

特集 OCD の病態仮説と治療理論

OCD の行動療法・薬物療法と脳の変化

中尾 智博

強迫性障害 (OCD) に対して、行動療法と SSRI による薬物療法が有効であることが知られているが、これらの治療がどのような機序で症状の改善をもたらすのかについてはまだ不明な点が多い。しかし近年大きな発展を遂げた脳画像研究によって、これらの治療法による脳の変化を調べることが可能となり、OCD の病態の解明につながることを期待されている。PET, SPECT, fMRI をはじめとした機能的脳画像によって、薬物療法、行動療法はともに脳の活動にも影響を与え、前頭眼窩面、尾状核といった部位の過剰な賦活が症状改善後に正常化することがわかってきた。薬物療法と行動療法による改善メカニズムの違いについては未だ不明な点が多いが、今後、治療前の脳機能測定により各治療法への治療反応性の予測が可能になることが期待される。

脳画像研究の結果は、OCD の病態に関与する脳部位の神経連絡を考慮に入れた OCD-loop 仮説へと結実し、新しい知見を取り入れながら現在もその検証が繰り返されている。当初考えられた前頭葉-皮質下領域に限定されず、辺縁系、頭頂後頭葉、小脳などを加えた広範な神経ネットワークの異常が OCD の情動、認知の障害に関与していることが推測されている。今後は、疾患内における病態の多様性を考慮した神経ネットワークモデルの構築が必要となってくると思われる。最後に、脳画像研究は歴史の浅い分野であり、そこから見出された結果がどの程度、疾患、症状、心理といったものの本質を示しているかについてはまだわからない点も多い。私たちはこのことを心に留めつつ、疾患の本質的な理解と治療法の発展のために今後の研究を進めていかなければならないと思われる。

＜索引用語：強迫性障害 (OCD)、行動療法、薬物療法、機能的脳画像＞

1. はじめに

強迫性障害 (Obsessive-Compulsive Disorder; OCD) は従来きわめて難治とされてきた疾患であるが、行動療法と選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) を中心とする治療戦略が発展した現在、適切な治療が行われればかなりの改善が見込めるようになってきている。一方、近年の脳画像を中心とした生物学的研究は OCD の病態に関与する脳のメカニズムの解明に大きく役立っている。病態の解明は臨床的に実証された治療法の理論的な裏付けとなり、そのさらなる発展に寄与すると考えられる。OCD に有効とされる行動療法、SSRI による薬物療法は、どのような機序で症状

を改善するのか、またその際、脳にはどのような変化が起こっているのか、本論ではこれまでに明らかになった知見をもとに OCD の行動療法・薬物療法と脳の変化について述べ、脳画像研究の意義と今後の課題について議論したい。

2. OCD の治療概略

現在の OCD 治療の礎になったのは、1970 年代以降、曝露反応妨害法の登場によってもたらされた行動療法 (BT) の発展であろう。次いで 1970~80 年代には三環系抗うつ薬である clomipramine の有効性が示され、SSRI を中心とする薬物治療戦略の基礎となった。これらの治療法が

発展し、現在の SSRI と認知行動療法 (CBT) を柱とした治療戦略が構築されている。

OCD に対する行動療法の中心的な技法となる曝露反応妨害法は、患者が強迫観念と不安や恐怖の出現を恐れ回避している刺激状況に対し、あえて自らを曝し (曝露)、その際不安が高まってもそれを無理に抑え込むための強迫行為をとらず (反応妨害) にいると、時間経過につれて不安が自然に収まってくることを繰り返し体験することで、それまでの不適切な不安の学習を解除する方法である。簡便かつ少ないセッションでも治療効果が上がることが実際の臨床で証明され、目下 OCD 治療の中心的役割を担うようになっている。

薬物療法に関して、抗うつ薬のひとつである SSRI が OCD に対して有効であることは多くの統制的な研究で実証されている。薬物療法の効果はうつ病をはじめとする他の疾患と比べやや異なる特徴を示し、SSRI 以外の抗うつ薬や抗不安薬では十分な効果が期待できないこと、効果発現には比較的高用量の SSRI を必要とすること、SSRI による治療にも 30~50 % の患者は反応しないこと、などが指摘されている¹⁰⁾。

行動療法、SSRI による薬物療法、さらにその併用などにより、OCD の治療成績は向上していることは確かであるが、それでもなお治療抵抗性を示す OCD は少なくない。近年は、治療抵抗例に対し非定型抗精神病薬による強化療法、DBS (深部脳刺激) などの新しい治療が試みられるようになってきている。治療抵抗性 OCD については、チックやトゥレットの合併が多いこと、hoarding や primary slowness といった特殊な亜型の症状が主体であることなど、臨床的な多因子との関連性が示唆されている。このような治療抵抗性 OCD 患者に risperidone や haloperidol といった抗精神病薬の少量付加による強化療法が有効であることが示唆されており、OCD の病態にはセロトニン神経系・ドパミン神経系が複雑に関与すると考えられている。Bloch ら³⁾ は抗精神病薬による SSRI の強化療法の効果を RCT (無作為割付試験) によって評価した 9 つの論文のメタ解析を

行い、本療法は治療抵抗性 OCD の 3 分の 1 に有効でありその効果は比較的早期に発現すること、そして前治療としての SSRI 投与が十分量、十分期間行われているか否かが強化療法の有効性に影響することなどを示している。

3. OCD の画像研究にみる治療効果

1) 画像研究が行われるようになった背景とその意義

OCD は不安障害の中でも特に生物学的素因が注目されてきた疾患であるが、その背景として、OCD に特有の症状構成要素、すなわち不安や恐怖といった情動反応を伴う反復的な思考、行動の出現とその制御の障害には、脳の機能障害との関連が強く示唆されていたことが挙げられる。さらには、前頭葉領域 (特に前頭眼窩面) や基底核領域の損傷や変性による OCD 症状の出現 (パーキンソン、トゥレット etc)、あるいは神経心理学的手法によって OCD における遂行障害、注意障害、記憶障害といった高次認知機能障害が指摘されたことも、OCD における生物学的素因の強い関与を示唆したといえる。OCD に対する画像研究はこのような背景の下 1980 年代に始まり、PET・SPECT で後述する特徴的な所見が繰り返し再現された後、この 10 年余は fMRI、VBM、DTI、などの手法も加わり、極めて精力的に行われている。

脳画像は、単に脳形態や脳機能を測定し異常の有無を確認する評価ツールとしての役割だけではなく、治療が脳にもたらす変化をみる治療マーカーとしての役割を期待されている。つまりこれまでは、主観的な改善感 (患者自身の体験、心理的な変化、言語化)、あるいは心理・認知機能、行動・社会機能の評価といった測定可能な心理社会的指標に限られていた評価法に、改善が得られる前後の脳機能を画像技術によって可視化し、改善に伴う脳の生物学的な変化を定量評価するという新しい評価基準が加えられたのである。このため有効とされる治療は脳にどのような影響を与えるのか、薬物療法と行動療法で症状改善のメカニズ

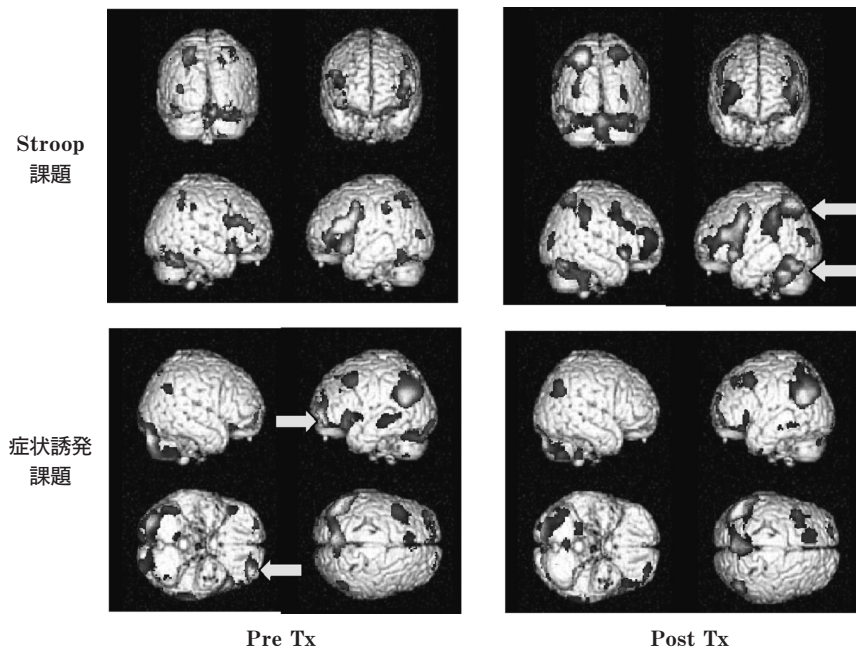


図1 治療前後におけるOCDのfMRI画像の比較
Fluvoxamine投与または行動療法によって、前頭眼窩面の活性低下と、
頭頂葉小脳の活性増加が認められた(文献9より引用)

ムに差があるのか、あるいは行動や心理の変化と脳の変化にはどの程度の相関性があるのか、などを知ることが可能になりつつある。

2) 機能的脳画像による治療効果の検証

Baxter ら²⁾がPETを用いて前頭眼窩面や尾状核の代謝亢進を報告したのを嚆矢として、多くの報告で、前頭葉や前帯状回、尾状核、視床といった領域の機能異常が報告されている。OCDに特徴的な所見として前頭眼窩面と尾状核の過剰な賦活が生じていることが多くの研究で示されており、さらに、有効な治療によって症状が改善するとともにこれらの過活動は収束することも確認されている⁹⁾(図1)。

薬物療法によって、脳にどのような変化が生じるかについて機能画像を用いて観察、評価することには大きな関心が持たれている。Saxena ら¹³⁾は、paroxetineによるOCDの治療前後にPET撮影を行い、レスポnder(治療に良好な反応を

示す群)では、前頭眼窩面、尾状核の治療後の代謝量低下がより顕著であったことを報告しており、特に前頭眼窩面の治療前活性はOCDの薬物治療への反応性の指標となる可能性が示唆されている。一方、著者らのグループは、症状誘発課題によるfMRI撮影を実施した後fluvoxamineによる12週間の治療を行い、その前後でのY-BOCS減少率と脳賦活の相関を解析した。その結果、治療前に右小脳と左上側頭回の賦活が高いほど、その後のfluvoxamineによる治療に反応しやすいとの所見が得られている¹¹⁾。この所見は、側頭葉や小脳の活動性も治療反応性となんらかの相関を持つ可能性を示している。

さらに、分子イメージングを用いて、OCDの病態における神経伝達物質の作用を調べる研究も行われている。Moresco ら⁸⁾は、ドパミンD₂受容体の選択的 antagonist である [¹¹C]racloprideを用い、fluvoxamineによる治療前後でOCD患者にPET撮影を実施し、OCD患者のドパミン

受容体結合能は治療後に健常対照に近づくことを示した。SSRI による治療効果は、5-HT 受容体だけではなく、D₂ 受容体の利用率向上とも関連することを示した報告である。

一方、心理療法と脳の変化の関連についてはまだ報告は少ない。心理療法が脳にもたらす変化について、OCD を含む不安障害、大うつ病に関する脳画像研究をレビューした Linden⁵⁾ によれば、OCD では前頭眼窩面、尾状核、視床の賦活が行動療法による治療後には低下するというのが共通した所見ではあるが、薬物療法による変化との間に差は見いだせず、心理療法に固有の神経メカニズムは未だ見出されていないと述べている。一方で近年、Saxena ら¹⁴⁾ は、曝露反応妨害法による治療後に生じた脳の変化のうち、視床の代謝活性低下は、治療法による違いのない、いわば治療反応性のマーカーであるのに対し、前帯状回の活性増加は、同部位が扁桃体への投射を介して負の感情処理能力に関与することから、この回復こそが CBT に特異的なものである、という興味深い報告を行っている。

4. OCD の病態仮説

1) OCD-loop 仮説

機能画像研究は、治療による脳の変化を可視化するとともに、OCD の病態を構築する神経ネットワークの解明に大きな貢献をした。前述したように多くの報告によって前頭葉・基底核領域の機能異常が示唆され、それらの領域の相互の神経連絡を考慮して提唱されたのが、いわゆる OCD-loop 仮説¹²⁾ である。本仮説によると、OCD の症状発現状態においては、前頭眼窩面、前帯状回、尾状核、視床といった領域の神経物質レベルでの促進、抑制の相互調節機構のバランスが崩れ、これらの領域の神経回路が連続的発火現象を起こし、過活性状態に陥っているとされる。

さらに近年、fMRI を主とする新しい画像撮影法によって得られた結果をもとに、Menzies ら⁷⁾ は従来の OCD-loop 仮説を発展させ、前帯状回、海馬、扁桃体を加えた情動 loop、さらに前頭前

野外側部と後頭葉、頭頂葉、小脳から尾状核、視床下核を経由して黒質、淡蒼球、視床に至る空間認知や注意に関与する認知 loop の複合ネットワークモデル仮説を提唱している。

2) 行動療法・薬物療法と脳の変化

OCD の病態への関与が推定される複雑な神経ネットワークに薬物療法、行動療法がどのような経路で介入し、修復を行うかについては、まだ不明な点も多い。Goldapple ら⁴⁾ は大うつ病に対する認知行動療法 (CBT)、SSRI による治療の前後で PET 撮影を行い、治療後 CBT では、前頭頭頂葉の代謝が減少し、海馬では増えるのに対し、paroxetine による改善群では、前頭前野での代謝増加と海馬や帯状回での代謝減少が見られることを示し、CBT は皮質領域に作用しトップダウンの制御が起こるのに対し、SSRI では、線条体に対する作用を主体とするボトムアップの制御が行われていると推測している。

OCD に関しては、前項で示したように薬物療法と精神療法間での明確な脳機能変化の特徴はまだ示されていない。しかしながら、これまで、精神療法は心理的な改善を、薬物療法は脳機能の改善を主なターゲットとして治療を進め、正常な精神状態への回復を指向していると考えられていたものが、近年の画像研究により、二つの治療法は、アプローチは違うものの、ともに、脳・心理の双方に影響・変化をもたらすことがわかってきた。方向性として、心理療法が心理・認知機能の変化からトップダウン的に脳の変化をもたらすのに対し、薬物はまず脳に作用してボトムアップ的に心理的改善をもたらす、という違いはあるものの、治療による効果はこころと脳に同時進行的に起きているといえよう (図 2)。

3) OCD の異種性の問題

OCD の病態を論じるとき見逃せないもう一つの問題が、OCD の異種性と脳病態の関連である。OCD には、汚染・洗浄、加害・確認、対称性・順序、ため込み (hoarding)、といった多様な症

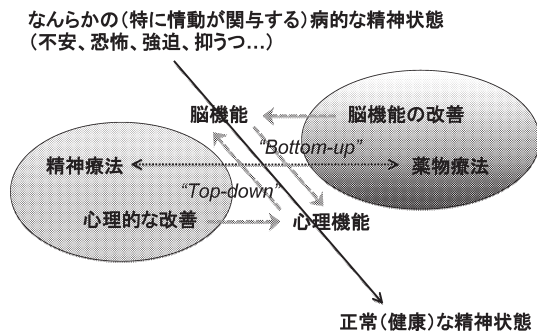


図2 精神療法・薬物療法による回復過程
心理療法が心理・認知機能に作用してトップダウン的に脳の変化をもたらすのに対し、薬物はまず脳に作用してボトムアップ的に心理的改善をもたらす。ともに、治療の効果はこころと脳の両方に生じているといえる。

状亜型が存在することが知られている。最近の研究によって、これらの症状は1人1人の患者において単独で出現するよりも、複数の症状が併発することの方が圧倒的に多いことがわかってきており、個体別に分類するのではなく、各症状因子が各患者にどの程度の割合で存在するかという考え方、multi-dimensional model の概念が主流になっている。Mataix-Cols⁹⁾はfMRIを用いたOCD患者の撮像によって、洗浄の誘発課題においては腹内側前頭前野により強い賦活が、確認の誘発課題では基底核や背側前頭葉領域に強い賦活が生じることを示した。この結果は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ており、OCDの治療と脳との関連を調べていく際に重要な示唆を与えるものである。

特に現在DSM-Vで議論されているテーマの一つであり、難治性といわれるhoardingは、OCDの下位症状としてではなく、独立した一つの病態として存在する可能性も指摘されており、hoarding症状の有無で、OCD患者の内側前頭前野の賦活量が有意に異なることが示されている¹⁾。本症状を有する患者は、内側前頭葉～辺縁系に特異的な機能障害を持つ可能性が指摘されており、このことによってSSRIへの反応性にも影響が生

じている可能性がある。

5. まとめと今後の課題

治療前後の脳活動測定により、治療の効果に対応して脳機能にも変化が生じることがわかり、その変化はOCDの病態に関わる神経基盤に関連の強い部位を中心に得られていた。精神療法と薬物療法が脳に及ぼす変化のメカニズムの差異については、トップダウン、ボトムアップの仮説があるもののOCDに関してはまだ定見が得られていない。また前頭葉・基底核を中心とした所見にも研究によってばらつきがあり、OCD自体が複数の神経ネットワークの異常を有した病態である可能性が示唆されている。

脳画像研究の課題点として、対象サンプル、検査手法、心理課題の設定、解析手法などの要因が結果に及ぼす影響が大きいためにあげられる。また、機能画像が測定しているのは局所の糖代謝量や血流量の変化に伴うBOLD信号の変化であり症状そのものや心理的な変化を直接反映しているとは限らない、との指摘もある。さらには脳神経倫理学といわれる分野からは、マインドリーディングを可能にする脳科学への倫理的・哲学的な批判がなされており、ヒトのこころの微細な動きをすべて脳活動へと帰結することの意義についても議論されるべきであるとの指摘がされている¹⁵⁾。

こころの動きにおいて脳活動はその一部に過ぎず、他者、社会、歴史、といったものとの関係のなかでその実体を捉えていくべきなのではないか、という問いかけは生物学的研究を行う上でつねに抱いておくべきであろう。そのような見地に立てば、脳画像評価は、こころの動きを脳のレベルで断面的に描き出したものといえる(図3)。薬物、精神療法はそれぞれがターゲットとするレベルで回復をめざし、社会機能・認知・身体・行動の各機能・脳機能が相互に影響を及ぼしあい、結果的に直接的あるいは間接的に脳の変化が生じているといえる。画像研究はこれまでの評価軸に新たに加わった確かさをもった客観的評価手法の一つで

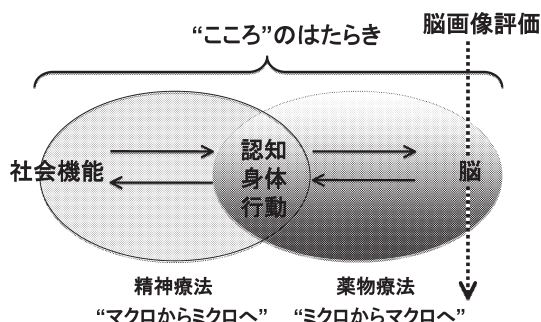


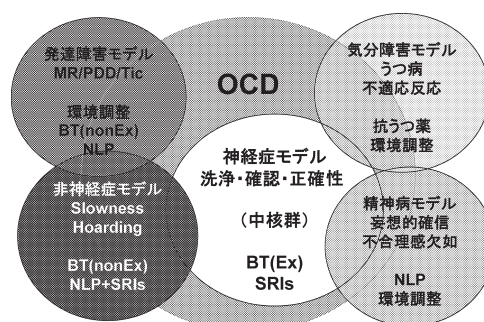
図3 行動療法・薬物療法と脳の働きの関連
精神療法・薬物療法が脳の働きを変えることは確からしいが、それは治療によって脳-心理-社会といったシステムにおいて個体に変化する際のダイナミクス的一部分と考えられる。つまりよりマクロな枠組みのなかで、こころが変化する際の表象の一つと捉えることができる。

あり、それ以上にも以下にも置かず、臨床的な関わりに生かせるようになるのが望ましい。

前述した multi-dimensional model の概念からもわかるように、OCD という病態を一つの鉤型にはめ込むことは難しい。むしろ OCD という疾患そのものが、中核モデル（古典的神経症モデル）の周辺に、発達障害や精神病性障害など他の疾患の dimension を有したモデルが複数存在し、オーバーラップしていると考えた方が臨床的な妥当性も高いと思われる（図4）。そのため、治療戦略を立てる上では病態に対するより緻密な観察、分析が必要となってくるが、その際脳画像検査手法が有効な手段の一つとなることが期待されている。

文 献

- 1) An, S.K., Mataix-Cols, D., Lawrence, N.S., et al.: To discard or not to discard: the neural basis of hoarding symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*, 14 ; 318-331, 2009
- 2) Baxter, L.R., 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
- 3) Bloch, M.H., Landeros-Weisenberger, A., Kel-



BT:行動療法 Ex:曝露法 SRI:セロトニン再取り込み阻害剤 NLP: 抗精神病薬

図4 OCD の病態モデルと治療選択

OCD では多様な病態がオーバーラップして存在しており、症状型・重症度、不合理感の有無、併発精神障害、病前パーソナリティ傾向、認知機能、脳画像所見などにもとづく病態の把握が重要となる。

mendi, B., et al.: A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*, 11 ; 622-632, 2006

4) Goldapple, K., Segal, Z., Garson, C., et al.: Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 61 ; 34-41, 2004

5) Linden, D.E.: How psychotherapy changes the brain—the contribution of functional neuroimaging. *Mol Psychiatry*, 11 ; 528-538, 2006

6) 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

7) Menzies, L., Chamberlain, S.R., Laird, A.R., et al.: Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev*, 32 ; 525-549, 2008

8) Moresco, R.M., Pietra, L., Henin, M., et al.: Fluvoxamine treatment and D2 receptors: a pet study on OCD drug-naïve patients. *Neuropsychopharmacology*, 32 ; 197-205, 2006

9) 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

10) 中尾智博: 不安障害の薬物療法. 臨床精神薬理ハンドブック, 第2版 (樋口輝彦, 小山 司監修). 医学書院, 東京, p. 262-279, 2009

11) Sanematsu, H., Nakao, T., Yoshiura, T., et al.: Predictors of treatment response to fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: an fMRI study. *J Psychiatr Res*, 44; 193-200, 2010

12) Saxena, S., Brody, A.L., Schwartz, J.M., et al.: Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 173; 26-37, 1998

13) Saxena, S., Brody, A.L., Maidment, K.M., et al.: Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 21; 683-693, 1999

14) Saxena, S., Gorbis, E., O'Neill, J., et al.: Rapid effects of brief intensive cognitive-behavioral therapy on brain glucose metabolism in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*, 14; 197-205, 2009

15) 田中徹平, 黒木俊秀: 向精神薬と精神療法はヒト脳のどこに働きかけるのか: 機能的脳画像の成果と限界. 精神療法, 35; 431-441, 2009

Brain Changes in Obsessive-compulsive Disorder with Behavior Therapy and Pharmacotherapy

Tomohiro NAKAO

*Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University and Institute of Psychiatry, King's College London*

There is now ample evidence that selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and behavior therapy are highly effective methods for treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD). It is, however, still unclear how these interventions improve the symptoms. A large number of recent neuroimaging studies using PET, SPECT and fMRI have found that abnormally high activity occurs throughout the frontal cortex and subcortical structures in OCD, and that this hyperactivity decreased after successful treatment using either SSRIs or behavior therapy. In the future, it is expected that assessment of brain function before treatment will enable the prediction of treatment response.

Evidence from recent neuroimaging studies also suggests that the orbitofronto-striatal model may not be sufficient to explain the brain basis of OCD, and that broader regions, including the dorsolateral prefrontal and posterior regions, might be involved in the pathophysiology of OCD. Furthermore, the fact that OCD is heterogeneous, and may include different neural systems related to clinical factors, should also be considered.

Finally, it is still arguable whether changes in glucose metabolism or blood flow, which

are the basis for neuroimaging studies, essentially reflect the pathophysiology of OCD. Thorough neurobiological studies incorporating neuropsychology, structural imaging, functional imaging and molecular imaging should be performed in order to facilitate the development of treatment strategy based on a comprehensive understanding of OCD pathophysiology.

<Author's abstract>

<**Key words**: obsessive-compulsive disorder (OCD), behavior therapy, pharmacotherapy, functional brain neuroimaging>
