

第 102 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

OCSD (obsessive-compulsive spectrum disorders) の臨床的意義と SSRI

田 島 治 (杏林大学保健学部精神保健学研究室)

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) やクロミプラミンなどのセロトニン再取り込み阻害薬 (SRI) は強迫性障害 (OCD) だけでなく、強迫が病理の中核にある様々な強迫関連障害 (OCSD) に対しても有用なことが示唆され、セロトニン系と強迫や衝動性のコントロールとの関連が注目されている。SSRI は眼窩前頭皮質と腹側線条体領域の活動性亢進を正常化して効果を発揮する一方で、過剰な抑制により攻撃性や衝動性を惹起する可能性もある。SSRI は強力なセロトニン再取り込み阻害により種々の中枢作用を示し、好ましい臨床効果として強迫や条件付けされた恐怖・不安、抑うつを改善する一方で、不穏や多動などの行動賦活、前頭葉性の脱抑制症状、アカシジアに続発する激越・興奮、睡眠障害などの好ましくない効果を生じるリスクも有する。これらの好ましくない効果はまさに強迫や恐怖・不安などに対する SSRI の臨床効果の延長線上にあるとも考えられ、常に留意すべきであろう。

〈索引用語：OCSD (obsessive-compulsive spectrum disorders), SSRIs〉

はじめに

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) や比較的セロトニン再取り込み作用の強い三環系抗うつ薬であるクロミプラミンなどのセロトニン再取り込み阻害薬 (SRI) は強迫性障害 (OCD) だけでなく、強迫が病理の中核にある様々な強迫関連障害 (OCSD) に対しても有用なことが示唆され、セロトニン系と強迫や衝動性のコントロールとの関連が注目されている。

そこでセロトニン系と強迫-衝動性の調節との関連を SRI の OCSD に対する効果を基礎的及び臨床的な研究の両面から探り、強迫と衝動性の病理に対する薬物療法、特に SSRI の作用を明らかにしてみたい。

1. Dimensional なアプローチと OCSD

精神医学における診断には 2 つのモデルがある。すなわち DSM-IV に代表されるカテゴリー的な

診断、症候学的な診断と、症候群にまたがり、その基礎にある行動の障害を認識する次元的な診断の 2 つである。後者の次元的な診断からは連続したスペクトラム (スペクトル) の疾患概念が生じる。すでに精神医学の診断に各障害の中核症状と、前駆、残遺、非定型、サブクリニカルな症状の特性との連続性を考慮したスペクトラムモデルの導入の試みもなされ、評価尺度やアルゴリズムの作成なども計画されている (The Spectrum Collaborative Project, Giovanni Cassano, <http://www.spectrum-project.org/us/homepage.asp>)。これは様々な遺伝子多型を基礎にした実行記憶や感覚運動性のゲーティングなどの認知機能の個体差に環境ストレスが加わり、一連の臨床的な症候群が生じるという endophenotype の概念からすれば当然のことである⁹⁾。

DSM の将来も I 軸が遺伝子型 (疾患, 症状, 薬物反応性に関連する遺伝子), II 軸が神経生物

学的表現型（認知能力、情動調節、脳イメージングのプロフィール他）、III軸が行動表現型（疾患に関連した行動の表出で、その範囲と頻度を含む）、IV軸が環境面の修飾因子と結実因子（神経生物学的ないし行動表現型を変化させる環境要因）、V軸が治療のターゲットと反応となることが期待されており、こうした次元的なアプローチの方向に向かいつつある。

抜毛癖や病的買い物など衝動コントロールの障害や、衝動性的人格障害、身体表現性障害、解離性障害、摂食障害、統合失調症性の強迫、チック症、自閉症などの神経学的な障害など、現在様々な精神疾患が、症状や人口統計学的な特徴、経過、共存症、治療反応性、遺伝負因などの面からOCDとの類似性を有することが示されており、OCD関連障害と考えられおり、DSM-VでOCDを不安障害から外し、OCS Dとして独立したカテゴリーにするよう提案がなされている¹¹⁾。Hollander⁸⁾はOCS Dを反復行動とそれに伴う強迫観念の有無によって、身体醜形障害や神経性無食欲症、心気症などの身体へのとらわれに伴う障害と、トゥレット症候群や自閉症などの神経学的な障害、病的賭博や窃盗癖、抜毛癖などの衝動制御の障害3つに分類している。一方症状クラスターの面からみるとOCS Dは報酬欠如（抜毛癖、病的賭博、過剰性欲障害、トゥレット障害）、衝動性（強迫的買い物、窃盗癖、摂食障害、自己損傷、間欠性爆発性障害）、身体へのとらわれ（身体醜形障害、心気症）の3つに分けられる。

衝動性と強迫性は一つの連続したスペクトラムの対極にあると考えることができる。衝動性は侵害の矮小化と過小評価、快楽追求、報酬に敏感に反応、罰に無感覚、行動が早過ぎることが特徴であるのに対して、強迫性は侵害の回避と過大評価、快楽の回避、報酬に無感覚で罰に敏感に反応すること、行動が遅すぎることが特徴である。衝動性はリスク追求、セロトニンレベルの低下、前頭葉活性の低下が関与しているのに対して、強迫性はリスク回避、セロトニン感受性の亢進、前頭葉過活性が関与している。強迫性の強さは強迫性障害、

身体醜形障害、神経性無食欲症、離人性障害、心気症の順になるのに対して、衝動性の強さは反社会性人格障害、境界性人格障害、性的強迫、自傷行為、病的賭博、窃盗癖、強迫的買い物、むちゃ食い、抜毛癖、トゥレット障害の順に位置付けられることが示唆されている⁸⁾。

2. OCS Dに対するSRIの効果

OCS Dに対するSSRIの有効性を示したエビデンスはまだ少ない。抜毛癖に対しては少数例の試験ではあるが、2つの二重盲検プラセボ比較対照試験が実施されている。フルオキセチンは毛を抜きたい欲求、毛を抜く回数、毛を抜く日数ともプラセボと差がなかったのに対して¹⁴⁾、Ninan¹⁰⁾はプラセボに比べクロミプラミンと認知行動療法のいずれもが有意に効果が優れていたことを報告している。強迫的買い物に対してフルボキサミンがプラセボと差がなかったことが2つの研究で報告されている^{2,9)}。一方境界性人格障害に対しフルボキサミンが気分変動は有意に改善したが、衝動性と攻撃性にはプラセボと差がなかったことが報告されている¹²⁾。Zanarini¹⁵⁾はオランザピンとフルオキセチン、その合剤を投与したところ不快気分、衝動性、攻撃性は全ての群で改善したが、フルオキセチン単独投与群よりもオランザピン及び合剤投与群の改善度が有意に高かったことを報告している。

OCDスペクトラム障害の候補としては現在トゥレット症候群や自閉症などの神経精神学的な障害、身体醜形障害や心気症などの身体表現性障害、抜毛癖や爪噛み、常同性運動障害やその他の自己損傷行動などの常同症状を示す障害、病的賭博や強迫的買い物、過剰性欲症状などの衝動制御の障害が考えられており、その神経生物学的な特徴として薬物反応性の違い（デシプラミンよりもクロミプラミンが有効）、大脳基底核の関与、遺伝的な関連、神経免疫学的な異常などが推定されている。犬の四肢舐め皮膚炎や猫の心因性脱毛、鳥の羽毛抜きなどもヒトのOCS Dの動物における類似行動とみなされている¹³⁾。

3. OCD から SSRI の作用を考える

OCD の病態を機能神経解剖学的にみると、皮質-線条体-視床-皮質回路の異常、特に眼窩前頭皮質と腹側線条体の活動性亢進が関与していることが推定されている。

セロトニン系と強迫との関連に関しては動物実験においてもサルの前頭前野のセロトニン枯渇で保続が出現することが最近報告されている⁵⁾。キヌサルを用いた連続弁別逆転パラダイムによる実験で、前頭前野のセロトニンを選択的に薬剤で枯渇させると、術前に獲得された弁別の保持や、術後の新たな弁別の獲得には変化が生じなかったが、術前の報酬刺激に対して保続反応を示すことが報告されている。この結果は行動の柔軟性の維持に前頭前野のセロトニンが重要な役割を果たしていることを示したもので、強迫性障害や統合失調症、薬物乱用に伴う認知障害を理解する上で重要な所見である。

SSRI の強迫性障害に対する効果発現は遅く、12 週から 6 ヶ月はみる必要があることが指摘されている⁶⁾。また種々 5-HT 作動薬、特に 5-HT_{1D} 受容体作動薬の投与で OCD 症状が悪化することから、各種セロトニン受容体の中でも 5-HT_{1D} 受容体が関与していることが推定されている¹⁶⁾。すなわち 5-HT_{1A} 及び 5-HT_{1B} 受容体のアゴニストである MK-212 や 5-HT_{1A} 受容体の部分アゴニストであるイプサピロンは強迫症状を悪化させないのに対して、5-HT_{1A} 及び 5-HT_{1D}、5-HT_{2C}、5-HT₃ の受容体に対してアゴニスト作用を有する m-CPP や、偏頭痛の治療薬で 5-HT_{1D} 受容体のアゴニストであるスマトリプタンが強迫症状を悪化させ、これらの受容体全てにアンタゴニスト作用を有するメテルゴリンが強迫症状を悪化させないことから、5-HT_{1D} 受容体の関与が推定されている。

現在 OCD に対する SRI の作用メカニズムとしては、SRI は主に眼窩前頭皮質と腹側線条体領域の活動性亢進を正常化して効果を発揮すると推定されているが、線条体ドパミン系に対する間接的な作用も関与している可能性がある。

4. SSRI が強迫性-衝動性のスペクトラムに及ぼす作用

強迫の対極にある衝動性あるいは衝動的な攻撃性にセロトニン系が関与している。攻撃や暴力などの攻撃性の亢進は、感情不安定性に脅威の認識が加わり、それによる強い感情と衝動性の亢進に伴って起こり、脳内セロトニンレベルの低下の関与が推定されている。5-HT_{1B} 受容体ノックアウトマウスでは衝動性が亢進することが報告されており³⁾、5-HT_{1A} 受容体と 5-HT_{1B} 受容体は衝動性を低下させるのに対して、5-HT₂ 受容体は衝動性を高めると考えられている。特にシナプス後部の 5-HT_{1B} 受容体は 5-HT_{1A} 受容体とともに動物の攻撃性を抑制していることが示されている¹¹⁾。Hollander⁸⁾ は強迫症状に対する SRI の効果発現が 12 週以上と遅いものに対して、衝動性の障害に対する SRI の反応は 1~12 週と早いものの、それ以降徐々に効果が低下することを指摘している。

最近小児・思春期のうつ病に対する SSRI の安全性、特に suicidality 惹起が問題となっているが、SSRI を小児・思春期に投与する場合、無関心や脱抑制、衝動性などの前頭葉症候群様の症状やアカシジアが出やすいばかりでなく、薬物代謝速度が速いため離脱症状が出やすいことが知られており注意が必要である。動物実験においても未熟なラットではデシプラミンとセルトラリンの慢性投与でシナプス後部受容体の脱感作が生じず、発達段階によりセロトニン系やノルアドレナリン系の機能には明らかな違いがあることが示唆される。プロラクチン反応の低下からセロトニン系の特に 5-HT_{1A} 受容体が自己受容体、ヘテロ受容体のいずれも十分に機能していないことが示唆されている⁴⁾。実際小児・思春期のうつ病性障害を対象とした二重盲検比較試験の結果をみても、SSRI 特にパロキセチンが著しく敵意や激越を惹起しやすいことが報告されている⁷⁾。

このように SSRI は眼窩前頭皮質と腹側線条体領域の活動性亢進を正常化して効果を発揮する一方で、過剰な抑制により攻撃性や衝動性を惹起す

る可能性もあることに十分注意すべきであろう。

おわりに

SSRIは強力なセロトニン再取り込み阻害により種々の中枢作用を示し、好ましい臨床効果として強迫や条件付けされた恐怖・不安、抑うつを改善する一方で、不穏や多動などの行動賦活、前頭葉性の脱抑制症状、アカシジアに続発する激越・興奮、睡眠障害などの好ましくない効果を生じるリスクも有する。これらの好ましくない効果はまさに強迫や恐怖・不安などに対するSSRIの臨床効果の延長線上にあるとも考えられ、常に留意すべきであろう。

文 献

- 1) Bartz, J.A., Hollander, E.: Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30 (3); 338-352, 2006
- 2) Black, D.W., Gabel, J., Hansen, J., et al.: A double-blind comparison of fluvoxamine versus placebo in the treatment of compulsive buying disorder. *Ann Clin Psychiatry*, 12 (4); 205-211, 2000
- 3) Brunner, D., Hen, R.: Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice. *Ann N Y Acad Sci*, 836; 881-105, 1997
- 4) Carrey, N.J., Dursun, S., Clements, R., et al.: Noradrenergic and serotonergic neuroendocrine responses in prepubertal, peripubertal, and postpubertal rats pretreated with desipramine and sertraline. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41 (8); 999-1006, 2002
- 5) Clarke, H.F., Dalley, J.W., Crofts, H.S., et al.: Cognitive inflexibility after prefrontal serotonin depletion. *Science*, 304 (5672); 878-880, 2004
- 6) Gottesman, I.I., Gould, T.D.: The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160 (4); 636-645, 2003
- 7) Hammad, T.A., Laughren, T., Racoosin, J.: Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*, 63 (3); 332-339, 2006
- 8) Hollander, E., Wong, C.M.: Body dysmorphic disorder, pathological gambling, and sexual compulsions. *J Clin Psychiatry*, 56 (Suppl 4); 7-12, 1995
- 9) Ninan, P.T., McElroy, S.L., Kane, C.P., et al.: Placebo-controlled study of fluvoxamine in the treatment of patients with compulsive buying. *J Clin Psychopharmacol*, 20 (3); 362-366, 2000
- 10) Ninan, P.T., Rothbaum, B.O., Marsteller, F.A., et al.: A placebo-controlled trial of cognitive-behavioral therapy and clomipramine in trichotillomania. *J Clin Psychiatry*, 61 (1); 47-50, 2000
- 11) Olivier, B.: Serotonin and aggression. *Ann N Y Acad Sci*, 1036; 382-392, 2004
- 12) Rinne, T., van den Brink, W., Wouters, L., et al.: SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 159 (12); 2048-2054, 2002
- 13) Stein, D.J.: Advances in the neurobiology of obsessive-compulsive disorder. Implications for conceptualizing putative obsessive-compulsive and spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am*, 23 (3); 545-562, 2000
- 14) Streichenwein, S.M., Thornby, J.I.: A long-term, double-blind, placebo-controlled crossover trial of the efficacy of fluoxetine for trichotillomania. *Am J Psychiatry*, 152 (8); 1192-1196, 1995
- 15) Zanarini, M.C., Frankenburg, F.R., Parachini, E.A.: A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry*, 65 (7); 903-907, 2004
- 16) Zohar, J., Kennedy, J.L., Hollander, E., et al.: Serotonin-1D hypothesis of obsessive-compulsive disorder: an update. *J Clin Psychiatry*, 65 (Suppl 14); 18-21, 2004