特集　OCD の病態仮説と治療理論

強迫性障害の薬物療法とセロトニン・ドパミン仮説

岡本　泰昌

1967 年に強力なセロトニン再取り込み阻害作用を有するクロミプラミンが強迫性障害（Obsessive-compulsive disorder；OCD）に有効であることが明らかになった．これに続き，選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）の OCD に対する有効性も相次いで確認され，OCD の神経化学的な病態仮説としてセロトニン神経系の異常が注目された．しかし，SSRI に対する反応率は約 50 %にとどまり，反応群も残遺症状を認めることから，様々な増強療法が提案され，特に抗精神病薬の付加の有効性が確認された．これらの結果から，OCD にセロトニン神経系だけでなくドパミン神経系の関与も想定されるようになった．他方，これまで脳画像研究の結果から OCD に関連した神経回路として，前頭皮質-基底核を結ぶ OCD ループの異常が指摘されている．薬物療法は，セロトニン神経やドパミン神経系を介して OCD ループの機能調節に関与し治療効果を発現しているものと考えられる．

＜**索引用語**：強迫性障害，薬物療法，線条体，セロトニン，セロトニン再取り込み阻害薬＞

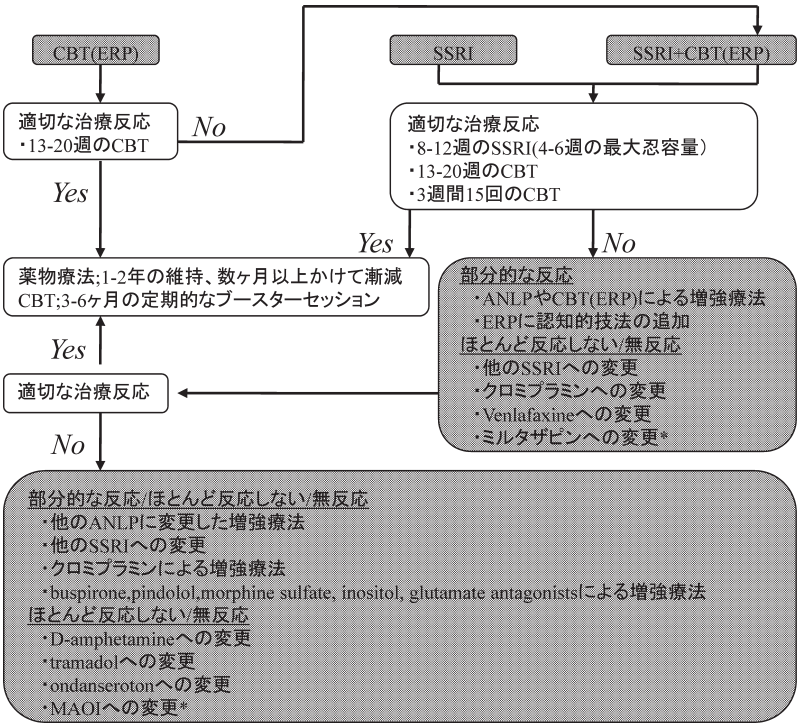
1．はじめに

強迫性障害（Obsessive-compulsive disorder；OCD）に対する薬物療法として，1967 年に，三環系抗うつ薬であるクロミプラミンの有効性が初めて確認された．その後，1990 年代に入り，クロミプラミンの薬理学的プロフィールの一つであるセロトニン（5HT）再取り込み阻害能に焦点が当てられ，フルボキサミン，セルトラリン，パロキセチンなどの選択的 5-HT 再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor；SSRI）の有効性も確立された[7]．これらの動向に触発されて，OCD の病態研究が 5HT 系を中心に大きく展開した．

一方，クロミプラミンや SSRI といった 5-HT 再取り込み阻害薬（serotonin reuptake inhibitor；SRI）だけで改善のみられる症例は 40～60 %とされる[25]．効果のみられない場合には他の薬物の併用を考えなければならないが，最も有効性が検証されているのは抗精神病薬の付加である．1990 年代から，SRI に抗精神病薬を付加して効果を認める OCD の一群があることが相次いで報告され，2000 年代になると，リスペリドン，オランザピン，クエチアピンのような非定型抗精神病薬の付加が，SRI 治療抵抗性 OCD に有効であることも報告された[2]．これらの知見から，OCD の病態に 5HT 神経系だけでなくドパミン（DA）神経系も関与していることが想定されるようになった．

他方，これまでの脳機能画像研究の結果から，OCD に関連した神経回路として，前頭皮質-基底核を結ぶ OCD ループの異常が指摘されている[21]．5HT 神経は中脳の縫線核から，基底核，辺縁系，前頭皮質などに投射し，DA 神経系は中脳腹側被蓋野から側坐核および前頭皮質へ，黒質から線条体などへ投射している[9]．薬物療法はこれらの神経系を介して OCD ループの機能調節に関与し治療効果を発現しているものと考えられるが，その詳細は明らかになっていない．

著者所属：広島大学大学院精神神経医科学



以上の治療で失敗した場合，Transcranial magnetic stimulation, Deep brain stimulation, abrative neurosurgery

図1　OCD の治療アルゴリズム（APA, OCD working group 2007）
* エビデンスの乏しい治療法（e. g. 一つもしくは数少ない少人数のトライアル，症例報告，コントロールされていない症例研究）

本稿では，SRI を中心とする薬物療法について，OCD に対する治療全体の中で位置づけを論じた上で，これまでの研究知見を概説し，薬物の効果と限界，課題点などについて明らかにする．さらに治療抵抗性 OCD に対する DA 拮抗薬である抗精神病薬を用いた治療戦略も紹介する．あわせて，OCD の神経生理学的な病態仮説である OCD ループと，神経化学的な病態仮説である 5HT・DA 仮説の統合的な理解の中で，薬物療法の作用機序について考察する．

2．アメリカ精神医学会の OCD 治療ガイドライン

2007 年のアメリカ精神医学会（APA）のガイドライン[15] によれば，急性期の第一選択の治療として，暴露反応妨害法を中心とした認知行動療法（CBT）と SSRI による薬物療法を並列にあげている．SSRI 治療に部分的な反応があった場合には，非定型抗精神病薬による増強療法か，CBT を試してなければ新たに行うことを推奨している．SSRI 治療に全く反応がなかった場合には，異なる SSRI への切り替え，クロミプラミンへの切り替え，非定型抗精神病薬の増強療法の選択を推奨している（図 1）．したがって OCD の治療において薬物療法を単独で行うよりも，CBT を初期治療の段階から位置づけている．本稿では，筆者に与えられたテーマである薬物療法について述べていくが，実際の治療にあたっては CBT と薬物療法を車の両輪として OCD 治療をすすめていく必要がある．

表 1　クロミプラミンと SSRIs の比較

研究（年）	薬物（症例数）	有効性	忍容性
Freeman, et al.（1994）	フルボキサミン（66）	同等	優位
Koran, et al.（1996）	フルボキサミン（79）	同等	同等
Milanfranchi, et al.（1997）	フルボキサミン（26）	同等	同等
Rouillon（1998）	フルボキサミン（217）	同等	優位
Mundo, et al.（2000）	フルボキサミン（133）	同等	優位
Zophar, et al.（1996）	パロキセチン（406）	同等	優位
Bisserbe, et al.（1997）	セルトラリン（168）	優位	優位
Pigott, et al.（1990）	Fluoxetine（11）	同等	優位
Lopez-Ibor, et al.（1996）	Fluoxetine（55）	同等	優位

3.　SRI は有効か？

海外では，クロミプラミンに加え，フルボキサミン，パロキセチン，セルトラリン，citalopram，fluoxetine などの SSRI が，OCD の治療に用いられている．しかしながら，わが国で現在，保険適用上，OCD への使用が認められている薬剤はフルボキサミンとパロキセチンのみである．

本邦で実施されたフルボキサミンの臨床試験によれば，1 日用量として 50〜150 mg が投与された 42 例の OCD について改善率は 45.2 %（19/42 例）であった[18]．一方，パロキセチンは初期用量を 20 mg/日，最高用量を 50 mg/日として投与を行い，改善率は 50.0 %（47/94 例）であり，プラセボの 23.7 %（22/93 例）に比して有意に優れていた[13]．しかしながら，これらの報告と同様に，諸外国の報告でも SRI に対する反応率は 40〜60 %にとどまり，反応群の多くも完全寛解には至らないとされる[25]．したがって，臨床的に意義のある改善や回復を目標とした場合，SRI を用いた薬物療法のみでは不十分なことが多い．SRI は OCD に特異的に効果のある薬物ではあるが，決して特効薬ではなく，実際の臨床場面では他の薬物を用いた増強療法や暴露反応妨害法を中心とした CBT が必要となってくる．

4.　SRI の中で優位性があるか？

SRI の中でどの薬剤が有効かについて，1990 年代にいくつかのメタアナリシス[4,24] が行われ，クロミプラミンが SSRI と比べて優位な効果があるとの結果が得られている．しかしながらこれらの初期のメタアナリシスは，選択した研究の対象患者や試験方法の問題も指摘されている[10]．その後，行われた SSRI とクロミプラミンの効果を直接比較した複数の試験において，フルボキサミンやパロキセチンに関して有効性は同等で，忍容性については優れていることが明らかにされている．セルトラリンについては，有効性，忍容性ともにクロミプラミンより優れている可能性が示唆されている（表 1）．最近，行われた SSRI 間の比較についてのメタアナリシス[23] によれば，SSRI 間で効果については同等であったが，副作用の出現のプロフィールに若干の違いがあることが報告されている．

5.　高用量の SRI は必要か？

OCD の治療において，SRI が効果を示すには，うつ病に用いるよりも高用量，長期間の服用が必要であるとされる．SSRI に関しては，複数の用量設定での効果を検証した研究が存在する．これらのほとんどの研究で投与量の増加に伴い改善度も上昇するという用量反応関係を示唆する所見は得られていない（表 2）．本邦で行われた治験結果からは，パロキセチン 40 mg 使用で効果が不十分な症例に対して 50 mg への増量により有意な改善効果が認められた[14]．これに対してフルボキサミンに関してはプラセボと比較して低用量群（50〜150 mg）と高用量群（100〜300 mg）ともに有意な治療効果を示したが，用量間に差は認め

表2　SRI は必要か？

研究（年）	薬物（症例数）	有効性
Thoren, et al.（1980）	クロミプラミン vs ノリトリプチリン（24）	優位
Ananth, et al.（1981）	クロミプラミン vs アミトリプチリン（20）	優位
Volavka, et al.（1985）	クロミプラミン vs イミプラミン（16）	優位
Lei（1986）	クロミプラミン vs イミプラミン（12）	優位
Cui（1986）	クロミプラミン vs doxepin（32）	優位
Zhao, et al.（1991）	クロミプラミン vs アミトリプチリン（39）	優位
Hoehn-Saric, et al.（2000）	セルトラリン vs desipramine（166）	優位
Albert, et al.（2002）	セルトラリン vs venlafaxine（73）	同等
Denys, et al.（2003）	パロキセチン vs venlafaxine（150）	同等
Denys, et al.（2004）	パロキセチン vs venlafaxine（43）	優位

なかった[19]．最近行われたメタアナリシス[3]によれば，低用量から中等用量の SSRI と比べて高用量の SSRI は効果が優れている一方で，副作用による脱落率も高いことが明らかになっている．但し，このメタアナリシスで便宜的に定義された高用量は，フルボキサミン 300〜350 mg やパロキセチン 60 mg，セルトラリン 200 mg であり，本邦での認可されている用量設定を越えており，本邦での通常使用される投与量は中等用量に含まれる．

高用量の SRI の必要性を支持する基礎研究として，El Mansari & Blier[8]は，齧歯類の脳スライス標本を用いて低用量の fluoxetine（5 mg/kg/day）ではなく，高用量の fluoxetine（10 mg/kg/day）慢性処置で，神経終末部の 5HT 自己受容体の脱感作および，5HT の遊離亢進がおこることを明らかにしている．

これらの研究結果をまとめると，OCD に高用量の SRI が必要であるという点については，臨床的なデータからは現時点では明確に結論づけることができないと考えられる．

6．長期間の SRI は必要か？

本邦で行われたフルボキサミンの 8 週間の試験において，プラセボと比較して 6 週目よりフルボキサミンの OCD に対する効果が有意となっていた[19]．またパロキセチンの 12 週間の試験において，プラセボと比較して 4 週目よりパロキセチンの OCD に対する効果を認めている[13]．また海外の OCD に対する SRI の報告においても同様の経時的な治療効果が得られている．これらの OCD における効果発現時期は，うつ病における SSRI 治療の効果発現時期[28]と比べて遅い．

El Mansari & Blier[8]は，パロキセチン（10 mg/kg/day）慢性処置を行った齧歯類の脳スライス標本を用いて，視床下部，眼窩前頭皮質の神経終末部の 5HT 自己受容体の機能および 5HT 遊離を検討した．その結果 3 週間の処置により，視床下部での自己受容体機能および 5HT 遊離の亢進を認めたが，眼窩前頭皮質においては 3 週間処置では認めず 8 週間の慢性処置でこれらの変化を認めたことを明らかにしている．

これらの臨床的および基礎的薬理学研究の結果から，うつ病の効果発現時期である 1〜3 週と比べて OCD での効果発現には時間がかかることが示唆される．

7．NRI ではなく SRI が必要か？

これまでクロミプラミンについては，選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬の desipramine とノルトリプチリン，5HT 再取り込み阻害作用の比較的弱いイミプラミンとアミトリプチリンなどとの比較検証が行われ，クロミプラミンの OCD に対する効果が証明されている．SSRI に関してはフルボキサミンと desipramine の比較が行われ，フルボキサミンの優れていることが示

表 3　高用量の SRI は OCD 治療に必要か？

研究（年）	薬物（症例数）	比較量	結　果
Greist（1995）	セルトラリン（325）	50，100，200	高＝低＜プラセボ，中；有意差なし
Nakajima（1996）	フルボキサミン（131）	150，300	高＝低＜プラセボ
Hollander（2003）	パロキセチン（348）	20，40，60	高＜低＝プラセボ 中＜プラセボ，中＝高，中＝低
Ushijima（1997）	セルトラリン（104）	100，200	高＝中＜プラセボ
Montgomery（1993）	Fluoxetine（214）	20，40，60	高＝中＝低＝プラセボ
Tollefson（1994）	Fluoxetine（355）	20，40，60	高＝中＝低＜プラセボ
Zitterl（1999）	Fluoxetine（53）	20，40，60	高＝中＜低＝プラセボ
Montgomery（2001）	Citalopram（401）	20，40，60	高＝中＝低＝プラセボ
Stein（2007）	Escitalopram（337）	10，20	中＜プラセボ 低＝プラセボ，低＝中

されている．近年，SNRI に分類される venlafaxine の OCD に対する有効性が示唆されている（表 3）．Venlafaxine は SSRI と同等の強い 5HT 再取り込み阻害作用を有しているため[17]，本邦で使用可能な SNRI であるミルナシプランに単純に般化することはできない．これらの結果から，クロミプラミンや SSRI と比較して，より弱い 5HT 再取り込み阻害作用しか有さない薬物は OCD に対する効果がないものと考えられている．

しかしながら，PET を用いて SRI の 5HT 再取り込み部位である 5HT トランスポーター（5HTT）の占有率を調査した報告によれば，80％の 5HTT の占有に必要な量は，クロミプラミンでは 10 mg[26]，パロキセチンでは 20 mg，セルトラリンでは 50 mg[16] であることがわかっている．さらに高用量の SSRI を使用した際にも 5HTT 占有率は 5％しか増加しないとしている[29]．すなわち，これらの研究結果は，5HT 再取り込み阻害作用は低用量でしかも早期に起こっていることを示唆しており，SRI に共通する 5HT 再取り込み阻害作用を超えた（あるいは介した）別の作用が OCD に対する治療機序として働いていることも想定される．今後，これらの作用機序の解明も必要と考えられる．

8．抗精神病薬による増強療法は有効か？

既に述べたように OCD に対して SRI 治療のみでは，臨床的に十分な改善効果をえることができない場合も多い．種々の薬物を用いた増強療法が試みられているが，比較的確立されているのは抗精神病薬による増強療法である．OCD に対する抗精神病薬を用いた増強療法のプラセボ比較試験が，いくつか行われている．これらの報告に関する Bloch, et al. のレビュー[2] によれば，リスペリドンはすべての試験で有効性が確認され，オランザピンやクエチアピンに関しては有効性を支持する報告と支持しない報告が混在する．また，特にチック障害を併存する症例や，少なくとも忍容性のある最高用量の SRI で 3 ヶ月以上治療された患者において高い反応性が認められることが示されている．その一方で，抗精神病薬の増強療法で臨床的に意味のある治療反応を示した症例は 1/3 であった．

9．大脳皮質-基底核回路

これまで述べてきたように，いくつかの疑義は存在するものの，OCD の病態に 5HT 系や DA 系などの神経伝達物質が関与することは確からしい．他方，OCD を対象とした脳機能画像研究からは，OCD と前頭眼窩皮質や基底核との関連をしめす知見が得られ，大脳皮質-基底核の異常（OCD ループ）が OCD の病態モデルとして提唱

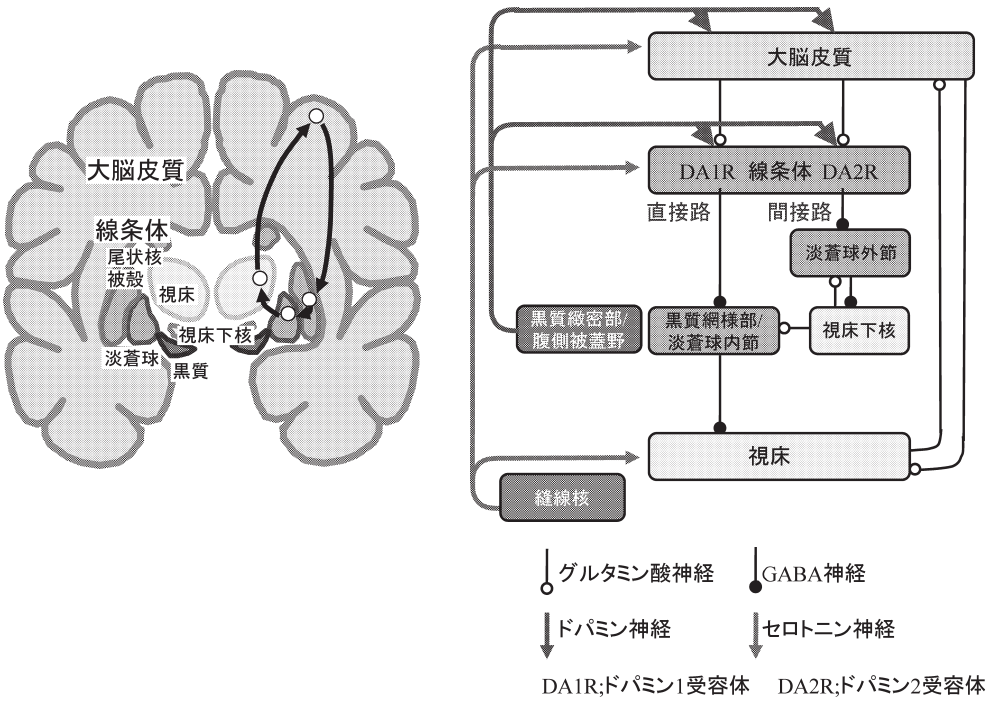


図 2　大脳皮質-基底核ループ―セロトニンとドパミンの役割―

されている[21]．

Alexander & Crutcher[1] によれば，大脳皮質からの情報は基底核の線条体に投射され，異なった皮質に由来する情報は，それぞれの基底核の異なった部位で処理された後に，出力核から視床を介してもとの大脳皮質領域に戻る．これらをあわせて大脳皮質-基底核ループとよぶ．大脳皮質-基底核ループには，運動系ループ，前頭前野系ループ，辺縁系ループ，眼球運動系ループの 4 種類が知られている．おのおのループは独立して並列的な情報処理をすると考えられている．さらに，これらの神経回路ループには直接路，間接路といった複数の経路が存在し，直接路は GABA 作動性の線条体ニューロンが出力核に単シナプス性に投射する経路で，間接路は線条体ニューロンが多シナプス性に淡蒼球外節の GABA 作動性ニューロンと視床下核のグルタミン作動性ニューロンを介して出力核に投射する経路である[20]（図 2）．

10．OCD のループ仮説とチャンキング仮説

OCD の病態モデルとして提唱される OCD ループ仮説では，大脳皮質-基底核ループの直接路と間接路の調節不均衡が生じる．すなわち腹側尾状核から黒質網様部へ投射する直接路の出力が亢進し，間接路の出力が減弱することにより，視床への抑制性制御が弱まる．その結果，視床が連続発火現象を起こし，過活性状態に陥り，視床と大脳皮質（眼窩前頭皮質）の相互の活性が促進すると考えられている[21]．

Graybiel[11] は，基底核は，大脳皮質やその他の脳領域からの入力を，動作が行動の順序として表出される形に再コード化する（チャンキング）機能をもち，一連の運動動作や思考を順序立てて生成することに関与していることを指摘している．先に述べた直接路，間接路などは，出力核への時間的・空間的な調節を行い，可能性のある選択肢から必要な選択肢を選び，正確なタイミングで遂行する役割を担っている．この大脳皮質-基底核

ループのチャンキング機能異常が，OCD 症状の形成に関連している（チャンキング仮説）[12]．すなわち，OCD の反復性の侵入思考や，手洗い，数え上げ，確認のような儀式行動は順序動作と考えることができ，チャンキングの障害により認知的フレームワークが停滞したり，一つの優先的な行動から次の行動へ移ることが困難となり，その結果，特異的な行動表出を反復することになる．また，大脳皮質-基底核ループは，動作の習慣化や認知の習慣化にも関与しており，強迫行為や強迫観念の反復（習慣化）にも影響している[12]．

11．セロトニン・ドパミンを介した薬物療法の効果

線条体へは黒質緻密部から DA 神経が投射しており，直接路へのドパミン 1（D1）受容体を介した興奮性入力とドパミン 2（D2）受容体を介した間接路への抑制性の入力を担う[1]．抗精神病薬は D2 受容体をブロックすることで，間接路の抑制を減弱させ，結果的に間接路の働きを強化するものと考えられる（図 2）．

一方，5HT 神経は縫線核から脳内に幅広く投射するが，線条体に投射した 5HT 神経は，DA 神経の電気的活動を抑制し，神経終末部からの DA 放出も抑制する[5,6]．さらに，5HT は，DA 神経に対する直接的な作用だけでなく，GABA 神経やグルタミン酸神経を介して間接的に DA 神経を修飾することも明らかになっている[5]．OCD では 5HT が欠乏し，5HT の DA 遊離に対する抑制作用は減弱し，DA は過剰に存在すると考えられている．その結果，必要以上に直接路は興奮し，間接路は抑制される．SRI により 5HT 機能が亢進されると，DA の遊離は抑制され，先の直接路と間接路の不均衡が修復されることが想定される（図 2）．

われわれはこれまで，一過性の中枢 5HT 機能低下を引き起こす急性トリプトファン欠乏処置（acute tryptophan depletion）の遅延報酬課題遂行中の脳活動に対する作用を functional MRI を用いて検討してきた．その結果，トリプトファン欠乏条件では線条体腹側部を中心に眼窩前頭皮質，淡蒼球，視床を結ぶ回路が優位となること[27]，それに伴い短期小報酬を選ぶ衝動的な選択が増えること[22] などを明らかにしている．このトリプトファン欠乏条件で認められる神経回路は OCD ループと重なっており，5HT 低下と（確認への）衝動制御といった OCD の病態の一側面を考える上で興味深い知見と考えられた．

12．ま と め

本稿では，OCD の薬物療法の検証とともに，神経化学的な病態仮説であるセロトニン・ドパミン仮説と，神経生理学的な病態仮説である OCD ループの統合的な理解の中で，薬物療法の作用機序について考察した．今回示したように，OCD の病態の理解は，神経解剖，神経化学，神経生理，神経回路，認知心理，神経画像などの様々な神経科学分野の研究知見に裏打ちされ，発展してきており，「精神医学」が「神経科学に根ざした精神医学」である一例となるものと考えられる．本稿が OCD の薬物療法や神経科学的な病態に興味をもつ方だけでなく，臨床の第一線で OCD の治療に取り組んでおられる先生方の参考になれば幸いである．

文　　献

1）Alexander, G.E., Crutcher, M.D.: Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci, 13; 266-271, 1990

2）Bloch, M.H., Landeros-Weisenberger, A., Kelmendi, B., et al.: A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. Mol Psychiatry, 11; 622-632, 2006

3）Bloch, M.H., McGuire, J., Landeros-Weisenberger, A., et al.: Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. Mol Psychiatry, 15; 850-855, 2010

4）Cox, B.J., Swinson, R.P., Morrison, B., et al.: Clomipramine, fluoxetine, and behavior therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-

analysis. J Behav Ther Exp Psychiatry, 24 ; 149-153, 1993

5) Di Giovanni, G., Di Matteo, V., Pierucci, M., et al. : Serotonin - dopamine interaction : electrophysiological evidence. Prog Brain Res, 172 ; 45-71, 2008

6) Di Matteo, V., Di Giovanni, G., Pierucci, M., et al. : Serotonin control of central dopaminergic function : focus on in vivo microdialysis studies. Prog Brain Res, 172 ; 7-44, 2008

7) Dougherty, D.D., Rauch, S.L., Jenike, M.A., et al. : Pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder. A Guide to Treatments That Work (ed. by Nathan, P.E., Gorman, J.M.). Oxford University Press, New York, p. 447-473, 2007

8) El Mansari, M., Blier, P. : Mechanisms of action of current and potential pharmacotherapies of obsessive-compulsive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 30 ; 362-373, 2006

9) Esposito, E., Di Matteo, V., Di Giovanni, G. : Serotonin-dopamine interaction : an overview. Prog Brain Res, 172 : 3-6, 2008

10) Flament, M.F, Bisserbe, J.C. : Pharmacologic treatment of obsessive compulsive disorder : comparative studies. J Clin Psychiatry, 58 (Suppl. 12) ; 18-22, 1997

11) Graybiel, A.M. : The basal ganglia and chunking of action repertoires. Neurobiol Learn Mem, 70 ; 119-136, 1998

12) Graybiel, A.M., Rauch, S.L. : Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. Neuron, 28 ; 343-347, 2000

13) Kamijima, K., Murasaki, M., Asai, M., et al. : Paroxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder : randomized, double - blind, placebo - controlled study in Japanese patients. Psychiatry Clin Neurosci, 58 ; 427-433, 2004

14) 上島国利，村崎光邦，浅井昌弘ほか：塩酸パロキセチン水和物（パキシル）の強迫性障害に対する臨床評価―プラセボを対照とした二重盲検試験―．薬理と治療，32 ; 577-591, 2004

15) Koran, L.M., Hanna, G.L., Hollander, E., et al. : Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry, 164 (Suppl 7) ; 5-53, 2007

16) Meyer, J.H., Wilson, A.A., Sagrati, S., et al. : Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses : an [11C] DASB positron emission tomography study. Am J Psychiatry, 161 ; 826-835, 2004

17) Montgomery, S.A. : Tolerability of serotonin norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants. CNS Spectr, 13 (Suppl 11) ; 27-33, 2008

18) 中嶋照夫，工藤義雄，斉藤正己ほか：選択的セロトニン再取り込み阻害薬 Fluvoxamine maleate (SME3110) の強迫性障害に対する前期臨床第 II 相試験．臨床医薬，14, 567-588, 1998

19) 中嶋照夫，工藤義雄，山下　格ほか：選択的セロトニン再取り込み阻害薬 Fluvoxamine maleate (SME3110) の強迫性障害に対する後期臨床第 II 相試験―プラセボ対照二重盲検試験による用量ならびに有効性の検証―．臨床医薬，14 ; 589-616, 1998

20) 南部　篤：直接路・間接路・ハイパー直接路の機能．BRAIN and NERVE, 61 ; 360-372, 2009

21) Saxena, S., Brody, A.L., Schwartz, J.M., et al. : Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. Br J Psychiatry, 35 (Suppl) ; 26-37, 1998

22) Schweighofer, N., Bertin, M., Shishida, K., et al. : Low serotonin levels increase delayed reward discounting in humans. Journal of Neuroscience, 28 ; 4528-4532, 2008

23) Soomro, G.M., Altman, D., Rajagopal, S., et al. : Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). Cochrane Database Syst Rev, 23 (1) ; 2008

24) Stein, D.J., Spadaccini, E., Hollander, E. : Meta-analysis of pharmacotherapy trials for obsessive compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol, 10 ; 11-18, 1995

25) Stein, D.J., Ipser, J.C., Baldwin, D.S., et al. : Treatment of obsessive-compulsive disorder. CNS Spectr, 12 (Suppl 3) ; 28-35, 2007

26) Suhara, T., Takano, A., Sudo, Y., et al. : High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. Arch Gen Psychiatry, 60 ; 386-391, 2003

27) Tanaka, S.C., Schweighofer, N., Asahi, S., et al.: Serotonin differentially regulates reward predictive striatal activities in short and long time scales. PLoS One, 2; e1333, 2007

28) Taylor, M.J., Freemantle, N., Geddes, J.R., et al.: Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. Arch Gen Psychiatry, 63; 1217-1223, 2006

29) Voineskos, A.N., Wilson, A.A., Boovariwala, A., et al.: Serotonin transporter occupancy of high-dose selective serotonin reuptake inhibitors during major depressive disorder measured with [11C]DASB positron emission tomography. Psychopharmacology (Berl), 193; 539-545, 2007

Pharmacological Treatments for Obsessive-compulsive Disorder and the Serotonin-dopamine Hypothesis

Yasumasa OKAMOTO

Department of Psychiatry and Neurosciences, Hiroshima University

It was not until 1967 that the tricyclic antidepressant clomipramine, the first available serotonin reuptake inhibitor (SRI), emerged as an effective treatment for obsessive-compulsive disorder (OCD). Subsequently, the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for OCD has been demonstrated in many studies. From these findings, neurochemical dysfunction in the serotonin system has been implicated in OCD pathogenesis. However, as many as half of OCD patients treated with an adequate trial of SRIs fail to fully respond to treatment and continue to exhibit significant symptoms. Hence, there is often a need to augment SRI treatment with other drugs. Currently, the best existing evidence favors antipsychotic drugs.

Although much of the emphasis of pathophysiologic theories of OCD has been on serotonin, a growing body of evidence supports a role for dopaminergic neurotransmission in this disorder. At the same time, a range of functional neuroimaging studies have pointed to involvement of the cortico-basal ganglia loop (the "OCD loop") in OCD. Effective pharmacotherapy is likely to modulate the OCD loop, thereby regulating functioning within the serotonin and dopamine neurotransmitter systems.

<Author's abstract>

<**Key words**: obsessive-compulsive disorder, pharmacotherapy, striatum, serotonin, serotonin reuptake inhibitor>