

## 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) 関連障害の脳内セロトニン神経機構 ——強迫性障害および摂食障害について——

蜂 須 貢 (明治製菓株式会社薬品名古屋支店学術部)

強迫性障害 (OCD) 関連障害は強迫性障害を中心として身体醜形障害や摂食障害など (身体感覚や外見への囚われ [こだわり]), トレット障害や自閉症など (神経生理学的障害) および性衝動, 病的賭博や自傷行為 (衝動コントロール障害) など多岐にわたっている。これらに対し, いずれも選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) が反応することから脳内セロトニン (5-HT) 系の異常が関係していると考えられている。

強迫性障害 (OCD) は大脳皮質前頭前野-線条体-淡蒼球-視床-大脳皮質回路の過剰な活動がその原因であると考えられている。SSRI の一つであるフルボキサミンが OCD の改善とともに眼窩前頭皮質や線条体における亢進した血流 (神経活動亢進) を低下させることや, パロキセチン (SSRI) の慢性投与が小児 OCD の増大した視床の容積を低下させることなどが報告されている。この様に OCD に対して SSRI が有効であることから, 5-HT 神経機能の低下が想定されるが, うつ病とは異なり, 5-HT 代謝物である 5-ハイドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) やノルアドレナリン代謝物であるホモバニリン酸には有意な変化がないことが報告されている。一方, m-chlorophenylpiperazine (m-CPP: 主に 5-HT<sub>2c</sub> 受容体に作用する) を OCD 患者に投与すると強迫症状が一過性に悪化され, また 5-HT 神経自己受容体の 5-HT<sub>1D</sub> 作動薬であるスマトリプタンの慢性投与により強迫症状が軽減したことから, 5-HT 神経機能亢進または 5-HT 受容体感受性亢進が想定されている。

摂食障害 (ED) には神経性無食欲症 (AN) と神経性大食症 (BN) があり, AN は SSRI に反応しにくいと言われており, 栄養失調により脳脊髄液中のセロトニン代謝物である 5-HIAA 濃度が低くセロトニン神経の活動低下が認められている。脳画像研究から AN では 5-HT<sub>2A</sub> 受容体結合の減少, BN では 5-HT<sub>1A</sub> 受容体結合の亢進が認められている。

OCD も ED も 5-HT 神経の活動や 5-HT 受容体結合能の異常が認められており, 更に細胞内セカンドメッセンジャーや 5-HT トランスポータ活性などセロトニン系が複雑に相互に関与し, それぞれの症状を発現していると考えられる。

<索引用語：強迫性障害, 摂食障害, SSRI, セロトニン神経, セロトニン受容体>

<Keywords: obsessive-compulsive disorder, eating disorder, selective serotonin reuptake inhibitor, serotonergic neuron, serotonergic receptor>

### はじめに

強迫性障害 (OCD) 関連障害は強迫性障害を中心として身体醜形障害や摂食障害など (身体感覚や外見への囚われ [こだわり]), トレット障害や自閉症など (神経生理学的障害) および性衝動, 病的賭博や自傷行為 (衝動コントロール障

害) など多岐にわたっている。

強迫性障害 (OCD) は自分では不必要, 不合理とわかっていながら, その行動を行わないと不安に駆られるため, 心の中で抵抗しながらある観念 (obsession) や行為 (compulsion) を止めることができない障害である。また, 摂食障害は食

物やカロリーへの強い囚われや痩せるために徹底的に運動に励むなど強迫的な中核症状を認めることから、摂食障害と強迫性障害の関連について注目されてきた。強迫性障害と摂食障害は併存率が高いことで知られており、その併存率は神経性無食欲症 (AN) で6~69%, 神経性大食症 (BN) で4~43%と報告されている<sup>17)</sup>。これらに対し、いずれも SSRI が反応することから脳内セロトニン (5-HT) 神経系の異常が関係していると考えられている。本稿では強迫性障害と摂食障害における脳内5-HT神経系の異常について言及し、SSRIによる効果について考察する。

### 強迫性障害

#### 1. 強迫性障害における脳活動と SSRI による改善

OCDでは前頭葉 (前頭眼窩面, 前帯状回) とその皮質下構造 (尾状核や視床) の過剰な活動が PET や fMRI で認められており, Saxena<sup>24)</sup> は以下のようにこれを説明している。眼窩前頭皮質が興奮性神経を腹内側尾状核と背中側視床の両方へ送り, 双方を活性化する。腹内側尾状核は淡蒼球内節や黒質に抑制をかけているので, 腹内側尾状核の過剰活動により抑制が強まってしまい, 背中側視床の抑制がきかなくなってしまう。背中側視床は眼窩前頭皮質に興奮性の神経を送っており, 結果的には眼窩前頭皮質と背中側視床とが玉突きの関係となり, 相互に興奮を促進していることになる。OCDの治療では paroxetine の場合, 尾状核, 被殻, 視床の血流を減少させ, clomipramine や行動療法の場合, 右尾状核の血流を減少させることから, これら脳部位の活動低下が認められている。また, 300 mg/日の fluvoxamine は増大した左前線条体の血流を低下させると報告されている<sup>14)</sup>。鍋山 (Nabeyama) らは fluvoxamine (200 mg/日迄) と認知行動療法で OCD が回復した患者は症状誘発課題 (不潔や確認に関する語を想起) で眼窩前頭や帯状回の活動を減弱することを認めている。上記試験ではいずれの場合も強迫症状の改善も並行している。また,

興味深いことに小児強迫性患者10例に paroxetine 40~60 mg/日を12週間投与すると, 増大した視床の容積が正常化する<sup>11)</sup> ことや小児強迫性障害患者11例で paroxetine を平均 38±16 mg/日×16±3.8週間投与すると, 増大した左扁桃体の容積を改善することを認めている<sup>27)</sup>。このことから SSRI の長期投与はこれらの過剰活動している脳部位に対し抑制的に働いているものと考えられる。

#### 2. 強迫性障害患者の脳内セロトニン神経活動

一般にうつ病では脳内のセロトニン神経活動が低下しており脳脊髄液 (CSF) 中のセロトニン代謝物5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) 濃度が低下している<sup>20)</sup> ことが知られているが, 強迫性障害においては CSF 中の5-HIAA 濃度は低下していないか, あるいは増加している<sup>16)</sup> と報告されている。

#### 3. 強迫性障害患者の脳内セロトニン受容体活性

##### 1) m-clorophenylpiperazine (m-CPP) を用いた実験から (表1)

表1に示すように m-clorophenylpiperazine (m-CPP) によって OCD 患者の症状が悪化し, 5-HT<sub>2</sub>拮抗薬 metergoline で悪化した症状が改善することが認められている。健康人や OCD 症状が改善した患者では m-CPP を投与しても強迫性症状の出現が認められないことから, m-CPP が最も強く結合する 5-HT<sub>2c</sub> 受容体の感受性亢進が想定されている。しかし, m-CPP は選択的な 5-HT<sub>2c</sub> 受容体作動薬ではなく, 5-HT<sub>2c</sub> 部分作動作用, 5-HT<sub>2A, B</sub>拮抗作用, 5-HT<sub>1D</sub> 作動作用および 5-HT<sub>3</sub> 作動作用を持つ。それ故, どの受容体に結合して OCD の症状を悪化しているかという解釈は著者によって異なる。また, OCD 患者でも m-CPP により症状が悪化しないという報告も認められる (表1)。

##### 2) 5-HT<sub>1D</sub> 作動薬を用いた実験から (表2)

5-HT<sub>1D</sub> 作動作用を持つ sumatriptan の慢性投

表1 OCD 患者における m-CPP (5-HT<sub>2c</sub>作動薬) チャレンジの影響

報 告	対 象	結 果
Zohar, J. ら(1987)	OCD 患者 20 例と健常者 20 例を比較	m-CPP 投与により OCD 症状が一過性に悪化。健常者は悪化しない
Murphy, D.L. ら(1989)	OCD 患者	m-CPP 投与により OCD 症状が悪化し、不安や抑うつ気分が出現。Clomipramine を 4 ヶ月間投与して OCD が回復した患者は m-CPP 投与による症状の悪化はない
Pigott, T.A. ら(1991)	OCD 患者 12 例	m-CPP 投与により OCD 症状が悪化し、不安が増大。5-HT <sub>2</sub> 拮抗薬 metergoline で症状消失
Hollander, E. ら(1991)	OCD 患者 6 例	m-CPP 投与により OCD 症状が悪化。Fluoxetine 12 週間投与により m-CPP 投与の症状が抑制
Hollander, E. ら(1995)	OCD 患者 14 例 Xenon-183 で脳血流を測定	7 例は m-CPP 投与により OCD 症状が悪化、同時に大脳皮質の血流が増大。m-CPP 投与により症状が悪化しない 7 例は大脳皮質血流も増えない

表2 OCD 患者に対する 5-HT<sub>1D</sub>作動薬チャレンジの影響

報 告	対 象	結 果
Ho Pian, K.L. ら(1988)	OCD 患者 15 例	Sumatriptan 100 mg/日投与により OCD 症状、気分や不安症状はプラセボと比べ変化しない。血漿 GH のみ上昇
Stern, L. ら(1988)	OCD 患者 3 例	Sumatriptan 100 mg/日投与 4 週で Y-BOCS 改善。HAM-D も改善。2 例で投与 2 日目より改善。1 例で投与 1 時間後に OCD 症状悪化するが、投与 1 日後には改善
Stein, D.J. ら(1999)	OCD 患者 14 例 Tc-99mHMPAO	Sumatriptan 100 mg/日投与により 4 例は OCD 症状が悪化し、前頭皮質の血流低下。4 例は若干 OCD 症状が悪化し、下前頭皮質の活動低下。Sumatriptan で悪化した患者は SSRI の反応が悪い
Boshuisen, M.L. ら (2000)	OCD 患者 16 例 Ho Pian, K.L. らと同じ プロトコール	Zolmitriptan 5 mg/日投与により OCD 症状、気分、不安症状にプラセボと比べ変化ない。血漿 GH のみ上昇。Zolmitriptan は BBB 通過
Koran, L.M. ら(2001)	OCD 患者 10 例	Sumatriptan 100 mg/日投与により 5 例は OCD 症状を有意に悪化 (17.6%)、他の 5 例は若干悪化 (5.2%)。5 日間の sumatriptan 先行投与は paroxetine の効果を促進しなかった。
Gross-Isseroff, R. ら (2004)	OCD 患者 10 例 健常者 5 例	m-CPP は cortisol, prolactin を上昇し、OCD 症状を悪化。Sumatriptan は OCD 症状のみ悪化

与により SSRI などの薬剤耐性の OCD において強迫性症状が軽減したことから, Stern ら<sup>26)</sup> は 5-HT<sub>1D</sub> 受容体の亢進を推測している。また, sumatriptan の急性投与で症状が悪化した患者の前頭葉の血流が低下したことを認め, 前頭葉の活動は代償性に亢進していると考えられている。しかし, sumatriptan の急性投与では OCD 症状が悪化しないという報告があり, これは sumatriptan の脳内移行が悪いためであると結論している。そこで, 脳内移行性の良い zolmitriptan を OCD 患者に使用したが, この場合も OCD 症状を悪化せず, 気分や不安症状などにも影響しなかったと報告されている。m-CPP も 5-HT<sub>1D</sub> 作用作用を持つので, Gross-Isseroff ら<sup>12)</sup> は OCD 患者を用い sumatriptan と m-CPP の同時比較を行った。その結果, m-CPP は cortisol や prolactine の遊離を増加するとともに OCD 症状を悪化し, sumatriptan は OCD 症状のみ悪化することから, 5-HT<sub>1D</sub> 作用作用が OCD 症状の悪化に関与し, 5-HT<sub>2C</sub> 作用作用が cortisol や prolactine の遊離に関与するとしている。

#### 4. OCD に対する SSRI の作用

OCD の治療においては, SSRI はうつ病の治療に対するよりも高用量を必要とし, 効果の発現までに長期間を要することは一般によく認められている。また, OCD ではうつ病の様に脳内セロトニン神経活動が低下している訳でもない。これらのことから OCD に対する SSRI の作用態度はうつ病に対するそれとは異なることが考えられる。動物実験においては m-CPP 投与による種々の反応 (hypolocomotion や hypophagia) が SSRI の慢性投与 (2~3 週間) により, 抑制されることが報告されている<sup>19)</sup>。また, 健常者でも m-CPP によるプロラクチンの遊離と体温上昇が SSRI である paroxetine 30 mg/日の 3 週間投与で抑制されることも認められている<sup>22)</sup>。更に 5-HT<sub>2</sub> 受容体を介するイノシトールリン酸の加水分解が sertraline の 28 日間投与で脱感作されるが

21 日間投与ではまだ完全には脱感作されないことも報告されており<sup>23)</sup>, SSRI は長期投与により 5-HT<sub>2C</sub> 受容体を脱感作させる可能性が動物実験や健常者で認められている。OCD 患者の場合かどうかということであるが, Hollander ら<sup>15)</sup> は m-CPP 投与により OCD 症状が悪化した患者に fluoxetine 12 週間投与後に再度 m-CPP をチャレンジした場合, OCD が完全に寛解した患者では OCD 症状は悪化せず, 寛解しない患者では OCD 症状が悪化することを認めている。

これらのことから, OCD に対する SSRI の作用機序は以下のように考えられる。最初に SSRI を投与することにより, セロトニントランスポータが阻害され, セロトニン神経のシナプス間隙と細胞体の周囲でセロトニンが増加する。増加したセロトニンはセロトニン神経の細胞体上にある 5-HT<sub>1A</sub> 自己受容体に結合し, セロトニン神経のシナプス終末からのセロトニン遊離が抑制される。これに対し 1~2 週間 SSRI の投与を継続すると 5-HT<sub>1A</sub> 自己受容体が脱感作され, セロトニン神経が自動的に活動するようになり神経終末からのセロトニン遊離が増えると考えられる<sup>25)</sup>。事実, fluvoxamine の単回投与では前頭皮質に比べ, セロトニン神経の細胞体がある縫線核でセロトニン量の増加が高く<sup>7)</sup>, 2 週間の反復投与により前頭皮質の方のセロトニン遊離が数倍に高まる<sup>6)</sup> ことが報告されている。ここまではうつ病の場合に想定されている SSRI の作用機序と同様である。更に SSRI を投与しセロトニン神経の活性化が継続することにより, シナプス後膜上にあるセロトニン受容体の 5-HT<sub>2C</sub> や 5-HT<sub>1D</sub> が脱感作される。この時 OCD により亢進している 5-HT<sub>2C</sub> (5-HT<sub>1D</sub>?) 受容体が脱感作され, トータルのセロトニン神経活動が正常に近づくことで OCD 症状を改善すると考えられる。

Zohar ら<sup>30)</sup> は眼窩前頭皮質における神経活動を観察し, SSRI である paroxetine の 3 週間投与で 5-HT<sub>1A</sub> 受容体は脱感作されるが 5-HT<sub>2C</sub> 受容体は 8 週間投与においても脱感作されないことや OCD と関係の深い眼窩前頭皮質での 5-HT

遊離は脱感作の場合と同様 SSRI の 3 週間投与では認められておらず 8 週間投与で認められ、うつ病と深く関わりのある視床下部や海馬では SSRI の 3 週間投与で既に 5-HT 遊離が増えていることから、眼窩前頭皮質にあるシナプス前膜状の 5-HT<sub>1D</sub> 受容体の脱感作が重要であるとしている。

### 5. 5-HT<sub>2c</sub> ノックアウトマウス

5-HT<sub>2c</sub> ノックアウトマウスは 1995 年に Tecott ら<sup>29)</sup> により作成され、過食により肥満し、てんかんにより死亡することが報告されており、これは 5-HT<sub>2c</sub> 受容体を介した抑制がなくなり、脱抑制した結果と考察している。この肥満がセロトニン遊離作用と再取り込み阻害作用を併せ持つ d-fenfluramine の投与により抑制されることより、5-HT<sub>2c</sub> 以外の受容体が食行動を抑制することが考えられている。この 5-HT<sub>2c</sub> ノックアウトマウスが強迫症状と考えられる粘土かじり行動、スクリーンかじり行動および head-dipping habituation などを行うことから、強迫性障害のモデルとして Chou-Green ら<sup>9)</sup> により報告されている。このノックアウトマウスに対し m-CPP や sumatriptan が上記の症状を悪化するか、また SSRI がこれらの症状を改善するか等興味深い実験が待たれる。

## 摂食障害

### 1. 摂食障害と脳内セロトニン神経機構

摂食障害には神経性無食欲症 (AN) と神経性大食症 (BN) があり、AN には食物の摂取を極度に制限する AN-R 型と時に過食しそれに嫌悪して嘔吐したり下剤を使う AN-BP 型がある。また、BN には大食のみで排出をしない BN-NP 型と大食し時に排出する BN-P 型がある。これらはどれも摂食障害と呼ばれるが、病態はかなり異なるように思われる。AN は体型へのこだわりであったり、大人への成長の拒否だったりし、BN は快楽を得るためだったり、生きることへの不安に対する逃避だったりする様に思われる。冒頭述べたとおり、これらは食への「こだわり」とい

うことを共通項としており、強迫性障害との併存率が高い。

SSRI の中では唯一 fluoxetine が BN に対して欧米で適応を持っている。この事から BN に対する SSRI の症例報告は多数認められている。BN に対する無作為二重盲検試験では 40 例の BN 患者に対し、fluoxetine を 7 週間投与した結果、食に対する気持ちや食行動に関してはプラセボと差はないが、有意な体重減少が認められたと報告されている<sup>10)</sup>。fluoxetine の BN に対する効果はセロトニンの再取り込み阻害作用だけでなく、fluoxetine の持つ 5-HT<sub>2c</sub> 作動作用も想定されている<sup>2)</sup>。また、fluvoxamine では BN 患者 72 例を用い 15 週間の投与後、再発予防効果を観察した。その結果、SIAB (神経性無食欲症、大食症構造化面接) 総スコアおよびそのサブスコアである「絶食」「嘔吐」「大食」を有意に減少し、BN の再発を有意に防止したと報告されている<sup>9)</sup>。一方、低体重、栄養失調の AN に対しては一般に SSRI は効果がないと言われているが、Kaye ら<sup>18)</sup> は AN 患者の体重が回復してから SSRI を投与すると効果があると報告している。

摂食障害患者の脳内セロトニン神経活動であるが、摂食障害の病期において、AN では 5-HT 代謝物である 5-HIAA の CSF 中の濃度が正常よりも低く、BN では正常とほぼ同等の値であり、AN でセロトニン神経活動の低下の可能性が報告されている<sup>3)</sup>。また、AN、BN から食行動が 1 年以上回復した患者では、CSF 中の 5-HIAA 濃度がいずれも正常よりも高値であった<sup>3)</sup>。更に、AN 患者では栄養失調の結果、5-HT 前駆体である tryptophan の血中濃度が低く、脳内の 5-HT 合成が低下していることが示唆されている<sup>3)</sup>。また、健常者でも 3 週間の低カロリーダイエットで tryptophan の血中濃度の低下が報告されており、食行動により脳内 5-HT 量が変化しやすいことが示唆されている<sup>1)</sup>。AN 患者では 5-HT 前駆体である tryptophan が欠乏していることや、栄養失調から回復した後に SSRI を投与すると反応するという事から、26 例の AN 患者にサプリメント

表3 摂食障害 (AN 患者, BN 患者) の脳活動

報 告	対 象	結 果
AN Naruto, T. ら (2000)	AN-BP 7 例, AN-R 7 例, 健常者 7 例 SPECT	AN-BP では食物をイメージした時の血流は右側下方, 上方, 前頭, 頭頂皮質で増加, AN-BP は食物摂取に関して高い不安を示した
Naruto, T. ら (2001)	AN-BP 7 例, AN-R 7 例, 健常者 7 例 SPECT	AN-R では前帯状束の血流低下, AN-BP は低下が少ない
Rastam, M. ら (2001)	REC-AN 21 例 SPECT	REC-AN で側頭, 頭頂, 後頭, 眼窩前頭皮質の血流低下
Takano, A. ら (2001)	AN 14 例, 健常者 8 例 SPECT	体重低下 AN: 中前頭皮質, 前帯状束の血流が低下し, 視床と扁桃体-海馬 complex の血流上昇. 皮質機能の低下により辺縁系の脱抑制
Lask, B. ら (2005)	早期発症 AN 24 例 SPECT	片側の側頭皮質の血流低下. 血流低下と視覚空間認知, 視覚記憶の低下および情報処理速度上昇
Kojima, S. ら (2005)	AN-R 12 例, 健常者 11 例 SPECT	治療前: 両側帯状束, 島皮質, 後頭皮質の血流低下. 治療後: 右頭頂皮質の血流が回復し, 大脳基底核と小脳の血流低下. 体重が回復しても帯状束の血流低下は回復しないので AN に対する特性と関係あるかもしれない
Matsumoto, R. ら (2006)	AN 8 例 SPECT	治療後: 楔前部, 前・後帯状束, 右背側・内側前頭皮質の血流が回復. 特に右背側前頭皮質と内受容覚醒が相関
BN Delvenne, V. ら (1997)	BN 11 例, 健常者 11 例 PET	壁皮質で glucose 利用低下. Glucose 利用低下と BMI, 不安スコア, HAM-D スコアとは相関しない
Uher, R. ら (2004)	BN 10 例, AN 16 例 健常者 19 例 fMRI	AN, BN とも食物刺激で左内側眼窩前頭皮質, 前帯状束が著名に活動
Frank, G.K. ら (2006)	Rec-BN 10 例 健常者 6 例 fMRI	Glucose 投与時右側帯状束と左楔 (後頭葉) の血流低下. 帯状束は報酬の予期と関係, BN では栄養に対する報酬の期待が低下

トとして tryptophan を 2.3 g/日 与え, fluoxetine (40~60 mg/日) を 6 ヶ月投与し, 効果を検討した. しかし, 期待に反し, tryptophan の付加投与は fluoxetine 単独に比べ体重増加および不安, 強迫症状スコアに有意差がないことが報告<sup>5)</sup>されている.

## 2. AN 患者, BN 患者の脳活動 (表 3)

摂食障害患者の脳活動に関しては多くの報告がある (表 3) が, 体重が低下している病期の AN 患者では一般に前頭皮質や帯状束の血流が低下している. Takano ら<sup>28)</sup> はこれらの大脳皮質の血流低下を観察するとともに視床や扁桃体 complex の血流上昇を認めており, 皮質機能の低下

から辺縁系への制御が弱まっていることを示唆している. 一方, 治療により, 低下した右頭頂皮質の血流が回復し, 相反的に大脳基底核と小脳の血流が低下することが報告されており, 同様に皮質が皮質下部位を制御していることを示唆している. また, 帯状束の血流低下は病期だけでなく, 1 年以上 AN から回復した後でも認められており, AN の特性 (なり易さ) と関係があると考えられる.

BN では頭頂皮質の活動低下が認められており, 食物刺激で, 左内側眼窩前頭皮質や帯状束が著明に活動することが報告されている. また, glucose を摂取すると右側帯状束の活動は低下する. この帯状束の血流低下は帯状束が報酬の予期と関

表4 摂食障害 (AN 患者, BN 患者) の 5-HT<sub>2A</sub> 受容体結合活性

報告	対象	結果
AN Bailer, U.F. ら (2004)	REC-AN	下膝状帯状束, 近位側頭皮質, 頭頂皮質の 5-HT <sub>2A</sub> 受容体結合低下 下膝状帯状束の 5-HT <sub>2A</sub> 受容体結合低下とやせ願望相関
Audenaert, K. ら (2003)	SPECT AN 15 例と健常者 11 例	左前頭皮質, 左右頭頂皮質および後頭皮質の 5-HT <sub>2A</sub> 受容体の結合低下
BN Okamoto, Y. ら (1995)	AN と BN 患者の血小板	5-HT 刺激による血小板内 Ca <sup>2+</sup> 動員が有意に増加 (5-HT <sub>2</sub> 受容体機能上昇)
Kaye, W.H. ら (2001)	REC-BN 女性 9 例, 健常女性 12 例	SSRI 治療反応後前頭皮質のみで 5-HT <sub>2A</sub> 受容体結合低下
Goethals, I. ら (2004)	SPECT BN 例と健常者 11 例	大脳皮質の 5-HT <sub>2A</sub> 受容体結合に差はない

表5 摂食障害 (AN 患者, BN 患者) の 5-HT<sub>1A</sub> 受容体結合活性

報告	対象	結果
AN Bailer, U.F. ら (2005)	REC-AN 13 例, REC-ANBN 12 例, 健常者 18 例 [ <sup>11</sup> C]WAY-100635 PET	REC-AN : 5-HT <sub>1A</sub> 受容体結合不変, Harm avoidance と 5-HT <sub>1A</sub> 受容体結合が正相関 REC-AN-BN : 帯状束, 近位側頭皮質, 外側・内側眼窩前頭皮質, 頭頂皮質, 前頭前野, 背側縫線核の 5-HT <sub>1A</sub> 受容体結合上昇
BN Henry, S. (2005) Kaye, W.H. ら (2005)	REC-BN [ <sup>11</sup> C]WAY-100635 PET	大脳皮質と縫線核で 5-HT <sub>1A</sub> 受容体結合上昇
Tiihonen, J. (2004)	III-BN [ <sup>11</sup> C]WAY-100635 PET	前頭皮質, 帯状束, 後頭皮質で 5-HT <sub>1A</sub> 受容体結合上昇

係することから, BN では栄養に対する報酬の期待が低下しているとしている。

### 3. AN 患者, BN 患者の脳内 5-HT 受容体活性 (表 4, 5)

一般に AN では 5-HT<sub>2A</sub> 受容体結合の低下が認められており (表 4), BN では 5-HT<sub>1A</sub> 受容体結合の亢進が認められている (表 5)。即ち, 病期の AN-R (体重が低く, 摂食を制限している) では左前頭皮質, 頭頂皮質, 後頭皮質の 5-HT<sub>2A</sub> 受容体結合が低下していることが認められており, AN から回復した (REC-AN : 1 年以上 AN がなく体重が回復している) 患者でも頭頂皮質, 下膝状帯状束, 近位側頭皮質 5-HT<sub>2A</sub> 受容体結合が依然として低下していることが示さ

れている。この様に頭頂皮質の 5-HT<sub>2A</sub> 受容体結合低下は病期および回復期の AN で認められており, AN へのなり易さ (体型への囚われや成長への拒否など) と関連しているかも知れない。また, REC-AN 患者で下膝状帯状束と 5-HT<sub>2A</sub> 受容体結合低下とやせ願望が相関していることも認められており, AN の特性との関連が示唆されている。5-HT 神経は縫線核より大脳皮質に投射しており, 皮質に存在している 5-HT<sub>2A</sub> 受容体はシナプス後膜に存在していると考えられる。また, 5-HT<sub>2A</sub> 受容体はセカンドメッセンジャーとしてイノシトールの代謝を介して, 皮質の神経細胞を興奮させると考えられている。AN 患者では前記大脳皮質の血流低下や glucose 利用の低下による活動低下が認められており, 5-HT<sub>2A</sub> 受容体

結合が低下している部位とほぼ一致することは興味深い。一方、BN 患者の 5-HT<sub>2A</sub> 受容体結合に関しては一致した報告がない (表 4)。

5-HT<sub>1A</sub> 受容体結合に関しては、REC-AN-R では 5-HT<sub>1A</sub> 受容体結合能が健常者と同等である。但し、この時 REC-AN-R の性格傾向として harm avoidance (危険回避) 特性と 5-HT<sub>1A</sub> 受容体結合亢進が相関している事が認められ、AN-R の患者では回復後も不安が強い傾向にある。一方、AN でもむちゃ食いと嘔吐を繰り返す (AN-BP) ことから回復した患者 (REC-AN-BP) では帯状束、側頭皮質、眼窩前頭皮質、頭頂皮質、前頭皮質および背側縫線核の 5-HT<sub>1A</sub> 受容体結合亢進が認められている。BN の病期では、前頭皮質、帯状束、後頭皮質において、回復期では、大脳皮質と縫線核で 5-HT<sub>1A</sub> 受容体結合亢進が観察されている。REC-AN-R では 5-HT<sub>1A</sub> 受容体結合の亢進が認められていないことから、5-HT<sub>1A</sub> 受容体はむちゃ食い嘔吐を繰り返すことと何らかの関連を有していると考えられる。5-HT<sub>1A</sub> 受容体は大脳皮質ではシナプス後膜上に存在し、縫線核では自己受容体として 5-HT 神経細胞体上に存在すると考えられている。この 5-HT<sub>1A</sub> 受容体結合の亢進は大脳皮質でも縫線核でも同じ程度に亢進されており、シナプス前膜、後膜に差がないと報告されている<sup>4)</sup>。5-HT<sub>1A</sub> 受容体はセカンドメッセンジャーとして cAMP の生成を介して神経細胞を抑制しているため、BN で 5-HT<sub>1A</sub> 受容体結合が亢進する結果、大脳皮質の活動が抑制されると考えると、BN における大脳皮質血流低下が説明できる。縫線核の 5-HT 細胞上にある 5-HT<sub>1A</sub> 受容体も自己受容体として自身の 5-HT 神経活動を抑制するが、前頭皮質のシナプス後膜にある 5-HT<sub>1A</sub> 受容体も活性化することによりフィードバックループを經由して、縫線核を抑制することが報告されている<sup>13)</sup>。

以上のように摂食障害患者の 5-HT 受容体結合能に関しては、AN-R では 5-HT<sub>2A</sub> 受容体結合が低下しており、BN-P では 5-HT<sub>1A</sub> 受容体結合が亢進しているという事が、脳機能画像研究

によりわかってきた。これら受容体は同じ神経細胞上に存在すると考えられているので、5-HT<sub>2A</sub> 受容体は興奮的に、5-HT<sub>1A</sub> 受容体は抑制的に働き、これら受容体活性のバランスが摂食障害の症状発現に関与している様に感じられる。更に他の 5-HT 受容体や神経伝達物質の関与は否定できない。

一般に摂食障害患者は不安レベルが高く強迫的であるが、これらは摂食障害発現以前より出現している。また、前帯状束は不安や恐怖の中核と考えられている扁桃体の反応に対し抑制的に制御しており、AN-R 患者の病期または回復期の帯状束機能の低下や 5-HT<sub>2A</sub> 受容体結合能の低下は扁桃体機能の制御の障害が示唆される。特に Takano ら<sup>28)</sup> が認めている“中前頭皮質と前帯状回の血流が低下する一方、視床と扁桃体-海馬 complex の血流が増加している”という事実は上記の制御障害を物語っていると思われる。また、5-HT<sub>1A</sub> 受容体や 5-HT<sub>2A</sub> 受容体はうつ病やパニック障害などの関与も知られており、摂食障害はこれら疾患としばしば併存することから、うつ病やパニック障害などの不安障害の結果であることも否定できない。

#### おわりに

強迫性障害や神経性大食症ではうつ病の様なセロトニン (5-HT) 神経活動低下は認められていない。神経性無食欲症の 5-HT 神経活動の低下は本質的なものではなく、栄養失調による 5-HT 前駆物質である tryptophan 摂取の減少がその原因と考えられ、体重が回復すると 5-HT 神経活動は健常人よりも亢進している事が認められている。強迫性障害は大脳皮質-基底核ループの異常活動がその原因と考えられているが、5-HT 受容体 (5-HT<sub>2C</sub> または 5-HT<sub>1D</sub>) 活性の亢進も認められている。神経性大食症では 5-HT<sub>1A</sub> 受容体活性が亢進しており、神経性無食欲症では 5-HT<sub>2A</sub> 受容体活性の低下が認められ、摂食障害はこれら受容体のバランスが症状の発現に関与しているように思われる。これらの疾患に対し、



SSRI は 5-HT 神経系の活性化と種々の 5-HT 受容体の脱感作を介して効果を発現していると考えられるが、その作用は複雑である。

### 文 献

- 1) Anderson, I.M., Parry-Billings, M., Newsholme, E.A., et al.: Dieting reduces plasma tryptophan and alters brain 5-HT function in women. *Psychol Med*, 20; 785-791, 1990
- 2) Arnold, L.M., McElroy, S.L., Hudson, J.I., et al.: A placebo-controlled, randomized trial of fluoxetine hydrochloride in the treatment of binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry*, 63; 1028-1033, 2002
- 3) Askenazy, F., Candito, M., Caci, H., et al.: Whole blood serotonin content, tryptophan concentrations, and impulsivity in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*, 43; 188-195, 1998
- 4) Bailer, U.F., Frank, G.K., Henry, S.E., et al.: Altered brain serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [carbonyl <sup>11</sup>C]WAY-100635. *Arch Gen Psychiatry*, 62; 1032-1041, 2005
- 5) Barbarich, N.C., McConaha, C.W., Halmi, K.A., et al.: Use of nutritional supplements to increase the efficacy of fluoxetine in the treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*, 35; 10-15, 2004
- 6) Bel, N., Artigas, F.: Chronic treatment with fluvoxamine increases extracellular serotonin in frontal cortex but not on raphe nuclei. *Synapse*, 15; 243-245, 1993
- 7) Bel, N., Artigas, F.: Fluvoxamine preferentially increases extracellular 5-hydroxytryptamine in the raphe nuclei: an in vivo microdialysis study. *Eur J Pharmacol*, 229; 101-103, 1992
- 8) Chou-Green, J.M., Holscher, T.D., Dallman, M. F., et al.: Compulsive behavior in the 5-HT<sub>2C</sub> receptor knockout mouse. *Physiol Behav*, 78; 641-649, 2003
- 9) Fichter, M.M., Kruger, R., Rief, W., et al.: Fluvoxamine in prevention of relapse in bulimia nervosa: effects on eating-specific psychopathology. *J Clin Psycho-pharmacol*, 16; 9-18, 1996
- 10) Fichter, M.M., Leible K., Reif, W., et al.:

bulimic inpatients undergoing intensive psychotherapy. *Pharmacopsychiatry*, 24; 1-7, 1991

11) Gilbert, A.R., Moore, G.T., Keshavan, M.S., et al.: Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arch Gen Psychiatry*, 57; 449-456, 2000

12) Gross-Isserff, R., Cohen, R., Sasson, Y., et al.: Serotonergic dissection of obsessive compulsive symptoms: a challenge study with m-chlorophenylpiperazine and sumatriptan. *Neuropsychobiology*, 50; 200-205, 2004

13) Hajos, M., Gartside, S.E., Varga, V., et al.: In vivo inhibition of neuronal activity in the rat ventromedial prefrontal cortex by midbrain-raphe nuclei role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Neuropharmacology*, 45; 72-81, 2003

14) Hendler, T., Goshen, E., Tadmor, R., et al.: Evidence for striatal modulation in the presence of fixed cortical injury in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Eur Neuropsychopharmacol*, 9; 371-376, 1999

15) Hollander, E., DeCaria, C., Gully, R., et al.: Effects of chronic fluoxetine treatment on behavioral and neuroendocrine responses to meta-chlorophenylpiperazine in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 36; 1-17, 1991

16) Insel, T.R., Murphy, D.L.: The psychopharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder: a review. *J Clin Psychopharmacol*, 1; 304-311, 1981

17) Kaye, W.H.: Anorexia and bulimia nervosa, obsessional behavior and serotonin in eating disorders. *Baillier's Clinical Psychiatry, Int Practice Res*, 3; 319-337, Ed. by Jimerson, D., Kaye, W.H., 1997

18) Kaye, W.H.: Anorexia nervosa, obsessional behavior, and serotonin. *Psychopharmacol Bull*, 33; 335-344, 1997

19) Kennedy, A.J., Gibson, E.L., O'Connell, M.T., et al.: Effects of housing, restraint and chronic treatments with m-CPP and sertraline on behavioural responses to m-CPP. *Psychopharmacology (Berl)*, 113 (2); 262-268, 1993

20) Mann, J.J., Malone, K.M.: Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol Psychiatry*, 41; 162-171, 1997

- 21) Nabeyama, M., Nakao, T., Nakatani, E., et al. : A functional neuroimaging study on medication treatment of Obsessive-Compulsive Disorder in comparison to behavior therapy. *Ann Rep Mitsubishi Pharma Res Found*, 37 ; 20-27, 2005
- 22) Quedsted, D.J., Sargent, P.A., Cowen, P.J. : SSRI treatment decreases prolactin and hyperthermic responses to m-CPP. *Psychopharmacology (Berl)*, 133 ; 305-308, 1997
- 23) Sanders-Bush, E., Breeding, M., Knoth, K., et al. : Sertraline-induced desensitization of the serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor transmembrane signaling system. *Psychopharmacology (Berl)*, 99 ; 64-69, 1989
- 24) Saxena, S., Brody, A.L., Schwartz, J.M., et al. : Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Brit J Psychiatry*, 173 suppl, 35) ; 26-37, 1998
- 25) Stahl, S.M. : Pharmacology and molecular mechanism of action of the SSRI. *Essential Pharmacology*, 2<sup>nd</sup> ed (Ed. by Stahl, S.M.). Cambridge University Press, New York, p. 225-234, 2000
- 26) Stern, D.J., Zohar, J., Cohen, R., et al. : Treatment of severe, drug resistant obsessive compulsive disorder with the 5-HT<sub>1D</sub> agonist sumatriptan. *Eur Neuropsychopharmacology*, 8 ; 325-328, 1999
- 27) Szeszko, P.R., MacMillan, S., McMeniman, M., et al. : Amygdala volume reductions in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder treated with paroxetine: preliminary findings. *Neuropsychopharmacology*, 29 ; 826-832, 2004
- 28) Takano, A., Shiga, T., Kitagawa, N., et al. : Abnormal neural network in anorexia nervosa studied with I<sup>123</sup>-IMP SPECT. *Psychiatry Res*, 107 ; 45-50, 2001
- 29) Tecott, L.H., Sun, L.M., Akana, S.F., et al. : Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT<sub>2C</sub> serotonin receptors. *Nature*, 374 ; 542-546, 1995
- 30) Zohar, J., Kennedy, J.L., Hollander, E., et al. : Serotonin<sub>1D</sub> hypothesis of obsessive-compulsive disorder : an update. *J Clin Psychiatry*, 65 (Suppl 14) ; 18-21, 2004
-