特集　強迫スペクトラム障害の可能性と治療―― DSM-5 の動向と薬物療法を中心に――

強迫スペクトラム障害と不安障害

塩入　俊樹

周知のごとく，2013 年 5 月に施行予定とされる DSM-5 のドラフトが 2010 年 2 月に公開された．その中で，強迫性障害（OCD）は不安障害とは別のカテゴリー，強迫スペクトラム障害（Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders：OCSD）に分類された．ちにみに，ICD-10 分類では，OCD と他の不安障害を「F4　神経症性障害，ストレス関連障害および身体表現性障害」という大カテゴリーの傘下に入れてはいるが，両者は独立したカテゴリーである．

本稿は，「強迫スペクトラム障害の可能性と治療」というシンポジウムの中で，OCSD（特に，OCD）と不安障害に関するそれぞれの病態仮説や comorbidity（併存・共存）について最近の知見を総見する．そして，特に OCD が不安障害から外れたことでのメリット・デメリットについて考えてみたい．

I．はじめに

本シンポジウムの他の稿ですでに述べられているように，2013 年 5 月に施行される米国精神医学会の公式診断基準である DSM-5 のドラフトでは，強迫性障害（Obsessive-Compulsive Disorder：OCD）は不安障害（Anxiety Disorders）とは別のカテゴリー，つまり Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders（OCSD）の主な疾患としてコードされている（図 1，参照）[11]．これは，1993 年に Stein と Hollander が最初に指摘したものである[18]．

ちなみに，DSM-5 の不安障害は，これまで不安障害の亜型分類であった心的外傷後ストレス障害（Post-traematic Stress Disorder：PTSD）や急性ストレス障害（Acute Stress Disorder）を外し，これらは心的外傷とストレス関連障害（Trauma and Stressor Related Disorders）という新たなカテゴリーに分類される．したがって，DSM-5 における不安障害は，表 1 のようになる．

OCSD という新たな大分類が採用された主な理由は，OCD（あるいは OCSD）と他の不安障害，特にパニック障害や社交不安障害（Social Anxiety Disorder：SAD），PTSD 等との biological な違いが推定されることであろう．

そこで本稿では，まずパニック障害や SAD，PTSD などに代表される，Stress-induced Fear Circuitry Disorders（SFCD）と OCSD，特に OCD との病態仮説の違いについて述べ，次に，OCSD，特に OCD と他の不安障害や他の OCSD との併存（comorbidity）が実際にどのくらいあるのか，これまでの知見をまとめてみたい．そして最後に，不安障害と OCSD が独立したカテゴリーとなることのメリット，デメリットについて考える．

II．SFCD と OCSD の病態仮説

推定される病態メカニズムから DSM で定義されている不安障害を分類してみると，3 つに分類することが可能かもしれない．具体的には，①パニック障害や SAD，PTSD などの前述した SFCD と言われる一群で，そして② OCD などの強迫や衝動等に関連した OCSD，最後に③うつ

著者所属：岐阜大学大学院医学系研究科精神病理学分野

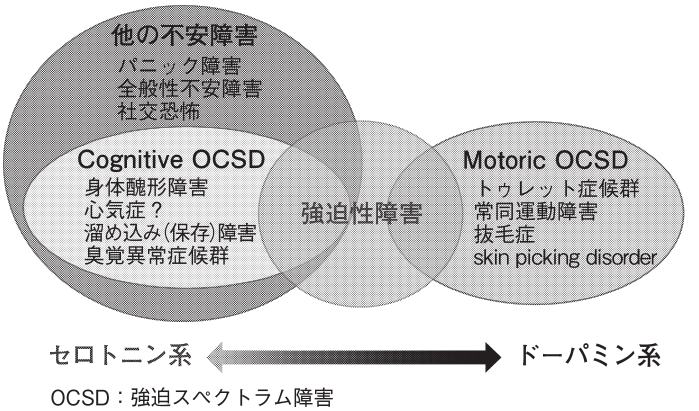

図1　DSM-5の草稿における強迫スペクトラム障害と他の不安障害との関係性[11)]

表1　DSM-5における不安障害の亜型分類
(http://www.dsm 5.org/Pages/Default.aspx)

E 00	Separation Anxiety Disorder
E 01	Panic Disorder
E 02	Agoraphobia
E 03	Specific Phobia
E 04	Social Anxiety Disorder (Social Phobia)
E 05	Generalized Anxiety Disorder
E 06-11	Substance-Induced Anxiety Disorder
E 12	Anxiety Disorder Associated with a Known General Medical Condition
E 13	Other Specified Anxiety Disorder
E 14	Unspecified Anxiety Disorder

病と関連がより深い全般性不安障害（Generalized Anxiety Disorder：GAD），の3つである．本稿では，①と②について簡単に述べる．

進化論で有名なダーウィンによると，不安は，おそらく危険信号への反応として発生したものが，長い進化の歴史の結果，危険を回避するという一連の反応傾向を形成するに至ったと考えられる[5)]．そして発達段階において適応性が向上するにつれ，様々な恐怖反応が出現したものと思われる．つまり，不安-回避の連鎖である．より複雑で高等なヒトでは条件反応に感情，認知，運動の要素が絡んで不安反応となる．したがって，不安障害は，進化に基づく様々な，“生命維持”の誤警報と解釈することが可能である[19)]．

1．SFCDの病態仮説[15~17)]

この障害の病態は，多少の違いはあるにせよ「恐怖の条件づけ（fear conditioning）」に関連した神経回路の機能不全（fear-circuitry dysfunction）と考えられている．ちなみに，急に大きい音を立てると，ヒトは驚いて恐怖反応を呈し，発汗などの条件反応を起こす．それを皮膚伝導反応（Skin Conductance Response：SCR）で測定すると，大きい音を立てた時にSCRが上昇する．しかし，小さい音ではSCRは不変である．一方，小さい音とほぼ同時に大きい音を立てるとSCRは当然上昇するが，この行為を繰り返すことによって，小さい音だけでSCRが上昇するようになる．この状態を「恐怖条件づけ」という．これは古典的条件付け（つまり，パブロフの犬と同じもの）であるが，恐怖に関連したものなので，「恐怖の条件づけ」と呼んでいる．

そして，不安障害患者は脅威に関する手がかりを選択的に注意するが，必ずしも意識的ではない．つまり，「恐怖条件づけ」の神経回路の過活性化がそのベースに存在するものと思われる．この回路の基本的プロセスにおいて極めて重要な役割を演じているのは，扁桃体である．

では，扁桃体というのは具体的にどんな機能を司っているのだろうか．非常に大雑把にいうと，視覚や聴覚などの様々な感覚刺激（つまり，スト

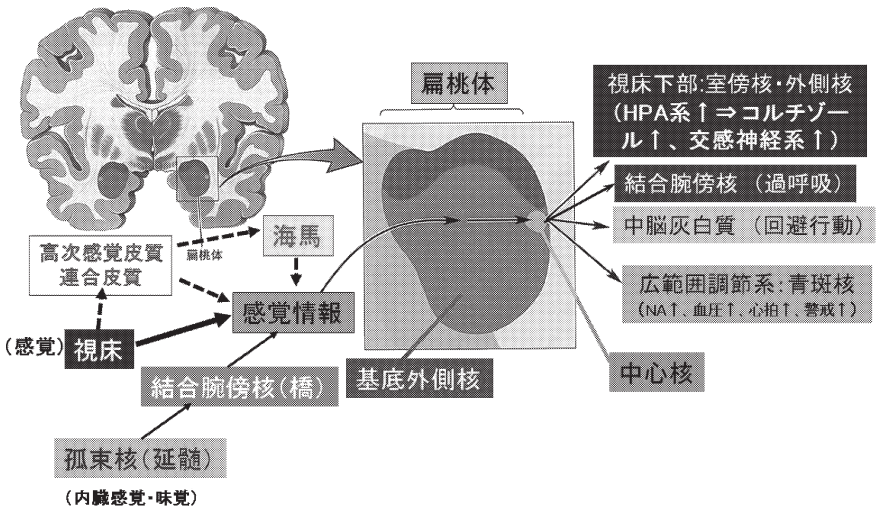

図 2　扁桃体によるストレス反応の制御[15~17]

レス）によるストレス反応を制御しているということになる．例えば，様々な感覚情報は全て視床に入力され，そこから扁桃体の基底外側核という部分に入る（図 2 参照）．この入り方には大きく分けて 2 つのパターンがあり，1 つは視床⇒扁桃体基底外側核というように，直接入ってくるもの，そしてもう一方は，視床から高次感覚皮質とか連合皮質などの大脳皮質，あるいは海馬等を経由してから入ってくるものである．そして扁桃体基底外側核から扁桃体中心核へと移行し，そこから様々な脳部位に出力系が伸びている（図 2 には主な投射経路のみを示している）．扁桃体が過活動になると，投射をうける脳領域も当然過活動となる．つまり，視床下部では HPA 系が亢進してコルチゾールが上昇し，さらに交感神経系の亢進がみられ，橋にある結合腕傍核の過活動により過換気あるいは過呼吸が生じ，青斑核が興奮するとノルアドレナリンの増加によって血圧上昇や心拍数増加が起こり，警戒反応が増す．さらに中脳灰白質は回避行動を促進すると言われている．このように，感覚情報というストレスによって扁桃体が過活動状態となると，様々なストレス反応が生じることになる．ただし，一般に正常な場合には，ストレス因子によってストレス反応を経験しても，学習によってそれらを制御することが可能である．しかしながら，不安障害ではストレス因子のない時に，あるいはストレス因子がすぐに生命の危機，あるいは恐怖に結びつかない状況においても，不適切にこの神経回路が働いてしまい，その結果このようなストレス反応が起こってしまう，というように推測される．

図 3 は，今まで述べてきた，SFCD の模式図である．先ほどから述べているように，感覚情報，例えばパニック障害患者であればパニック発作時の動悸や発汗，息切れなどの身体感覚，SAD であれば“人前でのスピーチ（public speaking）”の最中の緊張状態における身体感覚が，まず視床に入る．そして前述した 2 つのパターンで，一部はすぐに扁桃体に伝わり，他方は海馬や前部帯状回や前部帯状回を通り高次機能での分析が行われてから，扁桃体に投射する．この経路（青の点線）は抑制系なので，視床からの入力（＝アクセル）によって扁桃体が過活動状態になるのにブレーキをかける．その結果，アクセルとブレーキの兼ね合いで扁桃体中心核から出力系が調整されるが，不安障害ではブレーキの効きが悪いために，前述したような視床下部，青斑核，結合腕傍核といった脳部位を病的に活性化してしまい，様々な

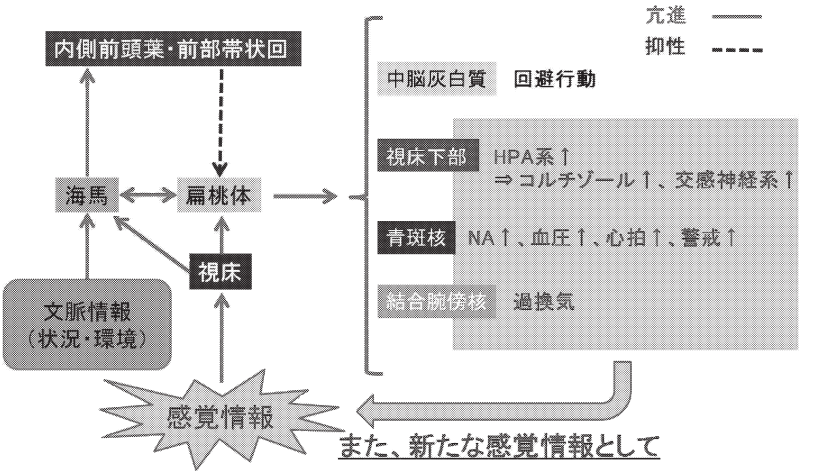

図3　“Stress-induced fear circuit”の模式図[15~17]

身体症状（心拍数の増加，血圧上昇，過呼吸など）を出現させる．そしてまたこの身体症状を新たな感覚情報として取り込み，再びこの神経回路が働いてしまうという，負のスパイラルが生じる．そうなると，意識的に調節（＝前頭前野などの高次機能による抑制）はできなくなり，どんどん悪い方向へ向かってしまう．このようにSFCDというのは，扁桃体が病的に過活動になってしまう，そして本来それを抑制しなければならない前頭前野あるいは前部帯状回などの機能が低下している病気，と言えるかもしれない．ちなみに，前述の進化精神医学的に言うと，パニック障害の進化論的起源は，窒息誤警報（false suffocation alarm），SADでは，服従の誤警報なのかもしれない[19]．

2．OCSDの病態仮説

一方，OCSDの病態メカニズムは，OCDのそれを述べて代表させたい．OCDは，手続きの潜在学習と学習後の自動的遂行の障害（手続きを意識に侵入させる無意識的処理過程の問題）とされている．この機能には，セロトニン神経系の支配を強く受けている4つの皮質-線条体-視床-皮質（CSTC）回路が重要な役割を果たしている[4]（図4）．特に，腹側CSTC回路（外側眼窩前頭皮質-尾状核腹内側部-視床腹・背内側部）は，行動的に重要な刺激の認識や，自律神経反応と問題志向的反応の調整（反応抑制と否定的感情の抑制を含む）に関連していると言われており，OCDでは，この回路が断絶し，手続きが意識に侵入することを抑制できなくなり，その補償反応として，眼窩前頭皮質や尾状核の活動が亢進し，様々な強迫症状が生じると考えられている[7]．

ちなみに，強迫症状の進化論的起源は，まず毛づくろい（グルーミング）の誤警報とされている[19]．グルーミングとは，動物のある個体が，自ら，あるいは特に同種の他の個体の毛・皮膚・羽毛を繕い，清掃する行為で，その目的は，ゴミや寄生虫の除去，傷の手当て（汚染・不潔恐怖との関連），つがい形成や群れの仲間同士の連帯を強めるものである．その他，物を貯め込むこと（蓄えに関する懸念との関連）や，対称性の評価（順番に並べる，身体醜形障害とも関連）といった手続きに関する誤警報とも考えることが可能である．

以上より，SFCDとOCSD（主にOCD）の脳内神経回路についての病態仮説からは，両者の責任脳部位は異なることが推測されるため，別の疾患単位として考えることが可能と思われる．

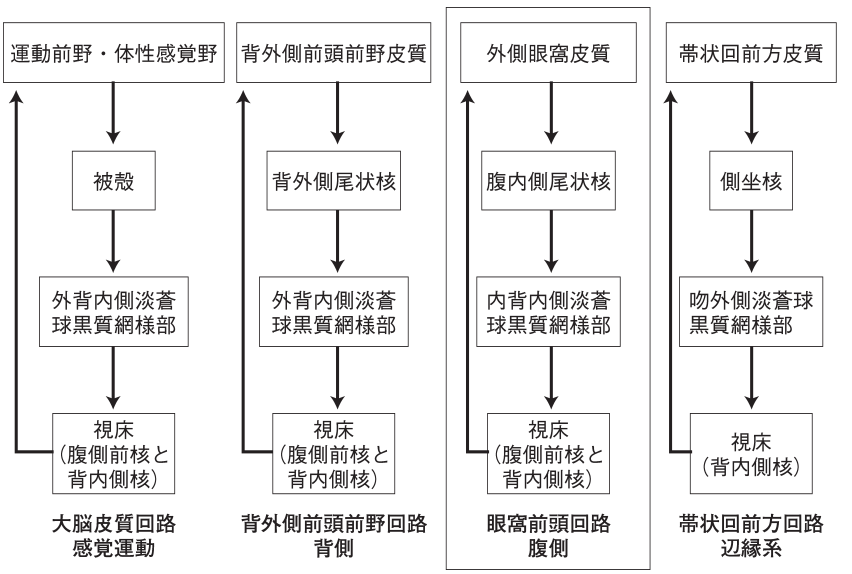

図 4　皮質-線条体-視床-皮質（CSTC）回路[4]

Ⅲ．OCD と他の OCSD および不安障害との併存（comorbidity）

併存に関する報告は，OCSD 自体が新しい疾患概念のため，当然，対象を OCSD としてその併存症について調べたものはほんどない．そこで，今回は，OCSD の代表疾患である OCD に限定し，① OCD と他の OCSD との併存率と② OCD と他の不安障害との併存率について，述べる．

まず，OCD と他の OCSD との併存率については，80 名の OCD 患者を対象とした Bienvenu ら（2000）の報告がある．その結果は，多い順から，心気症（16 %），身体醜形障害（Body Dysmorphic Disorder：BDD）（15 %），神経性食欲不振症（9 %），神経性大食症（4 %），抜毛癖（4 %），窃盗癖（3 %），病的賭博（0 %），放火癖（0 %）であった[2]．また，Richter ら（2003）も，チック障害（13 %），抜毛癖（9 %），摂食障害（5 %），皮膚ピッキング（15 %）と報告するなど[13]，同様の報告もいくつかなされている[1,14]．以上の結果をより強調して言えば，OCD 患者の 96 %は抜毛癖を併発しないし，87 %はチック障害を持っていないということになる．したがって，不安に動機づけられた障害である心気症と BDD を除くと，OCSD は OCD 患者に多く併存しているわけではないようである．

逆に，OCD は他の不安障害や気分障害との併存率は OCSD のそれと比して，かなり高いことが知られている．例えば，Johns Hopkins 大学の家族研究のデータによると，OCD 患者の 13 %が GAD の，20.8 %がパニック障害の，30.7 %が特定の恐怖症の，そして 54.1 %が反復性の大うつ病性障害の診断基準を満たしていたという[12]．最近，Brakoulias ら（2011）は，77 名の OCD 患者を対象として他の不安障害や OCSD の併存率を調べ，GAD が 34.6 %，特定の恐怖症が 26.9 %，SAD が 21.8 %，そしてパニック障害が 19.2 %であったの対し，チック障害が 12.8 %，脱毛癖が 5.1 %，心気症が 3.8 %，BDD が 3.8 %と報告している．したがって，OCD では不安障害の方が OCSD よりも併発率が高いようである[3]．また，du Toit ら（2001）は，OCD 患者を OCSD の併存の有無によって，他の精神疾患の併存に違いがあるかどうかを調べている[6]．その結果，OCSD を持った OCD では 65.3 %に不安

障害を，OCSDがない場合には47.2％の患者で不安障害を併存していたが，OCSDの有無によって頻度に有意差はなかった[6]．この結果からは，OCSDと不安障害の関連はありそうだが，元々の対象者はすべてOCD患者であるので，その影響が大きいのかもしれない．最近，LochnerとStein（2010）は，OCDとOCSD，不安障害との関係を調べるために，OCD，パニック障害，そしてSADの3群を対象として，構造化面接によりOCSDの併発を調査した．その結果は，OCD群では，他の2群に比して，チック障害や自傷行為や抜毛癖のような身体に関連した反復行為や窃盗癖やHypersexual Disorderのようなある種の衝動障害のようなOCSDがより多かった．一方，パニック障害群やSAD群では，心気症やBDDのそれぞれの頻度が高かった[9]．したがって，OCSDのあるものはよりに近く，他のものは不安障害により関連しているということになる．

以上，併存率のみから考えると，OCDはOCSDよりも不安障害により緊密に関連していることになる．ただし，そもそも一般人口においても不安障害は最も有病率が高い疾患であるという側面もあるので，数字のみで安易に判断するのは注意を要する．

Ⅳ．OCSD，特にOCDが不安障害から離れたことのメリット，デメリット

1992年に世に出たICD-10では，DSM-5とは異なるが，OCDは不安障害から分離したカテゴリーとなっている．というのは，ICD-10分類では，OCDと他の不安障害を「F4　神経症性障害，ストレス関連障害および身体表現性障害」という大カテゴリーの傘下に入らせているからである．しかしながら，両者は別々のカテゴリーであり，区別することが可能である．例えば，OCSDは1つのカテゴリーではあるが，うつ病性障害や不安障害，そしてOCSDも含めたより広範囲の感情スペクトラム障害のサブグループとしてみなされるかもしれない．あるいは，OCSDは感情スペクトラム障害と行動嗜癖との間をかけ渡しするような障害として考えられるかもしれない．もちろん，今まで通り，OCSDを不安障害の中のサブグループとすることも可能である．

OCDが不安障害から他の関連障害に移り，そしてOCSDが新たなカテゴリーとして作られたことによって，有利な点と不利な点がある[8]．アドバンテージとしては，WHOのICD-10と互換性が生じたことで，診断やスクリーニングがより簡易化したこと，以前まではほとんど無視されていたOCSDに対する治療オプションが増えたこと，身体治療の発達を促進させること，保険上のわかりやすさ，そして，これらの疾患に関する研究基金エージェンシーに影響を与えるなどである[8]．もちろん，症候学的にも，BDDや自己臭など，従来診断でいうところの“対人恐怖”との関連性がより明確化されよう．反対に，可能性のあるデメリットは，不安は，OCDや他の不安障害において認知行動療法（Cognitive Behavioral Therapy：CBT）の治療のターゲットであるので，不安障害クリニックを崩壊させてしまい，OCDに対する抗不安薬の使用も減少してしまうなど，治療提供を複雑にするかもしれない[8]．

以上，OCSD，特にOCDが不安障害から離れたことによるメリットの方が多いように思われるが，まだDSM-5が出ていない段階であるので，さらなるデメリットもこれから指摘される可能性はある．メリット，デメリットの見極めは，我々精神科医がこれからやらねばならない課題であろう．

Ⅴ．おわりに

Mataix-Colsら（2007）がOCDの専門家に対して調査を行ったところ，OCDが不安障害のカテゴリーから移行すべきとした者は約60％であったという[10]．最近，Sulkowskiら（2011）は，360名の大学生を対象として，OCSDの症状に衝動性や不安を入れるべきかどうか，それぞれのモデルを用いて統計的手法を基に解析している．その結果，より狭い，つまり衝動性や不安をOCSD症状としない場合にデータのフィットが

良かったという[21]．一方，Storch ら（2008）は，OCD を不安障害から分離された OCSD の中に再分類することは，まだ時期尚早であり，現時点での利用可能なデータからは支持できないとしている[20]．

OCD は，その主要症状が反復行動の存在であるということで，OCSD により近い概念であるとする場合と，不安や恐怖という基本的な現象を共有し，それらに対する特異的な治療に同様の反応をすることから，不安障害であると考える場合がある[8]．しかしながら，診断分類の 1 つの目的は，治療反応性も含んだ共通の特徴を共有する集団における臨床的な問題を統一することである．つまり，診断分類は，より治療的であること，もっと言えば，患者のためになるものでなければならない．OCD がどのカテゴリーに入ろうが，その本質はたぶん変わらないし，患者の苦痛も変わらない．OCSD という概念が，今よりも治療的なアドバンテージを我々臨床家に与えてくれることを望んでいる．

文　献

1）Barsky, A.J., Wyshak, G., Klerman, G.L.: Psychiatric comorbidity in DSM-III-R hypochondriasis. Arch Gen Psychiatry, 49; 101-108, 1992

2）Bienvenu, O.J., Samuels, J.F., Riddle, M.A., et al.: The relationship of obsessive-compulsive disorder to possible spectrum disorders: results from a family study. Biol Psychiatry, 48; 287-293, 2000

3）Brakoulias, V., Starcevic, V., Sammut, P., et al.: Obsessive-compulsive spectrum disorders: a comorbidity and family history perspective. Australas Psychiatry, 19; 151-155, 2011

4）Cummings, J.L.: Frontal-subcortical circuits and human behavior. Arch Neurol, 50; 873-880, 1993

5）Darwin, C.: The Expression of Emotion in Man and Animals. Chicago University Press, Chicago, 1965: 1872

6）du Toit, P.L., van Kradenburg, J., Niehaus, D., et al.: Comparison of obsessive-compulsive disorder patients with and without comorbid putative obsessive-compulsive spectrum disorders using a structured clinical interview. Compr Psychiatry, 42; 291-300, 2001

7）Hollander, E., Kim, S., Khanna, S., et al.: Obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders: diagnostic and dimensional issues. CNS Spectr, 12 (2 Suppl 3); 5-13, 2007

8）Hollander, E., Braun, A., Simeon, D.: Should OCD leave the anxiety disorders in DSM-V? The case for obsessive compulsive-related disorders. Depress Anxiety, 25; 317-329, 2008

9）Lochner, C., Stein, D.J.: Obsessive-compulsive spectrum disorders in obsessive-compulsive disorder and other anxiety disorders. Psychopathology, 43; 389-396, 2010

10）Mataix-Cols, D., Pertusa, A., Leckman, J.F.: Issues for DSM-V: how should obsessive-compulsive and related disorders be classified? Am J Psychiatry, 164; 1313-1314, 2007

11）松永寿人，林田和久：強迫性スペクトラム障害の概念とその病態，最新の動向．臨床精神薬理，14; 567-76, 2011

12）Nestadt, G., Samuels, J., Riddle, M.A. et al.: The relationship between obsessive-compulsive disorder and anxiety and affective disorders: results from the Johns Hopkins OCD Family Study. Psychol Med, 31; 481-487, 2001

13）Richter, M.A., Summerfeldt, L.J., Antony, M. M., et al.: Obsessive-compulsive spectrum conditions in obsessive-compulsive disorder and other anxiety disorders. Depress Anxiety, 18; 118-127, 2003

14）Savron, G., Fava, G.A., Grandi, S., et al.: Hypochondriacal fears and beliefs in obsessive-compulsive disorder. Acta Psychiatr Scand, 93; 345-348, 1996

15）塩入俊樹：不安障害の病態について：Stress-induced fear circuitry disorders を中心に．精神経誌，112; 797-805, 2010

16）塩入俊樹：社交不安障害（SAD）の神経生物学的検討：Fear-circuitry dysfunction の観点から．臨床精神薬理，13; 711-721, 2010

17）塩入俊樹：パニック障害の生物学的病態：Stress-induced fear circuitry disorders の概念から．Bulletin of Depression and Anxiety Disorders, 8; 6-8, 2011

18）Stein, S.D., Hollander, E.: Spectrum of obsessive-compulsive related disorders. Obsessive-Compul-

sive Related Disorders (ed. by Hollander, E.). American Psychiatric Press, Washington, D.C., 1993

19) Stein, D.J.: Cognitive-Affective Neuroscience of Depression and Anxiety Disorders. Martin Dunitz, London, 2003（田島　治，荒井まゆみ訳：不安とうつの脳と心のメカニズム：感情と認知のニューロサイエンス．星和書店，東京，2007）

20) Storch, E.A., Abramowitz, J., Goodman, W.K.: Where does obsessive-compulsive disorder belong in DSM-V? Depress Anxiety, 25 (4); 336-347, 2008

21) Sulkowski, M.L., Mancil, T.L., Jordan, C., et al.: Validation of a classification system of obsessive-compulsive spectrum disorder symptoms in a non-clinical sample. Psychiatry Res, 188; 65-70, 2011

Obsessive-compulsive Spectrum Disorders and Anxiety Disorders

Toshiki SHIOIRI

Department of Psychiatry and Psychotherapy, Gifu University Graduate School of Medicine

Although obsessive-compulsive disorder (OCD) is classified as an anxiety disorder in the DSM-IV, recent considerations for a reclassification into an obsessive-compulsive spectrum disorders (OCSDs) cluster are gaining prominence. Hollander and colleague indicate that similarities in symptomatology, course of illness, patient population, and neurocircuitry of OCD and OCSD are supported by comorbidity, family, and neurological studies, which also offer a critical re-evaluation of the relationship between OCD and anxiety disorders. In February 2010, as a consequence, members of the DSM-5 Task Force and Work Groups have updated draft DSM-5 and have added many diagnostic-specific severity measures, including the Anxiety, Obsessive-Compulsive-Related, and Trauma-Related Disorders. Recently, however, there are some results indicated that support the current association of OCD with other anxiety disorders rather than with OCSDs. Thus, controversy surrounds the classification of OCSD symptoms.

In this review, we investigated the relationship of OCD, OCSDs, and anxiety disorders to answer the question of where OCD should be located in the diagnostic system.

＜Author's abstract＞

＜**Key words**: obsessive-compulsive disorder (OCD), panic disorder, social anxiety disorder, posttraumatic stress disorder, stress-induced fear circuitry disorders＞