

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

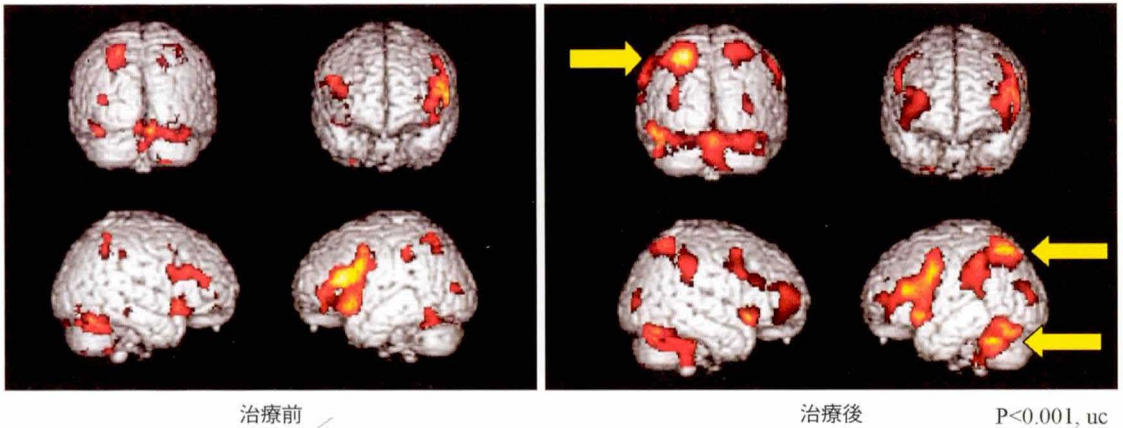


図1 治療前後の画像比較：Stroop 課題 (N=10)
治療後、前帯状回、頭頂葉、および小脳の活動が増強している (文献6) より改変引用)

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、症状に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⁾。

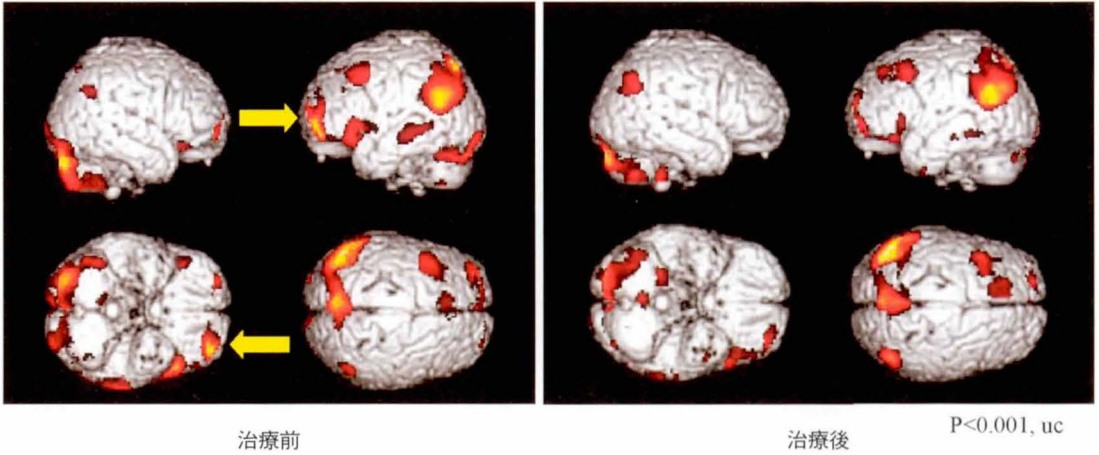


図2 治療前後の画像比較：症状誘発課題 (N=10)

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）

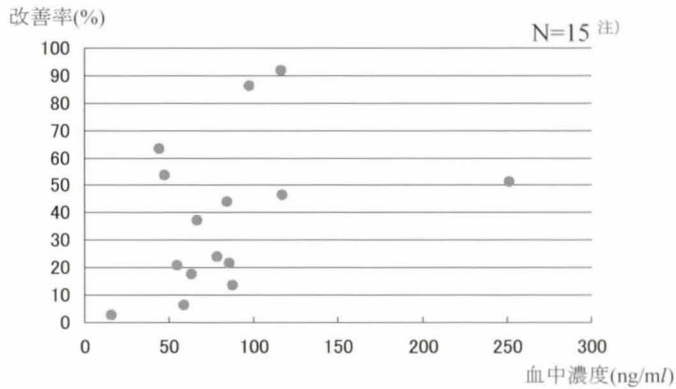


図3 YBOCS 改善率と FLV 血中濃度の散布図

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. *精神神経誌*, 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., Poepferl, 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