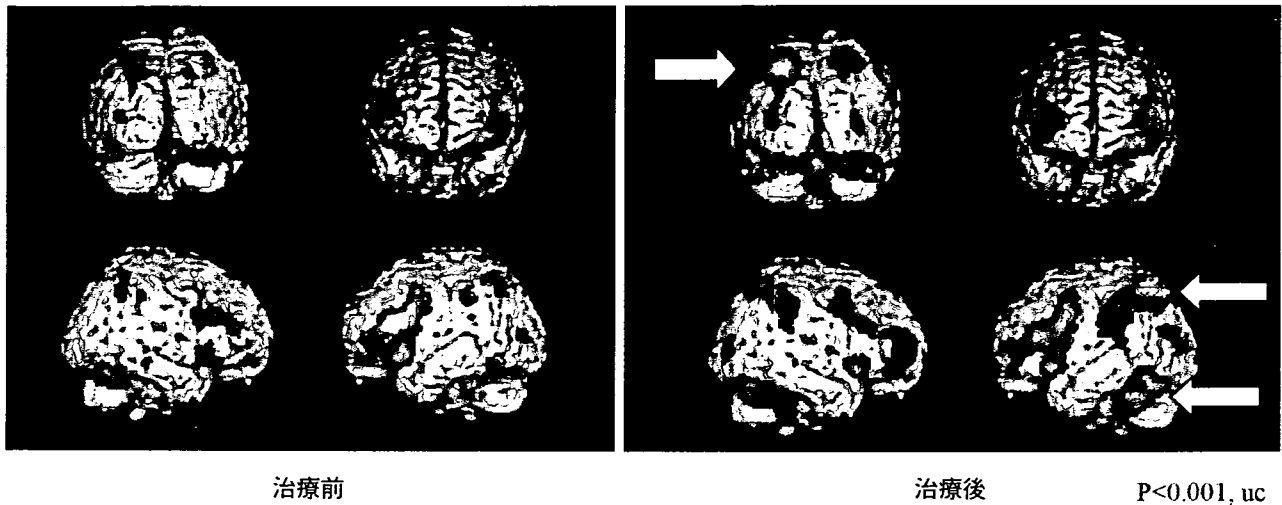


図1 治療前後の画像比較：Stroop 課題 (N=10)
治療後，前帯状回，頭頂葉，および小脳の活動が増強している (文献6) より改変引用)

た。撮像には1.5テスラの臨床用MRI装置を用い、スキャン中に心理課題による脳の賦活を試みた。データの解析にはSPM 99を用いた。神経心理課題としてStroop課題を実施し、選択的注意に関連する脳部位を調べた。症状誘発課題では、症状と関連した語句の想起を行った。以上のような方法に基づき研究を実施したグループ解析の結果 (健常者との比較および治療前後比較) を呈示する。

a. 健常者との比較

Stroop課題施行時の賦活部位をOCD患者24名と健常対照者14名にて比較した結果、健常群は前帯状回や尾状核においてOCD群より強い賦活を認めた⁵⁾。

b. 治療前後での比較

治療前後の画像については12週間の行動療法 (N=6) ないし fluvoxamine (FLV) による薬物療法 (N=4) が割り付けられた10名を対象としてデータ解析を行った。FLVは25 mg/dayにて開始後漸増し200 mg/dayを8週間以上持続投与した。臨床所見では、Y-BOCSのスコアが 29.0 ± 3.6 から 14.6 ± 9.2 に減少し、十分な改善が確認された。画像解析の結果、Stroop課題において、治療後、頭頂葉や小脳の賦活が治療前より有意に強まった (図1)。症状誘発課題に関し

て、治療後前頭眼窩面の賦活が減少した (図2)⁶⁾。

2. 薬物療法の効果と背景因子の関連についての検討

次に、FLVの治療効果と背景因子の関連について、FLVによる12週間の治療を受けた10名を対象として検討を行った。Y-BOCSの改善率は個人差が大きく、10名中改善基準とされる35%以上の総得点減少を満たしたのは3名であった。今回、改善群 (35%以上減少, n=3) と非改善群 (35%未満, n=7) にわけて検討した。まず、症状の内容についてであるが、改善群は確認に関する症状が主体である。対して、非改善群は汚染に関する観念と洗浄行為が主体であった。重症度との関連では、改善群の方が、初診時のY-BOCSスコアは低く、比較的軽症である印象があった。発症年齢と罹病期間に関して、非改善群には、10~20年の長い罹病期間を有するものが半数いた。改善群は発症が早期の者はおらず、3人中2人は発症前の一過性エピソードを有していた。個別のデータを調査した結果からは、洗浄行為が主体ではない、重症度の比較的軽い、比較的発症が遅く経過の短いケースの方が、薬物が有効である印象があった⁸⁾。

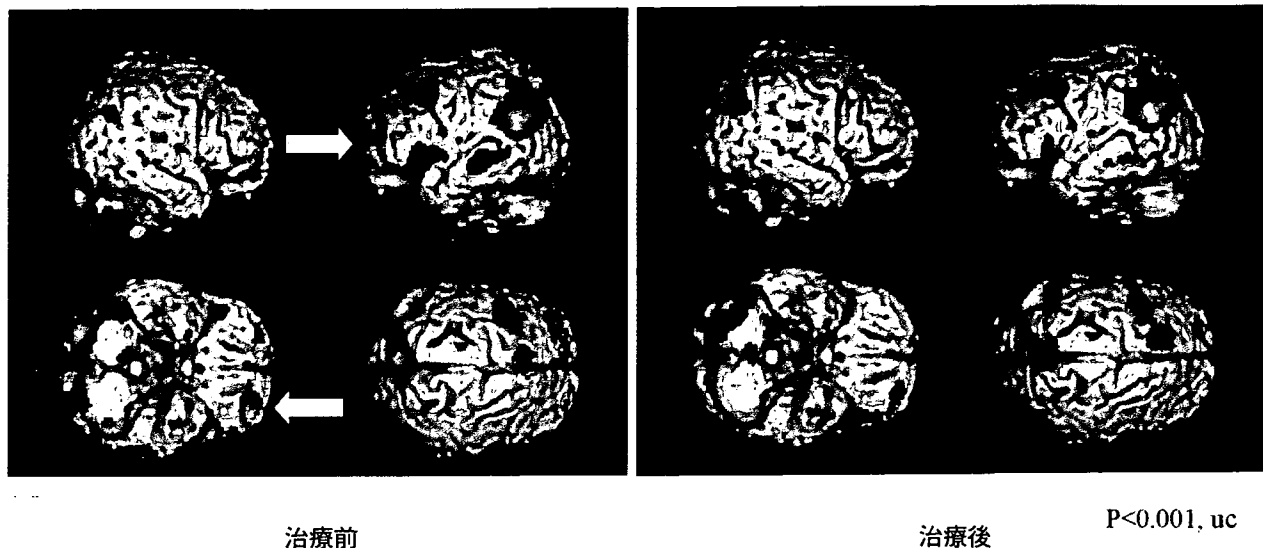


図2 治療前後の画像比較：症状誘発課題 (N=10)

治療後，症状誘発によって賦活される左眼窩前頭，両側前帯状回，および小脳の活動が減弱している（文献6）より
 改変引用)

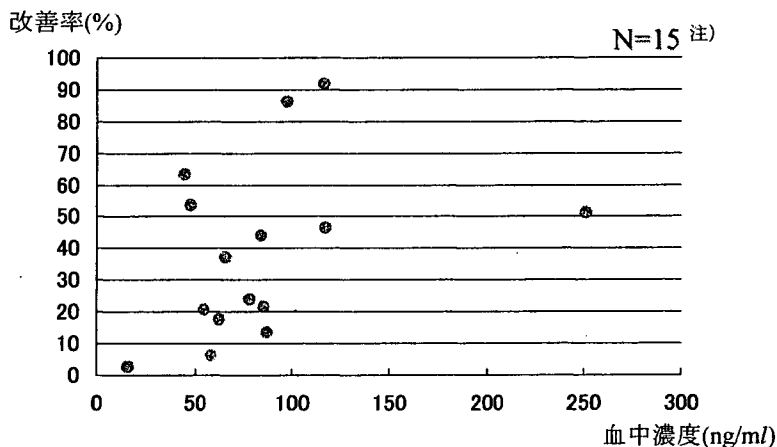


図3 YBOCS 改善率と FLV 血中濃度の散布図

Y-BOCS 改善率と FLV 血中濃度に相関は認めなかった。

注) 16名測定したが1名血中濃度 500 ng/ml 以上となり食欲不振，倦怠感で投薬中断した。

3. FLV 血中濃度と治療効果

さらに今回，SSRI の治療効果と関連する生物学的因子の解明のため Y-BOCS 改善率と FLV 血中濃度，fMRI 画像データとの関連を調べることとした。対象は FLV による治療を受けた 16 名の患者である。FLV は 25 mg から段階的に増量し，200 mg 到達後 1 週間経過時点での血液サンプルを用いて測定した。このようにして測定し

た FLV 濃度 (84.4 ± 53.7 ng/ml) と Y-BOCS 改善率 (38.8 ± 27.3 %) の相関を散布図にして示した (図 3)。ほとんどの症例は 50~120 ng/ml の範囲に収まっていたが，血中濃度と改善率との相関は，有意ではなかった。ただし，濃度が 15 ng/ml と低値だった 1 名は全く治療反応がなく，逆に 500 ng/ml 以上の高値を呈した 1 名は倦怠感，食欲不振等の副作用で中断と，血中濃度

と薬物の作用に一定の関連性はある印象を受けた。加えて今回、上記 16 名中治療前後の画像撮影を施行した 9 名を対象として、前頭葉領域の fMRI における治療前後での voxel 数変化と、改善率、血中濃度の関連を調べた。結果、9 名中 6 名は治療後に症状誘発課題で賦活される前頭葉領域の voxel 数は減少していたもの、濃度、改善率との相関は認めなかった。

我々の今回の研究の結果をまとめると、1) 有効な治療によって認知機能に関連する後方脳の機能は回復し、症状発現に関連する前頭葉領域の過活動は収束することが示唆された。2) 一方、FLV の治療効果は個体差が大きく、洗浄強迫、重症者、長期罹病者において、治療効果は低まる可能性が示唆された。3) FLV による治療後、強迫症状に関連する前頭葉の活性は収束する可能性が高いが、fMRI の賦活量変化、FLV 血中濃度と Y-BOCS 改善率には相関を認めなかった。

OCD の多様性と治療効果の関連

このように OCD 治療における SSRI の有効性を生物学的に調べてきた結果、OCD の薬物反応性には個体差が大きく、そこには OCD の疾患内異種性の問題があると思われる。fMRI によって強迫症状の病態に応じて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を示した報告がある⁴⁾。また、OCD の発症時期や罹病期間による異種性の検討も重要な課題であり、Busatto ら²⁾ は SPECT を用いた研究で 10 歳未満の早期発症者は視床や前帯状回の血流が有意に低下していることを報告している。筆者らも現在、罹病期間と認知機能障害の観点から OCD の異種性の問題を調べており、OCD の長期罹病者は注意機能と記憶機能に低下を認めた⁷⁾。さらに Stroop 課題や N-back 課題を用いた画像解析の結果、基底核や前頭前野の活動パターンも罹病期間によって異なり、OCD の認知機能異常に罹病期間の長さが影響する可能性が考えられた。このような OCD の脳病態の多様性が SSRI に対する治療反応性にも影響を与えている可能性があり、今後の検討が必要で

ある。

セロトニン仮説の限界と今後の脳病態-治療モデル

これまで示したように OCD の治療において SSRI は確かに有効に作用するが、その一方で OCD の脳病態には多様性が存在し、今後の治療モデルはその点をふまえて構築されていく必要があると考えられる。

神経伝達物質レベルでは、セロトニン系に加えドーパミン系等の OCD への関与について、今後より詳しい研究が必要となる。最近の画像研究では、 β -CIT というセロトニン、ドーパミンに特異的なリガンドを用いた SPECT 研究が行われ、OCD では線条体や中脳における各トランスポーターの利用率が変化しておりドーパミンとセロトニンの不均衡が生じていることが示されている³⁾。SSRI はその不均衡を調整することで症状改善をもたらす可能性が指摘されている¹⁰⁾。

また、不安を媒介とした神経症的な疾患メカニズムが OCD という疾患の主幹をなすことは確かであるが、hoarding や slowness といった特殊な病態の OCD や、チックやトゥレット、抜毛癖の合併例などは、必ずしも不安による媒介メカニズムの説明が適合せず、概して SSRI に対する治療反応性も不良である。前述した亜型の研究結果や、前頭眼窩面の外傷、あるいは基底核変性疾患における OCD 様病態の出現などの知見は、OCD において器質的素因を無視できないことを示している。つまり、OCD には神経症性の不安を動因として症状が形成され脳内における OCD-loop と連動するタイプと、尾状核や前頭眼窩面といった特定部位の器質的、あるいは機能的な異常に由来する非不安介在型のタイプの対極的なタイプが存在し、その軸上で症候群としての OCD を形成している可能性がある⁹⁾。局所脳部位の OCD 神経ネットワークにおける役割、セロトニンやドーパミンが果たす役割、さらにそれらの脳内メカニズムと臨床的に観察される OCD の多様性との関連について、今後さらなる検証が望まれる。

おわりに

OCD に対する SSRI の有用性について、神経画像と神経心理研究の立場からの報告を行った。SSRI は OCD に有効である一方、治療抵抗性を示す一群が存在し、その背景に OCD 特有の疾患内多様性があることが示唆された。

SSRI 抵抗性の OCD では、セロトニン系に加え、ドーパミン系を含めた脳内神経ネットワークの統合的調節の必要性が考えられている。今後の治療の発展には、脳病態も含めた異種性モデルの検討が必要であると思われた。

文 献

- 1) Bergqvist, P.B., Dong, J., Blier, P.: Effect of long-term administration of antidepressant treatments on serotonin release in brain regions involved in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 45; 164-174, 1999
- 2) Busatto, G.F., Buchpiguel, C.A., Zamignani, D. R., et al.: Regional cerebral blood flow abnormalities in early-onset obsessive-compulsive disorder: an exploratory SPECT study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40; 347-354, 2001
- 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) 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
- 6) 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
- 7) 中尾智博, 中谷江利子, 鍋山麻衣子ほか: 強迫性障害の神経心理機能と治療反応性に罹病期間が与える影響. *精神誌*, 107; 1286-1298, 2005
- 8) 中尾智博, 神庭重信: 強迫性障害の薬物療法. 強迫性障害治療ハンドブック (原田誠一編). 金剛出版, 東京, p. 204-227, 2006
- 9) 中尾智博: 強迫性障害の生物学—臨床理論と神経生物学理論の統合モデル—. 特集/神経症圏障害のすべて. *臨床精神医学*, 35; 835-841, 2006
- 10) Pogarell, O., Poepperl, G., Mulert, C., et al.: SERT and DAT availabilities under citalopram treatment in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Eur Neuropsychopharmacol*, 15; 521-524, 2005
- 11) 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

非定型抗精神病薬の非定型的適用のエビデンス

黒木俊秀*

抄録：現在、非定型抗精神病薬の適用は、統合失調症以外の様々な非精神病性障害へと広がりがつある。米国では双極性障害に対する適用が既に確立しており、その他、単極性うつ病、強迫性障害、外傷後ストレス障害などの不安障害、さらにパーソナリティ障害などに対する有効性を検証した二重盲検比較試験が報告されている。それらは、少数例を対象にしたパイロット研究が大部分であり、治療抵抗性症例に対してセロトニン再取り込み阻害薬に非定型抗精神病薬を追加投与する増強療法の効果を検討したものが多い。報告されているもののなかでは、治療抵抗性強迫性障害に対する非定型抗精神病薬による増強療法の有効性のエビデンスが比較的強いが、反応率は30%程度に止まる。以上のように、非定型抗精神病薬は幅広い適応症を有するという印象を与えるが、まだ十分なエビデンスが蓄積されているわけではなく、日常臨床における適用外使用にはなお慎重さが求められる。

臨床精神薬理 10: 973-981, 2007

Key words : *atypical antipsychotic drugs, off-label use, mood disorder, anxiety disorder, personality disorder*

I. はじめに

現在、統合失調症の薬物療法は、1990年代以降に開発された risperidone, olanzapine, quetiapine, perospirone, aripiprazole などの非定型抗精神病薬が主流となっている。これら一連の抗精神病薬は、clozapine をプロトタイプとしており、錐体外路系副作用が比較的少ないという特徴から haloperidol に代表される従来の抗精神病薬（第1世代）と区別して第2世代抗精神病薬とも呼ばれる。従来の抗精神病薬も双極性障害など統合失調症以外の精神疾患の治療に使用されてきたが、

現在の非定型抗精神病薬はさらに適用が広がりがつある。既に米国では双極性障害に対する適用が確立しており、その他にも様々な非精神病性障害に対する使用経験が多数報告されている。それらの疾患には、大うつ病や気分変調症などの気分障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害（posttraumatic stress disorder: PTSD）、社会不安障害などの不安障害、さらには摂食障害や発達障害なども含まれる^{6, 18, 31)}。実際、我が国においても、非定型抗精神病薬を統合失調症以外の精神疾患に使用する機会は増えつつあり、欧米からの報告と併せて、同薬は幅広い適用のスペクトラムを持つという印象がある。しかしながら、統合失調症以外の精神疾患に対する非定型抗精神病薬の有効性に関する実証的な研究は、ごく最近始まったばかりである。

本稿では、統合失調症以外の精神疾患に対する非定型抗精神病薬の適用のエビデンスを検証する

Evidence for atypical use of atypical antipsychotic drugs.

*九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野

(〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1)

Toshihide Kuroki: Department of Neuropsychiatry, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan.

表1 米国における双極性障害に対する非定型抗精神病薬の適応 (2007年2月現在)

薬物	躁病相	維持療法 (再発予防)	うつ病相
Risperidone	双極性I型障害に伴う急性躁病 および混合状態 (単独療法およびlithium・バルプロ酸との併用)		
Olanzapine	双極性障害に伴う急性躁病 双極性I型障害に伴う急性躁病 (lithium, valproate との併用)	双極性障害の維持療法	
Quetiapine	双極性障害に伴う急性躁病		双極性障害に伴ううつ病
Ziprasidone	双極性障害に伴う急性躁病		
Aripiprazole	双極性障害に伴う急性躁病	双極性I型障害で少なくとも 6週間症状が安定している患 者に対する維持療法	
Olanzapine + Fluoxetine ([®] Symbyax)			双極性障害に伴ううつ病

ために、海外における適用拡大の状況、気分障害、不安障害、あるいはパーソナリティ障害に対する臨床試験の結果、さらには、その薬理学的基礎などについて、主に海外の文献をレビューしたい。

II. 双極性障害への適用拡大

米国では、1990年代後半より双極性障害に対する非定型抗精神病薬の適用が検証されてきた。その端緒となったのは、clozapine の治療抵抗性躁病に対する治験¹⁴⁾であり、一般に治療が難しい rapid cycler にも有効であったことが注目された。米国で1994年に発売された risperidone は、当初、抗うつ効果に優れ、むしろ躁転を誘発する可能性があるという警告されたが、間もなく急性躁病に対する単剤および併用治療の有効性が二重盲検比較試験を経て報告されはじめた。非定型抗精神病薬のなかでは、2000年に olanzapine が最初に急性躁病の治療薬として米国食品医薬品局 (FDA) の認可を受けた。続いて、risperidone, quetiapine, ziprasidone, および aripiprazole も急性躁病を適応症に含めることが認可された (表1)。うち、olanzapine と aripiprazole は、躁病相の再発予防を目的とした維持療法に対する適応も

認められている。

こうした状況を反映して、近年、発表された双極性障害治療のガイドライン¹⁵⁾では、気分安定化薬の併用薬として非定型抗精神病薬の使用を推奨する記述が非常に多くなっている。通常、非定型抗精神病薬は、第1選択薬である気分安定化薬に反応しない場合の第2、第3の選択薬であり、気分安定化薬と併用して使用することが勧められる。一方、非定型抗精神病薬のプロトタイプである clozapine は、他の非定型抗精神病薬と区別して、治療抵抗性症例に対する「切り札」的薬物としてなお位置付けられている。

双極性うつ病に対する非定型抗精神病薬の効果も検討されている¹⁶⁾。最近、FDA は、olanzapine と fluoxetine の合剤である[®]Symbyax と quetiapine 単剤の適応症に、双極性うつ病を追加することを認可した。これらは、それぞれ大規模な臨床試験の結果に基づいている。

Tohen ら¹⁷⁾は、双極I型障害に伴ううつ病の患者833名 (入院と外来) を対象にプラセボ、olanzapine (5~10mg/日) 単剤、および olanzapine と fluoxetine の併用 (それぞれ6と25, 6と50, 12と50mg/日の3種類) の二重盲検比較試験 (8週間) を行い、Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) を用いた評価の結果、

olanzapine-fluoxetine 併用 (OFC) 群が olanzapine 単剤群とプラセボ群よりも有効性に優れていたと報告した。反応率 (MADRS 合計評点50%以上の改善) は、プラセボ群が30.4%, olanzapine 単剤群が39.0%, OFC 群が56.1%であった。しかも、OFC 群では躁症状を誘発する危険性が低かった。本試験は、13ヵ国、84施設間の共同研究である。

双極性うつ病に対する quetiapine の適応が認可される根拠となった試験は、BOLDER (BipOLar DEpRession) Study と呼ばれる。まず、先行研究 (BOLDER I Study¹⁰⁾) では、大うつ病エピソードのある双極 I 型、ないし II 型障害の外来患者542名を対象に quetiapine (300ないし600mg/日、8週間) のプラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。その結果、反応率は、プラセボ群が36.1%, quetiapine 300mg/日群が57.6%, 同600mg/日群が58.2%であり、quetiapine 群が有意に優れていた。MADRS の評価項目上、quetiapine 群には、ほとんどの項目でプラセボ群よりも有意の改善が認められたが、とくに優れていたのは、悲哀感、睡眠の減少、感情の喪失、悲観的な思考、自殺念慮などの中核的なうつ病の症状であった。躁病の出現率は、プラセボ群と quetiapine 群で差はなかった (3~4%)。以上の結果は、後続の Thase ら¹¹⁾による BOLDER II Study (対象患者数509名) によって確認された。反応率は、プラセボ群が44.7%, quetiapine 300mg/日群が60.0%, 同600mg/日群が58.3%であった。Quetiapine の2つの用量間に大きな差はみられなかった。主な副作用は、口渇、鎮静、眠気、めまい、便秘などであった。Thase ら¹¹⁾は、quetiapine 単剤のほうが olanzapine 単剤よりも抗うつ効果に優れているとして、双極性うつ病に対する非定型抗精神病薬の有効性は薬物の種類によって異なるのではないかと結んでいる。

Ⅲ. 適用外使用のエビデンス

現在までのところ、非精神病性大うつ病、各種不安障害、およびパーソナリティ障害に対する非定型抗精神病薬の有効性についておびたしい数

の症例報告、ならびにオープン試験の報告があるが、ここでは二重盲検比較試験の報告のみに限って紹介する。文献は、1990年より2006年までの期間の MEDLINE による検索結果、および海外の総説^{4,6,18,31)}によるものである。

1. 単極性うつ病

双極性うつ病と比較して単極性うつ病を対象とした二重盲検比較試験の報告は少ない。

Shelton ら³⁷⁾は、fluoxetine を最大用量60mg/日まで投与しても改善がみられなかった28名の治療抵抗性大うつ病患者に、olanzapine + プラセボ、fluoxetine + プラセボ、および olanzapine (平均13.5mg/日) + fluoxetine (平均52mg/日) の3群からなる8週間の比較試験を行い、MADRS による評価において OFC 群が他の群と比較して有意に改善したと報告した。反応率は、olanzapine、もしくは fluoxetine 単剤治療群では0%であったが、OFC 群は60%と高率であった。しかしながら、Shelton ら³⁸⁾が、さらに選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、もしくは nortriptyline 治療抵抗性大うつ病を対象とした大規模なオープン試験 (対象患者数500名) において、OFC、olanzapine、fluoxetine、および nortriptyline の効果を比較した結果では、8週の終了時点では単剤治療群に対する OFC 群の優位性は再現されなかった。

Rapaport ら³⁵⁾は、治療抵抗性大うつ病に対する risperidone の増強療法 (augmentation) の長期持続性効果について検討した。すなわち、citalopram 単剤治療 (4~6週、オープン) による非反応例386名 (部分反応例も含む) に対して risperidone (0.25~1 mg/日) 追加による増強療法 (4~6週、オープン) を行い、その改善例を citalopram 中止後に risperidone の維持投与期 (プラセボ対照二重盲検比較試験、24週) に導入した。その結果、risperidone の増強療法は citalopram 抵抗性症例の63%に有効であったが、citalopram 中止後の維持投与期の再発率には risperidone とプラセボ間で差はなかった (それぞれ、53.3%と54.6%) ことから、risperidone は再発予防には有意な影響を与えなかった。しか

表1 米国における双極性障害に対する非定型抗精神病薬の適応 (2007年2月現在)

薬物	躁病相	維持療法 (再発予防)	うつ病相
Risperidone	双極性I型障害に伴う急性躁病 および混合状態 (単独療法およびlithium・バルプロ酸との併用)		
Olanzapine	双極性障害に伴う急性躁病 双極性I型障害に伴う急性躁病 (lithium, valproate との併用)	双極性障害の維持療法	
Quetiapine	双極性障害に伴う急性躁病		双極性障害に伴ううつ病
Ziprasidone	双極性障害に伴う急性躁病		
Aripiprazole	双極性障害に伴う急性躁病	双極性I型障害で少なくとも 6週間症状が安定している患者 に対する維持療法	
Olanzapine + Fluoxetine (*Symbyax)			双極性障害に伴ううつ病

ために、海外における適用拡大の状況、気分障害、不安障害、あるいはパーソナリティ障害に対する臨床試験の結果、さらには、その薬理学的基礎などについて、主に海外の文献をレビューしたい。

II. 双極性障害への適用拡大

米国では、1990年代後半より双極性障害に対する非定型抗精神病薬の適用が検証されてきた。その端緒となったのは、clozapineの治療抵抗性躁病に対する治験¹¹⁾であり、一般に治療が難しいrapid cyclerにも有効であったことが注目された。米国で1994年に発売されたrisperidoneは、当初、抗うつ効果に優れ、むしろ躁転を誘発する可能性があるという警告されたが、間もなく急性躁病に対する単剤および併用治療の有効性が二重盲検比較試験を経て報告されはじめた。非定型抗精神病薬のなかでは、2000年にolanzapineが最初に急性躁病の治療薬として米国食品医薬品局(FDA)の認可を受けた。続いて、risperidone, quetiapine, ziprasidone, およびaripiprazoleも急性躁病を適応症に含めることが認可された(表1)。うち、olanzapineとaripiprazoleは、躁病相の再発予防を目的とした維持療法に対する適応も

認められている。

こうした状況を反映して、近年、発表された双極性障害治療のガイドライン¹²⁾では、気分安定化薬の併用薬として非定型抗精神病薬の使用を推奨する記述が非常に多くなっている。通常、非定型抗精神病薬は、第1選択薬である気分安定化薬に反応しない場合の第2, 第3の選択薬であり、気分安定化薬と併用して使用することが勧められる。一方、非定型抗精神病薬のプロトタイプであるclozapineは、他の非定型抗精神病薬と区別して、治療抵抗性症例に対する「切り札」的薬物としてなお位置付けられている。

双極性うつ病に対する非定型抗精神病薬の効果も検討されている¹³⁾。最近、FDAは、olanzapineとfluoxetineの合剤である[®]Symbyaxとquetiapine単剤の適応症に、双極性うつ病を追加することを認可した。これらは、それぞれ大規模な臨床試験の結果に基づいている。

Tohenら¹⁴⁾は、双極I型障害に伴ううつ病の患者833名(入院と外来)を対象にプラセボ、olanzapine(5~10mg/日)単剤、およびolanzapineとfluoxetineの併用(それぞれ6と25, 6と50, 12と50mg/日の3種類)の二重盲検比較試験(8週間)を行い、Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)を用いた評価の結果、