

第 104 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

OCD の病態：神経化学的側面を中心に

住 谷 さ つ き (徳島大学医学部・歯学部附属病院 精神科神経科心身症科)

1. はじめに

近年、強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder: OCD) の病態について、精神薬理学、神経放射線学、分子遺伝学などさまざまな方向からのアプローチがなされている。今回は神経化学的側面を中心に OCD の病態について、これまでにわかってきたことと、これからの方向性について、われわれの研究内容を交えながら概説する。

2. OCD の薬理と薬物応答性の違い

OCD の薬物治療の歴史は比較的新しい。まず、1980 年代にセロトニン再取り込み阻害薬 (serotonine reuptake inhibitor: SRI) である clomipramine が OCD に有効であることが知られるようになった。その後、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonine reuptake inhibitor: SSRI) が次々と登場し、これらがどれも非常に効果的であることが証明されたので、OCD の精神薬理学的な病態機序としてセロトニン神経系の異常が注目された。さらに、1990 年代になると SSRI に抗精神病薬を付加して効果的な OCD の一群があることが報告されるようになり、2000 年代になると、SSRI による治療で十分な効果が見られない場合でも、リスペリドンやオランザピンのような非定型抗精神病薬を少量付加することで効果がみられることが二重盲検法で相次いで証明されるようになった^{2,4)}。現在では、OCD にはセロトニン神経系とドーパミン神経系の両方の代謝と関与する一群もあると考えられるようになっている。

セロトニン神経とドーパミン神経は中脳から基底核、辺縁系や大脳皮質にいくつかの大きな投射路を持っており、それぞれ相互関係をもって働いている。セロトニン神経は中脳の縫線核から、基底核、辺縁系、前頭葉皮質、視床下部に投射し、ドーパミン神経は中脳の腹側被蓋野から側座核および大脳皮質へ、黒質から線条体へ、さらに視床下部から下垂体へ投射している。OCD の病態に関してセロトニン系とドーパミン系がそれぞれ独立して別々の機序で異常を起しているのか、あるいはセロトニン系とドーパミン系のバランスや相互作用によるものなのか今のところその詳細はわかっていないが、OCD の治療にはセロトニンの再取り込み阻害作用のある薬物が効果的なこと、ドーパミンを遮断する薬物の付加が効果的な場合もあるということは確かなようである。

しかし、全ての OCD にこれらの薬物療法が効果的なわけではない。図 1 に 1993 年に提唱された OCD 治療のアルゴリズムを示すが、まず、第一選択で SRI を使用し、効果的でない場合は別の SRI に切り替えるか、もしくは他の薬物を併用するとされており、特にチックや妄想性の障害がある場合には抗精神病薬の付加が効果的とされていた。また、当時は抑うつを伴うときにはリチウムを、また、不安を伴う場合にはセロトニン 1A アゴニストを付加するという選択もあったが、その後の検証ではこれらははっきりとした有用性が証明されていない。また、海外では MAOI-A (monoamine oxydase inhibitor A) の使用や最終的には精神外科という手段も用いられている³⁾。

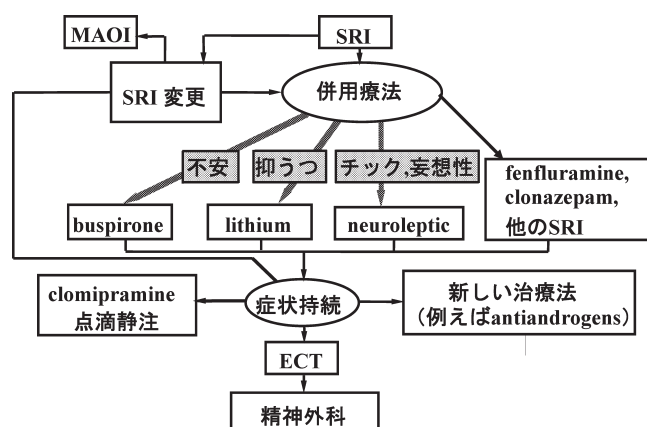


図1 15年前のOCD治療のアルゴリズム
(Goodmanら：J Clin Psychiatry, 1993より改変)

これまでの研究では40～60%のOCDはclomipramineやSSRIに反応が見られ、clomipramineやSSRIに反応が見られないOCDのうち、40～70%は、非定型抗精神病薬を付加して反応が見られると報告されている。SSRIに反応の良い症例の特徴としては、発症年齢が高い、罹病期間が短い、重症度が低い、女性、不合理性の洞察が良好、うつ病を合併しないなどの報告がある^{6,7)}。

3. OCDの臨床特徴と薬物応答性に関する調査

われわれは58人のOCDの患者を対象にその臨床特徴と薬物応答性の関連を調査した。薬物治療はSSRI単剤で開始し、fluvoxamineとparoxetineのどちらか一方を最大それぞれ300mg、60mgまで使用した。効果が見られない場合はもう一方のSSRIに切り替えを行うか、もしくは非定型抗精神病薬であるrisperidoneあるいはolanzapineの少量付加を行った。これらの薬物治療への応答性によってOCD患者を3群に分類した。まず、SSRI単剤による治療で、Y-BOCS (Yale-Brown obsessive-compulsive scale) で50%以上の改善が見られたものをA群とした。そしてSSRI単剤では満足な改善が認められない場合はSSRIに非定型抗精神病薬を付加して治療

を行い、治療前と比べてY-BOCSで35%以上の改善のみられたものをB群とした。さらに、これらの薬物治療に反応が見られないか、むしろ悪化した症例をC群としたところ、58人中、A群29人、B群16人、C群13人という結果となった。次にそれぞれの群について年齢、性別、発症年齢、罹病期間、強迫症状の内容、治療前の重症度、改善度、洞察の程度、抑うつ程度、合併症、巻き込みの有無、治療前後の社会適応といった臨床特徴を比較検討した。結果をまとめるとA群は併存症が少なく改善度は高く、B群は早期発症で洞察に乏しく、C群はSDS (Zung Self-rating Depression Scale) を用いた自己評価で抑うつが高かった。先行研究で発症年齢は予後に関係が深いという報告が多いので図に示したところ、A群とC群の発症年齢は幅広いのに対して、B群は10代から20代の思春期青年期に発症年齢が集中している傾向が見られた(図2)。また、B群にはチックを合併する症例が2例、統合失調症型人格障害の合併が2例含まれていた。先行研究では抗精神病薬の付加療法が有効な症例は慢性的チック、統合失調症型人格障害の合併に関係があるという報告もみられるが⁵⁾、これらの疾患を合併していなくても非定型抗精神病薬の付加が著効する場合も多くみられた。臨床特徴のみで薬物応

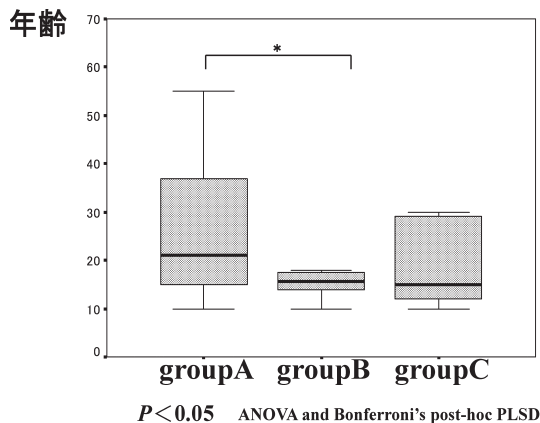


図2 薬物応答性と発症年齢

答性を予測することには限界があるが、薬物応答性の違う OCD には何らかの生物学的差異が関連していることが考えられた。

4. OCD の機能画像研究

OCD の画像研究が注目された理由は、ひとつには大脳基底核の障害を起こすと考えられている神経疾患や脳器質疾患の患者には、強迫症状が高率にみられるという事実が知られていたことと、もうひとつは、治療抵抗性の OCD に対して海外では定位脳手術や深部脳刺激が劇的な効果を挙げることが知られていたからである。これらの事実から OCD は脳の特定部位の何らかの異常が原因ではないかと推定され、画像研究が活発に行われるようになった。

脳画像研究には大きく分けて形態画像研究と機能画像研究がある。形態画像研究では OCD 患者の尾状核の体積に関する報告が散見されるが、結果はまちまちで統一見解は得られていない。現在多く報告されているのは脳内部の機能的状態を表現する PET (positron emission tomography), SPECT (single photon emission computed tomography), fMRI (functional magnetic resonance imaging), MRS (magnetic resonance spectroscopy) のような機能画像手法を用いた OCD 研究の成果である。これらの手法を用いる

と生体内でのリアルタイムの脳活動を観察することができ、症状や兆候に特徴的に関わる脳の部位を特定できる可能性を持つため、1990 年頃から機能画像は脳画像研究の中心的役割を果たすようになってきた。機能画像を用いて OCD の研究を行うデザインとしてはだいたい、①健常者との比較、②治療前後での比較、③症状誘発による変化を見る、④課題を与えた時の変化を見るというものに分かれる。

これまでの OCD の機能画像研究では、眼窩前頭皮質、前部帯状回、尾状核、視床などの機能異常が数多く指摘されている。まず健常者との比較研究では、PET で、眼窩前頭皮質や尾状核、帯状回の糖代謝の亢進や SPECT で内側前頭葉の血流増加と基底核での血流減少、MRS で線条体、視床、帯状回における神経細胞障害の指標といわれている NAA の低下が報告されている。治療前後における比較研究では、薬物療法でも行動療法でも症状が改善した OCD 患者では眼窩前頭皮質や尾状核における糖代謝の亢進が正常化したという報告がある¹⁾。強迫症状を引き起こす課題を与えたときの变化では、PET で眼窩前頭皮質、尾状核、帯状回の局所血流の増加が観察され、f-MRI では、前部帯状回、前頭葉、側頭葉、島、扁桃核、レンズ核、右尾状核など広汎な脳部位の賦活が観察されている。これらのことから、OCD は特定の部位の障害であるというよりも、お互いに神経線維で連絡されている脳内神経回路の異常によるのではないかということが考えられるようになった。前頭葉と皮質下には複雑な線維連絡があり、その中でも、眼窩前頭皮質-尾状核腹内側核-淡蒼球内節-視床を結ぶ回路は OCD 回路と呼ばれこの部位の過活動が OCD と深く関与しているといわれている (図 3)。この回路には実行機能やうつ病に関わりが深いといわれる背外側前頭前野-尾状核背外側核-淡蒼球外節-視床を結ぶ回路も関係しており、眼窩前頭皮質から淡蒼球内節を通り視床にいたる直接路は背外側前頭前野に始まる間接路の抑制を受けてお互いに均衡を保っていると考えられていて、この複雑な機構は、

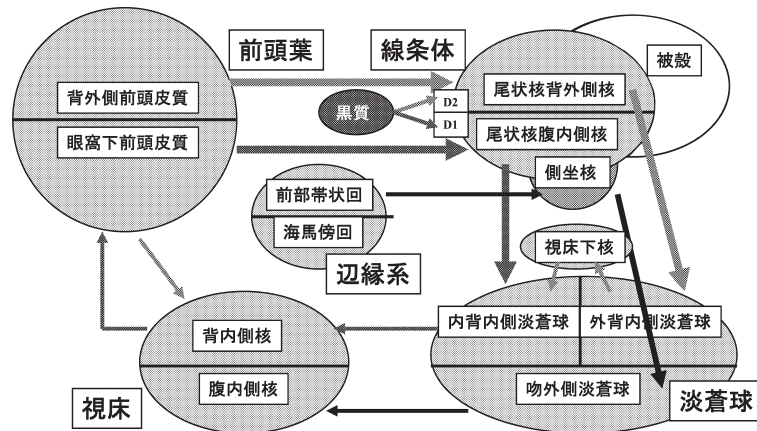


図3 機能画像研究から推定された前頭葉-皮質下回路の異常

間接大脳基底核コントロールシステムとも呼ばれる。直接路と間接路は視床から皮質に帰る連絡路に反対の効果を持っているが、OCDでは直接路に持続的抑制をもたらす間接路のネガティブフィードバックとしての機能が低下し、直接路が過活動状態となっているのではないかとする仮説がある⁹⁾。この回路の均衡には前部帯状回からの投射も影響を与えており、また黒質から線条体のドーパミン神経の投射や、中脳から腹側線条体、淡蒼球、視床へのセロトニン神経の投射も関連しており、セロトニン系やドーパミン系の異常がこの回路の不均衡と関与している可能性も推定されている。

5. OCDの薬物応答性に関連したMRS研究

MRSはMRIと同様の核磁気共鳴現象を用いて非侵襲的に生体内の化学物質を定量する手法であり、対象各種をプロトンとしたproton MRSでは、脳内の各部位の乳酸、NAA（N-アセチルアスパラギン酸）、Cho（コリン含有物質）、Cr（クレアチン/クレアチンリン酸）、Glx（グルタミン/グルタミン酸）、Ins（ミオイノシトール）などの代謝物の定量が可能となる。われわれは、薬物治療応答性の異なるOCD患者に何らかの違いがあるのではないかと考え、20例のOCD患者と26例の健常対照者を対象にproton MRSを用

いて脳内代謝物の定量を行った。20例のOCD患者は前述した臨床特徴の調査と同様に、SSRI単剤で反応の見られたA群（7例）、SSRIに非定型抗精神病薬を付加して反応の見られたB群（8例）、薬物治療に反応の見られなかったC群（5例）の3群に分類した。そして、神経細胞障害の指標といわれているNAA濃度の変化について比較検討した。測定部位は先行研究でOCDに関連が深いとされている前頭葉、尾状核を中心とする基底核、そして帯状回を選んだ。結果は、OCD患者全体では帯状回においてNAA濃度が健常対照群より有意に低値であったが、左基底核、左前頭葉においては有意な差が見られなかった。ところが、OCD患者を薬物応答性により分類して比較すると、SSRIに非定型抗精神病薬を付加して反応の見られた群でのみ帯状回のNAA濃度が健常対照群より有意に低値であり、SSRI単剤で反応の見られた群ではむしろ高い傾向にあることがわかった（図4）。つまり、OCD患者全体で見られていたNAAの低下は実はSSRIに非定型抗精神病薬を付加して反応の見られた群によるものであったと考えられた。また、基底核のNAA濃度はOCD患者全体では健常群と有意差がみられなかったが、薬剤応答性で分類すると、SSRIに非定型抗精神病薬を付加して反応の見られた群では、健常対象群に対して低く、SSRI単剤で反応の見

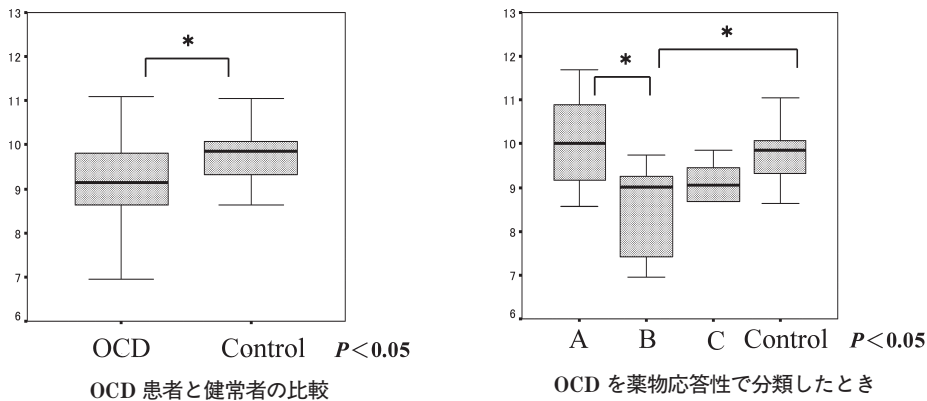


図4 前部帯状回における NAA の変化

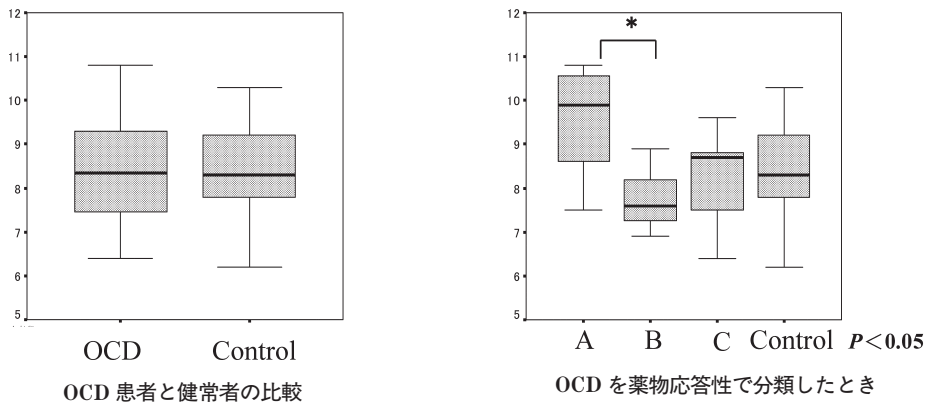


図5 左基底核における NAA の変化

られた群では反対に健常対象群に比べて高い傾向が見られることもわかった (図5)。このように、OCD 患者全体としては健常群と有意な差が見られない場合でも、OCD を亜型分類すると全く反対の結果が得られることがあり、この結果は OCD の多様性を示唆するのではないかと考えられた¹⁰⁾。

6. OCD の脳内アミノ酸神経伝達物質に関する MRS 研究

近年、高磁場強度を有する MR 装置が臨床機器として認可され、高い解像度をもって主に形態画像検査に有効利用されてきている。われわれの

施設でも平成 16 年度から 3 Tesla の高磁場 MR 装置が導入されたが、この装置を用いてプロトン MRS を撮像することにより、これまで検出が困難であったグルタミン酸、GABA などの脳内アミノ酸神経伝達物質の定量も可能となった。1.5 Tesla MR 装置による Proton MRS の先行研究では OCD 患者のグルタミン酸系の異常の報告がある^{8,11)}。現在われわれは、この方法を用いて OCD 患者の脳内アミノ酸濃度の定量を行い、健常者との比較検討を行っている。

7. OCD の分子遺伝学研究

家系研究や双生児研究から、OCD には何らか

の遺伝要因が関与することが推定されている。OCDの症状改善にセロトニン系とドーパミン系の薬物が関与するという知見を踏まえて、セロトニントランスポーター、セロトニン受容体、ドーパミントランスポーター、ドーパミン受容体、また、これらのモノアミンの分解酵素であるCOMTに関与する遺伝子などを標的としてOCDに関与する遺伝子を探索する研究が世界中で行われているが、今のところ一致した見解は得られていない。では、なぜOCDの遺伝子解析で統一見解が得られないのだろうか。その理由のひとつとしてOCDはもともと均一な疾患ではなく、遺伝的に異種性のある亜型に分類されることが考えられるのではないかと推定される。今後、薬剤応答性や症状、発症年齢といった臨床特徴に着目して焦点を絞った解析を行えばOCDの神経化学について新しい事実が見出されることが期待される。

8. おわりに

今後、精神薬理学、神経放射線学、分子遺伝学といった手法を用いて、OCDの神経化学に新しい知見が得られることが予測される。しかし、これまでOCDの神経化学に関する知見が必ずしも合致しない理由のひとつとして、OCDは一種の症候群であり、生物学的にメカニズムの異なるものをひとまとめにしているために一致した結果が出ないということも考えられる。これからは、OCDが多様な疾患であることを念頭に置き、その臨床特徴や生物学的特徴から亜型分類する手法が必要ではないだろうか。そうした研究によりOCD患者に対して個別的で効率的な治療や対応が可能になっていくことが期待される。

文 献

- 1) Baxter, L.R., Jr., Phelps, M. E., Mazziotta, J.C., et al.: 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, 1987
- 2) Denys, D., de Geus, F., van Megen, H.J., et al.:

A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*, 65; 1040-1048, 2004

- 3) Goodman, W.K., McDougle, C.J., Barr, L.C., et al.: Biological approaches to treatment-resistant obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 54; 12-26, 1993

- 4) McDougle, C.J., Epperson, C.N., Pelton, G.H., et al.: A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 57; 794- 801, 2000

- 5) McDougle, C.J., Goodman, W.K., Leckman, J. F., et al.: Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry*, 51; 302- 308, 1994

- 6) Pampaloni, I., Bruscoli, M., Pallati, S: Obsessive-compulsive disorder: Clinical responses predictors. *Clinical Neuropsychiatry*, 1; 52-58, 2004

- 7) Ravizza, L., Barzega, G., Bellino, S., et al.: Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 56; 368-373, 1995

- 8) Rosenberg, D.R., MacMaster, F.P., Keshavan, M.S., et al.: Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39 (9); 1096-1103, 2000

- 9) Saxena, S., Bota, R.G., Brody, A.L.: Brain-behavior relationship in obsessive-compulsive disorder. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* 6 (2); 82-101, 2001

- 10) Sumitani, S., Harada, M., Kubo, H., et al.: Proton magnetic resonance spectroscopy reveals an abnormality in the anterior cingulate of a subgroup of obsessive-compulsive disorder patients. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 154; 85-92, 2007

- 11) Whiteside, S.P., Port, J.D., Deacon, B.J., et al.: A magnetic resonance spectroscopy investigation of obsessive-compulsive disorder and anxiety. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 146 (2); 137-147, 2006