

## 第 102 回日本精神神経学会総会

## シンポジウム

## 強迫性障害 (OCD) の概要

松永 寿人, 切池 信夫 (大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学)

**OCD の診断, 疫学, 臨床像, 精神病理学的特徴**

強迫性障害 (Obsessive-Compulsive Disorder; OCD) は不安障害の一型であり, 自分にとって無意味ないし不合理と判断される思考や衝動, あるいは行動が支配的となって制御できなくなる病態である。これはたえず心を占め, 意識的に除去しようとしても取り除けない思考や衝動, イメージなどの強迫観念 (obsession) と, 通常は観念, 及び観念に伴う不安を中和する試みとして, その不合理性, 過剰性を自覚し止めたいという意志を持ちつつも, 駆り立てられる様に行う行為, すなわち強迫行為 (compulsion) からなる。強迫行為には, 数を数える, 声を出さずに言葉を繰り返すなど, 「心の中の行為」も含まれる。この様に, 不合理性や過剰性を自覚していること, すなわち症状の自我異質性が重要な診断的根拠となるが, 近年そのレベルの多様性が指摘されている<sup>14)</sup>。この点 DSM-IV<sup>11)</sup>では, 症状に関する洞察は, 経過中の「ある時点」のみ必要とされ, ほとんどの期間, 症状の不合理性の自覚に乏しい場合を特定する「洞察が乏しいもの」が, 下位分類として追加されている。

強迫症状は多くの場合, トイレ後の手洗いや, 外出前の施錠の確認など日常や社会生活における通常の思考や行動の延長上にあるが (表 1), 過剰性や不合理性を理解し, 症状の抑制や抵抗を試みつつも自らの意志で制御できず, 葛藤や不安・焦燥感, 抑うつ気分などを生じ, 日常的, 社会的機能に障害を来すことが病的である。強迫観念は, ある刺激や状況について, 過大な責任感や不

確実性に関する耐性の低さなど, 特徴的認知的プロセスにより, 自制困難な状態まで不安が増強される過程であり, 強迫行為や不安状況の回避行動は, 増強された不安がこれにより軽減, 中和化されることの学習・習慣化する過程とも考えられる<sup>11)</sup>。

強迫観念には様々な内容があり, 通常それぞれと関連性の強い強迫行為を伴う。しかし中には, 性的なイメージなど純粹に強迫観念のみが出現する場合がある。強迫症状の内容と, 本邦の OCD 患者での出現頻度を表 2 に示すが, 汚染/洗浄, 確認などが高率であるなど欧米とほぼ一貫した傾向を認めた。強迫観念の内容は, 宗教や治安など社会文化的背景の影響を受けうるが, 概ね強迫症状の出現様式において, 社会文化的要因の関与は少ないものと考えられる<sup>13)</sup>。

OCD の有病率は, 欧米では 2% 前後とされる。

表 1 強迫症状の例

例 1	トイレの後や子供の排泄物をさわったりすると, なかなかきれいになった気がせず手洗いを繰り返す。
例 2	外出した時に, 何か汚いものに触れて自分が汚れたと思い, 帰宅後にシャワーや入浴, 手洗いなどを繰り返す。
例 3	自分の不注意で火事を起こしたり, 泥棒に入られることを心配して, 窓やガス栓などが正確に閉まっているかの確認を繰り返す。
例 4	車を運転している時に誰かを隣にいなかったか, または歩いていて子供や老人とすれ違った時に, ケガをさせていないかを心配して, 元の道に引き返したりして繰り返し確認する。

表2 日本人によくみられる強迫症状

汚染恐怖—洗浄強迫	40~45 %
攻撃的な観念—確認	30 %
正確性—確認 or 儀式	30 %
数字へのこだわり—数を数える	15 %
対称性—儀式行為	10 %
無用なものへのこだわり—保存	5~10 %
その他	20 %

(Matsunaga, H., et al.,: Personality disorders in patients with obsessive-compulsive disorder patients in Japan. Acta Psychiatr Scand, 98; 128-134, 1998)

表3 OCDのsubtyping——Y-BOCSの標的症狀評価リストに従った symptom dimension 分類——

Bear, L. (1994); 3 因子モデル
1. symmetry & hoarding
2. contamination & washing
3. pure obsessions
Leckman, J.F., et al. (1997); 4 因子モデル
1. obsessions & checking
2. symmetry & ordering
3. cleanliness & washing
4. hoarding
Calamari, J.E., et al. (1999); 5 因子モデル
1. harming
2. hoarding
3. contamination
4. certainty
5. obsessions
Mataix-Cols, D., et al. (1999); 5 因子モデル
1. contamination/cleaning
2. symmetry & ordering
3. hoarding
4. aggressive/checking
5. sexual/religious obsessions

本邦の一般人口でのデータはないが、近畿圏に所在する総合病院精神科9施設における総初診患者中のOCD患者の割合は、1.75~3.82%であった<sup>15)</sup>。OCDの発症時期は、児童期後半から25歳頃が多く、男性は15~20歳頃、女性は20~25歳頃と、男性がより若年に発症する傾向があるが、有病率には、有意な性差を認めない。また発症契機として、何らかの重大な出来事やストレス、例えば身内の死、妊娠、出産、人間関係上のトラブ

ルなどがしばしば先行する。更にOCD患者の臨床像には、以下の様な特徴を認める<sup>11)</sup>；1) 強迫症状に強い苦痛を感じており、無視したり抑制したり、止めようと努力していたり、少なくともその意志を示すが、しばしば不安に強くとらわれ、無視や行為を中断するなど制御や抵抗が難しい。または不安に圧倒され、抵抗しようと思ふ余裕すらない。2) 強迫観念や行為、不安などを自制できず、確認を強要したり、保証を繰り返し要求したりして、しばしば家族など周囲を巻き込んでいる。3) 不安を引き起こす状況を避け(回避)、回避により不安な対象や状況の怖いイメージを、更に強く意識している。4) うつ病や他の不安障害、人格障害など、他の精神障害の併存を認める場合が多く、特にうつ病はOCDが先行して二次的に生じる場合が多いとされる。

近年、OCDは単一的、均質的というより、症候学的、及び精神病理学的特徴、病因や病態生理、そして治療反応性など様々な観点から多様性が指摘されている<sup>12,19~21)</sup>。すなわちOCDの中に、病因や生物学的病理性などを特異的に共有する亜型が存在し、有効な薬物のみならず、その作用部位や機序などに、差異を認める可能性がある。この様な多様性は、性差<sup>16)</sup>や発症年齢<sup>18)</sup>、洞察や衝動性レベルなどを分類基準として検討されてきたが<sup>14,17)</sup>、中でも強迫症状、特に確認や洗浄など主要な強迫行為の内容を基準とするものが最も注目されている。最近ではYale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS)<sup>6,7)</sup>を用いて同定された強迫症状の因子分析により、強迫観念-行為症状群が抽出され、中でも汚染(contamination)/洗浄(washing)、対称性(symmetry)/整理整頓(ordering)、保存(hoarding)などが独立した因子を構成することは、ほぼ一貫して支持されている<sup>2,4,7,8)</sup>(表3)。この分類法の臨床的、神経生物学的妥当性検討では、併存する人格障害やSSRIに対する反応性、チック障害との関連、視覚的嫌悪刺激を用いた症状誘発パラダイム下のfMRI検査所見などにより、各症状群間の差異的特徴が確認されており、病因や精神病理、生物学

表4 典型的外来治療プログラム

DSM-IV による OCD の診断と評価
↓
心理教育 症状の患者や家族の理解を高め、治療意志を強化する
+
薬物療法 クロミプラミン：150～250 mg/日、または フルボキサミン：150～300 mg/日、または パロキセチン：30～50 mg/日
+
認知行動療法 曝露反応妨害法+認知療法

的背景との一貫性も推定されている<sup>2,7-9)</sup>。

### OCD の病態と治療

OCD に関する神経生物学的モデルでは、チック障害など各種神経精神疾患との関連や、神経心理学的検査所見、外傷などによる限局性皮質損傷例、ならびに形態学的、機能的脳画像研究などの知見より、皮質-線条体-視床-皮質回路 [cortico-striatal-thalamic-cortical (CSTC) circuit] が注目されてきた<sup>12,19-21)</sup>。例えば SPECT 検査では、前頭葉や大脳基底核の機能障害が明らかにされ、安静時 PET 研究では、眼窩前頭皮質 (orbitofrontal cortex; OFC) そして線条体 (特に尾状核頭部) の代謝亢進が確認されている。また SSRI などの薬物、または CBT による治療前後の糖代謝を比較した研究において、OFC、及び尾状核双方の代謝率低下が認められ、これらの治療は、CSTC 回路活性を正常化すると考えられている。更には、言語刺激などによる強迫症状誘発時の脳血流研究では、強迫症状の重症度と、OFC、尾状核、視床の血流増加との相関が示されている<sup>12,19,20)</sup>。この様に OCD では、前頭葉-皮質下回路の関与が示唆されているが、皮質線条体機能異常による OCD の発現機序には、1) 線条体など基底核病変により、同部に一次的過活動が生じる場合、2) 他の皮質 (例えば内的動機に関する前部帯状皮質など) が過活動を来し、二次的に基底核機能が亢進する場合、3) 基底核制御

を担う皮質 (OFC など) 障害による脱抑制状態などのいずれか、または組み合わせが考えられる。

神経化学システムに関しては、強力なセロトニン (5-HT) 再取り込み阻害作用を有する選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRI) の有効性などを根拠とし、OCD の病態に 5-HT 神経伝達異常が密接に関連するという 5-HT 仮説が支持されてきた。しかし中脳の縫線核からの 5-HT の投射は広範囲に及び、また 5-HT には受容体のサブタイプが数多く存在しており、脳内分布や効果、作用発現様式などが異なっている。例えば、5-HT 作動薬である metachlorophenylpiperazine (mCPP) は、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1D</sub>、及び 5-HT<sub>2C</sub> 受容体に高度の親和性を有し、これが OCD 患者の不安や抑うつ、強迫症状を増悪させることは、OCD の病態生理において 5-HT の関与を示唆するものである<sup>12,19-21)</sup>。現在のところ、特定の 5-HT 受容体や機能異常の関与は明らかではないが、最近では 5-HT 神経終末の自己受容体である 5-HT<sub>1D</sub> 受容体の感受性亢進が注目され、SSRI は、その長期的投与の結果に生じる 5-HT<sub>1D</sub> 受容体の感受性低下を介し奏効する可能性が示唆されている。更に OCD では、ドーパミンやノルアドレナリン系を含む多くの神経伝達物質、及び神経調整機能が複雑に関連しているものと推定されている<sup>12)</sup>。

現在、OCD に対する主要な治療には、SSRI を中心とした薬物療法に加え、曝露反応妨害法など認知行動療法 (Cognitive-Behavioral Therapy; CBT) があり、更には、強迫症状や治療、家族のサポートなどに関する心理教育が重要である<sup>11)</sup> (表4)。薬物療法は、クロミプラミンや SSRI が主体であり、現在本邦において、フルボキサミンやパロキセチンの OCD への適応が認可されている。これらを、反応や副作用を確認しつつ漸増し維持用量を決めていくが、概して OCD に対する SSRI の治療は、1) うつ病よりも高用量を要する、2) うつ病に比べ、効果発現に長期間を要し、治療反応性は、最低 12 週の継続投与

表5 Combination Drug Treatment Strategies  
—SSRI の付加的薬物療法—

- 
1. セロトニン強化型
1. clomipramine (CMI)  
有効性の報告はあるが、control trial での実証はない。  
SSRI により CMI の血中濃度が上昇する為、痙攣や心毒性の副作用に注意を要し、50 mg/日以下の使用が望ましい。
2. clonazepam  
SSRI との併用療法の有効性が、control trial で実証されている。特に強迫症状による二次的な不安に有効とされ、SSRI の効果発現までに使用されることがある。
2. ドーパミン作動性
1. haloperidol  
特にチック障害や分裂病型人格障害を併存する患者に有用とされている。
2. risperidone (paroxetine とは併用注意！)
3. olanzapine
4. quetiapine  
これらの有効性は、control trial で実証されている。しかし他の障害（例えば統合失調症など）に併発する強迫症状が、これらにより増悪する場合も報告されている。
- 
- \* perospirone の併用にも有効例の報告がある。

の上、評価することが望ましい、3) すなわち大抵は、最大反応に達するまで、数週間にわたり漸増を要するという反応特性を示すが、中には投与2~3週で効果発現に至る場合もある、4) 多くの場合、完全というより部分的改善を示す、5) 中断により再発しやすく、その防止には可能な限り長期の投与が望ましい、などが特徴とされる<sup>11,12)</sup>。また SSRI の副作用は、三環系など他系統の抗うつ薬に比して軽度であり、より安全性、忍容性に優れているが、一過性で短期間 (1~3 週) の吐き気や不安増強などを認めることがある。長期投与で問題となるのは、性機能低下などである。個々の患者に施行される治療は、病状の内容や精神病理、洞察や治療の動機づけの程度など、臨床像を多面的に検討し選択されるが、多くの場合、うつ病を併存するなど CBT への導入が当初困難であり、SSRI などの薬物を先行させ、治療的動

機づけを強化確認した後、CBT に導入するといった併用療法が一般的である<sup>11)</sup>。また強迫症状の分類や、治療反応性評価には、Y-BOCS などの評価尺度が有用である<sup>5,6,10)</sup>。

これらの定型的治療に抵抗性を示す患者では、診断を再確認し、反応不良の原因を十分に検討して治療法を再考する必要がある<sup>11,22)</sup>。SSRI による定型的薬物療法に対しては、保存に関する強迫症状や強迫性緩慢、及びチック障害や統合失調症型人格障害などの comorbidity を有する場合に抵抗性を示す傾向が指摘されている。この様に、十分な量及び期間施行した SSRI 単独に反応性が不良であれば、他系統薬剤の付加的投与を検討する。これには、大別して 5-HT 強化性、またはドーパミン (DA) 阻害性に作用する薬剤の有効性が検証されている<sup>22)</sup> (表5)。また治療抵抗性の背景に認知的問題が著明な場合には、認知面への直接的アプローチによる洞察や治療の動機づけの強化、認知的歪みの修正を、そして家族など周囲との葛藤といった心理・社会的要因が背景にある場合には、家族療法など他の精神療法の適応を、それぞれ検討する<sup>11)</sup>。

これらの定型的治療により、5~10 年程度の長期的予後では、約半数の OCD 患者が寛解、ないし部分的寛解に至るとされる<sup>9)</sup>。しかし現在の治療的限界も明らかであり、今後更なる検討が必要である。特に近年、OCD における亜型の存在を支持する証拠が増しており、亜型をよりの確に、すなわち神経生物学的、臨床的、また治療反応性に関しても、一貫性や特異性を示しうる妥当な基準で定義し分類を試みる事が注目されている<sup>12)</sup>。この様な分類基準の検討は、脳画像や遺伝子など今後の神経生物学的研究の信頼性、妥当性を向上させる上で極めて重要であり、臨床面においても、より有効な治療法の合理的選択を可能にすると共に、難治とされる患者の治療戦略を開発する上で、不可欠なものと考えられる。

## 文 献

- 1) American Psychiatric Association.: Diagnos-

tic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994

2) Baer, L.: Factor analysis of symptom subtypes of obsessive-compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry*, 55 (suppl 3); 18-23, 1994

3) Bolon, D., Luckie, M., Steinberg, D.: Long-term course of obsessive-compulsive disorder treated in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34; 1441-1450, 1995

4) Calamari, J.E., Wiegartz, P.S., Janeck, A.S.: Obsessive-compulsive disorder subgroups; a symptom-based clustering approach. *Behav Res Ther*, 37; 113-125, 1999

5) Goodman, W., Price, L., Rasmussen, S.A., et al.: The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, I: development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, 46; 1006-1011, 1989

6) Goodman, W., Price, L., Rasmussen, S.A., et al.: The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, II: validity. *Arch Gen Psychiatry*, 46; 1012-1016, 1989

7) Leckman, J.F., Grice, D.E., Boardman, J., et al.: Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 154; 911-917, 1997

8) Mataix-Cols, D., Rauch, S.L., Manzo, P.A., et al.: Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 156; 1409-1416, 1999

9) 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

10) 松永寿人：Y-BOCS. ストレス疾患ナビゲーター(樋口輝彦, 久保木富房ほか監修)。メディカルレビュー社, 東京, p.110-111, 2004

11) 松永寿人：強迫性障害の症状特徴と治療。精神科臨床ニューアプローチ3, 神経症性障害とストレス関連障害(上島国利, 市橋秀夫ほか編)。メディカルレビュー社, 東京, p.80-87, 2005

12) 松永寿人：強迫性障害の生物学的側面。Bulletin of Depression and Anxiety Disorders, 3, 8-12, 2005

13) Matsunaga, H., Kiriike, N., Miyata, A., et al.: Personality disorders in patients with obsessive compulsive disorder in Japan. *Acta Psychiatr Scand*, 98; 128-134, 1998

14) Matsunaga, H., Kiriike, N., Iwasaki, Y., et al.: Obsessive-compulsive disorder patients with poor insight. *Compr Psychiatry*, 43; 150-157, 2002

15) 松永寿人, 切池信夫, 大矢健造ほか：強迫性障害(OCD)に関する9施設共同研究—半年間の総初診患者におけるOCD患者の割合, 及びその臨床像に関する検討—。精神医学, 46; 629-638, 2004

16) Matsunaga, H., Kiriike, N., Matsui, T., et al.: Gender differences of social and interpersonal features and personality disorders among Japanese patients with obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*, 41; 266-272, 2000

17) Matsunaga, H., Kiriike, N., Oya, K., et al.: Impulsive-Control disorders in Japanese adult patients with obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*, 46; 43-49, 2005

18) 興野健也, 松永寿人, 松井徳造ほか：OCDの発症年齢と臨床像の比較。特に早発例と後発例の特徴について。強迫性障害の研究5(OCD研究会編)。星和書店, 東京, p.143-148, 2004

19) Rauch, S.L., Whalen, P.J., Dougherty, D., et al.: Neurobiologic models of obsessive-compulsive disorder. *Obsessive-compulsive disorder: Theory and management*, 3rd ed (ed. by Jenike, M.A., Baer, L., et al.). PA: Mosby-Year book, Philadelphia, p.222-253, 1998

20) Rauch, S.L., Cora-Locatelli, G., Greenberg, B. D.: Pathogenesis of obsessive-compulsive disorder. *Textbook of anxiety disorders* (ed by. Stein, D.J., Hollander, E.). American Psychiatric Association, Washington, D.C., p.191-205, 2002

21) Stein, D.J.: Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*, 360; 397-405, 2002

22) Stein, D.J., Seedol, S., Shapira, N.A., et al.: Management of treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Current treatments of obsessive-compulsive disorder second* (ed. By Pato, M.T., Zohar, J.). American Psychiatric Publishing, Washington D.C., p.221-238, 2001