

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——

## OCD の多様性と薬物療法 ——強迫スペクトラム障害との関連をふまえて——

中前 貴

強迫性障害 (OCD) にはセロトニン再取り込み阻害薬 (SRI) が有効であるが、その反応率は約 50% であり、治療抵抗性の症例に対して、近年、抗精神病薬による増強療法の効果が確立されつつある。しかし、OCD は均一な疾患ではなく、臨床的にも生物学的にも多様な疾患であり、それらが薬物療法への反応性にも影響していると考えられる。早期発症の OCD には抗うつ薬に反応しない症例が多い、チック障害を合併する症例では抗精神病薬による増強療法の効果が高い、溜め込みの症状には薬物療法が効きにくいといった知見が集積されてきている。

一方、OCD に類似した精神症状を認め、共通した合併症、遺伝負因、神経生物学的背景を持つ疾患をまとめた強迫スペクトラム障害 (OCS) という概念が古くから提唱されている。身体への「とらわれ」を有する群に含まれる身体醜形障害には SRI が有効であり OCD と薬物反応性が似ているが、摂食障害は異なる反応を示す。衝動行為を特徴とする群では SRI の効果は確立しておらず、中でも病的賭博ではオピオイド拮抗薬の有効性が高く、行動嗜癖の要素を持つようである。神経学的症候群では、チック障害・トゥレット症候群、自閉症スペクトラム障害いずれにおいても抗精神病薬の有効性が高く、セロトニンよりもドパミンに関連した病態が深く関わっていると考えられる。DSM-V では生物学的妥当性に基づいて診断を下すことが大きな目標となっているが、治療反応性もそのうちの一項目に含まれており、今後のさらなる調査が期待されるところである。

〈索引用語：強迫性障害、強迫スペクトラム障害、薬物療法〉

### 1. はじめに

強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder: OCD) にはセロトニン再取り込み阻害薬 (serotonin reuptake inhibitor: SRI) が有効であるが、その反応率は概ね 40~60% であり、治療抵抗性の症例も多い。その原因の 1 つとして、OCD が均一な疾患ではなく、臨床的にも生物学的にも多様な疾患であることが考えられている。

本稿では、OCD の一般的な薬物療法ならびに、OCD の多様性について概説し、それぞれに応じた薬物療法の可能性について述べる。また、OCD の概念を拡大した強迫スペクトラム障害の薬物療法についても説明する。

### 2. 強迫性障害の薬物療法

OCD における薬物療法では desipramine などのようなセロトニンとノルアドレナリンのどちらにも作用する三環系抗うつ薬よりも、よりセロトニン選択性の高い clomipramine の方の有効性が高いことが示されており<sup>57)</sup>、現在ではより忍容性にすぐれた選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) が第一選択薬として広く用いられている<sup>58)</sup>。また、うつ病に対して使用する場合と比べて高用量の SRI の投与が必要であり、12 週間以上の十分な期間の投薬が必要である<sup>10)</sup>。しかし、今のところ SRI の中でどの薬剤が最も有効性が高いかはわ

かっておらず、各 SSRI と clomipramine の有効性は同等と考えられている。また、Soomro ら<sup>52)</sup> のメタアナリシスでは、Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) 25 % 以上の改善を「反応」とした場合、SSRI への反応率は 1745 名中 760 名 (43.6 %) と決して高くなく、治療抵抗性の症例も多い。近年は、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitor: SNRI) の有効性についての報告も散見されるようになってきているが、SSRI の効果を凌駕するものではない<sup>57)</sup>。

治療抵抗性の OCD に対して、SRI に付加するかたちでの様々な増強療法が試みられてきているが、最も高い有効性が示されているのは抗精神病薬による増強療法である<sup>7)</sup>。特に、haloperidol と risperidone に関してはその効果が確立されており、olanzapine, quetiapine, aripiprazole についても有効性が示唆されてきている<sup>7,42)</sup>。

### 3. 強迫性障害の多様性

OCD の多様性についてはいくつもの視点から考えることができる。性別や発症年齢といった人口統計学的指標や、合併症による分類、どういった内容の強迫症状を持っているかの症状次元によるものに加えて、神経基盤や遺伝学的な点からも多様性を考えることができる。しかし、OCD が多様な疾患であることは知られていても、これらの多様性に対する薬物療法の影響については十分調べられていない。

#### 3.1 早期発症強迫性障害

OCD の発症年齢は 20 代前半が好発年齢であるが、女性に比べて男性の方の発症年齢が早い。多様な OCD の中で、早期発症の OCD ではより均一性が高いことが知られている。早期発症 OCD では、家族歴があり、男性が多く、強迫観念が先行しない強迫行為を認め、90 % 以上で何らかの神経精神障害の合併を認める<sup>41)</sup>。早期発症の 20~59 % でチック障害またはトゥレット症候群を合併する一方、後期発症例では 10 % しか合併

を認めない。また、薬物療法については SRI の単独療法には反応しにくいとする報告が多い。

#### 3.2 チック関連強迫性障害

OCD には約 30 % の頻度でチック障害の合併が認められるが、このタイプの OCD の特徴としては、発症年齢が早い、男性が多い、sensory phenomena と呼ばれる知覚現象が多い、汚染に関する症状が少なく対称性に関する症状が多い、注意欠陥・多動性障害の合併が多い、家族歴が多いといった特徴がある<sup>41)</sup>。知覚現象の中では、not just right feeling と呼ばれる、「まさにぴったり」という感覚がなかなか得られず、それが得られるまで行動を繰り返すという現象がチック関連 OCD に特徴的と考えられている。チック関連 OCD に対する薬物療法としては、SRI に抗精神病薬を加える増強療法がより有効性が高い<sup>7)</sup>。

#### 3.3 強迫性障害の症状次元

強迫症状には洗浄、確認、対称性、溜め込みの 4 つの大きな症状次元が存在し、それぞれが異なる神経基盤を有すると考えられている<sup>9,33)</sup>。それ故、それぞれの症状に応じた異なる薬物療法の可能性も考えられるが、今のところこの点について調べた大規模な研究は行われていない。Stein らは citalopram と escitalopram がいずれも対称性と溜め込みの症状が強い場合には効果が得にくいことを報告している<sup>53,54)</sup>。他の症状次元についての神経基盤の解明ならびに、薬物療法への応用が期待されるところである。

溜め込み症状を主とする OCD は、神経基盤も遺伝学的にも他の OCD とは異なる可能性が示唆されている<sup>26,35)</sup>。DSM-V でも Hoarding Disorder として、OCD とは異なる疾患として分類される可能性があり<sup>34)</sup>、本邦においても Matsunaga ら<sup>36,37)</sup> が報告しているように、より重症で予後が不良であることが多い。

#### 3.4 強迫性障害における合併症

表 1 に強迫性障害と一般人口における、各精神

表1 強迫性障害, 一般人口における各精神障害の生涯有病率

	OCD 群 LaSalle ら <sup>31)</sup> (N=334)	一般人口 Kessler ら <sup>27)</sup> (N=9282) 他
大うつ病	65.9	16.6
気分変調症	24.0	2.5
社交不安障害	23.4	12.5
パニック障害	23.4	4.7
アルコール乱用・依存	23.1	18.6
全般性不安障害	18.3	5.7
広場恐怖	17.7	1.4
物質乱用・依存	13.8	10.9
双極性障害 I 型・II 型	12.3	3.9
特定の恐怖症	12.0	12.5
抜毛症	9.6	0.6 <sup>14)</sup>
神経性大食症	9.6	0.9 <sup>55)</sup>
神経性食思不振症	9.3	0.3 <sup>55)</sup>
心的外傷後ストレス障害	8.4	6.8
身体醜形障害	6.3	1.7 <sup>48)</sup>
トゥレット障害	3.9	0.3 <sup>13)</sup>
自閉症スペクトラム障害	2.7	0.9 <sup>12)</sup>
むちゃ食い障害	0.9	1.6 <sup>55)</sup>
合併症なし	8	53.6

(単位：%)

障害の生涯有病率をまとめた。OCDと同じくセロトニンの機能低下が基盤にあるうつ病, 不安障害だけでなく, 身体醜形障害, 抜毛症, トウレット障害などの合併も高率である。これらの疾患は強迫スペクトラム障害 (obsessive-compulsive spectrum disorders: OCSD) としてひとくくりに考えられることが多い。各疾患の薬物療法については次項で述べるが, OCDにこれらの疾患が合併する場合には, 合併症に応じた治療の工夫が必要になってくると考えられる。

#### 4. 強迫スペクトラム障害の薬物療法

OCDに類似した精神症状を認め, 共通した合併症, 遺伝負因, 神経生物学的背景を持つ疾患をまとめた, OCSDという概念が提唱されてい

る<sup>21,25)</sup>。OCSDは, 身体への「とらわれ」を有する群 (身体醜形障害, 心気症, 神経性食思不振症, 神経性過食症), 衝動行為を特徴とする群 (窃盗癖, 抜毛症, 病的賭博, 反復的自傷行為), 神経学的症候群 (チック障害・トゥレット症候群, シデナム舞踏病, 自閉症スペクトラム障害) の3群に分類される (図1)。Ravindranら<sup>46)</sup>によるレビューをもとに各疾患の薬物療法を概説する。

##### 4.1 身体への「とらわれ」を有する群

- 身体醜形障害 (body dysmorphic disorder: BDD)

BDDについてはいくつかの無作為化割り付け比較試験 (randomized controlled trial: RCT) でSRIの有効性が検討されている。Phillipsら<sup>43)</sup>

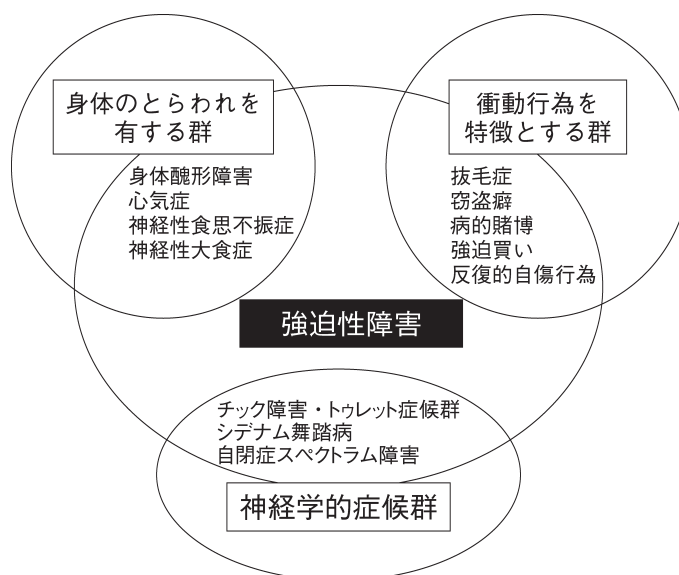


図1 強迫スペクトラム障害 (文献 21 を一部改変)

は 74 名の BDD 患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検下での 13 週間の RCT を行い、fluoxetine (20~80 mg/日) が有意に症状を改善することを示した。また、Hollander ら<sup>22)</sup> は 29 名の BDD 患者を、clomirapmine (25~250 mg/日) 群と desipramine (25~250 mg/日) 群に無作為割り付けし、二重盲検下に 16 週間評価し、clomipramine 群が有意に症状の改善することを示した。SRI に対する反応率が 40~50% である点や、セロトニンとノルアドレナリン両方のトランスポーターに働く desipramine に比べてよりセロトニンの選択性が高い clomipramine の方によく反応するという点は、OCD における反応とよく似ている。

Phillips ら<sup>44)</sup> は 28 名の BDD 患者を対象に、fluoxetine に pimozide を付加する増強療法の効果を、プラセボを対照とした二重盲検下での 8 週間の RCT で検討したが、有意な結果は得られなかったことを報告している。OCD に対しては前述の通り haloperidol, risperidone といった抗精神病薬の増強療法の有効性が示されており<sup>7)</sup>、BDD を対象としたこれらの薬剤の増強療法の効

果の検討が期待される。

・心気症

心気症に対してもいくつかの RCT で SRI の有効性が検討されている。Greeven らは 112 名の心気症患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検下での 16 週間の RCT を行い、paroxetine (10~60 mg/日) と認知行動療法の有効性を示している<sup>19)</sup>。また、その後 18 ヶ月の追跡研究においても、paroxetine の効果が維持されたことも示している<sup>20)</sup>。Fallon ら<sup>17)</sup> も 57 名の心気症患者を対象に RCT を行い fluoxetine が有効であったと報告している。

・神経性食思不振症 (anorexia nervosa : AN)

AN の治療においては全身管理や心理的介入と並行して SSRI を中心とした薬物療法が行われることもあるが、その有効性については否定的な研究も多い<sup>3,56)</sup>。近年では、SSRI に代わって薬剤自体が体重増加作用を持つ olanzapine の有効性が示されつつある<sup>16)</sup>。このように、AN 患者の薬物療法への反応性は OCD とは異なるようである。

- ・神経性過食症 (bulimia nervosa : BN)

BN についてはこれまで数多くの RCT が行われてきており、Bacaltchuk ら<sup>4)</sup>によるコクランレビューには、16 の RCT が含まれている。その内訳は三環系抗うつ薬 (imipramine, desipramine, amitriptyline) が 6 つ、fluoxetine が 3 つ、MAOI が 4 つ、その他 (mianserin, trazodone, bupropion) が 3 つであったが、むちゃ食いエピソードの寛解の pooled 相対リスクが 0.88 (95% 信頼区間 0.83-0.93,  $p < 0.001$ ) であり、いずれの群の薬剤もほぼ同等の有効性が示されている。三環系抗うつ薬と SSRI の有効性に差がない点については OCD とは異なる点である。

#### 4.2 衝動行為を特徴とする群

- ・抜毛症

Bloch ら<sup>8)</sup>のメタアナリシスによると、clomipramine はプラセボより有効であることが示されたが、SSRI はプラセボよりも有効であることは示されず、現段階では clomipramine の方が、有効性が高いと考えられる。OCD では SSRI の有効性は確立されたものとなっており、この点において OCD と抜毛症は病態が異なるかもしれない。

- ・窃盗癖

窃盗癖を対象とした臨床研究はまだ少ない。Koran ら<sup>29)</sup>は 24 名の窃盗癖患者を対象に、escitalopram 10~20 mg/日の 7 週間のオープン試験を行った。24 名中 19 名が治療に反応し、そのうちの 15 名が次のプラセボ対照無作為中断試験に参加したが、プラセボ群では 8 名中 4 名が再発し、escitalopram 継続群でも 7 名中 3 名が再発し、両群間に有意差は認めなかった。このことから、窃盗癖に対する escitalopram の効果はまだ確立されていないと言える。

- ・病的賭博

病的賭博については多くの臨床研究が行われている。Achab ら<sup>1)</sup>のメタアナリシスによると、抗うつ薬、気分安定薬、抗精神病薬の有効性は実

証されず、naloxon や naltorexone といったオピオイド拮抗薬の有効性が示された。

病的賭博や下記の強迫買いは、OCD 症状が最初から苦痛を伴うのと異なり、最初は快樂であった行動が徐々に苦痛な症状に変化していくという点で行動嗜癖の要素が強いことを反映している可能性が示唆される。

- ・強迫買い

強迫買いを対象とした臨床研究はまだ少ない。Koran ら<sup>30)</sup>は上述の窃盗癖に対する試験と同じ研究デザインで、26 名の強迫買い患者に対して escitalopram の効果を調べた。26 名中 19 名が治療に反応し、17 名が中断試験に参加したが、プラセボ切り替え群では 9 名中 6 名が、escitalopram 継続群では 8 名中 5 名が再発を認め、両群間に有意差は認めなかった。このことから、強迫買いに対する escitalopram の効果も疑われる。Black ら<sup>6)</sup>の fluvoxamine を用いた RCT でもその効果は否定的である。

- ・反復的自傷行為

反復的自傷行為の中には爪噛み症や心因性ひっかき症が含まれる。

爪噛み症を対象とした RCT は、clomipramine と desipramine を比較したところ、clomipramine の方の有効性が高かったという一報だけである<sup>32)</sup>。

心因性ひっかき症については、fluoxetine をもちいた RCT が 2 つあり、いずれもその有効性が認められている<sup>11,51)</sup>。また、近年、lamotrigine の有効性も示されている<sup>18)</sup>。

#### 4.3 神経学的症候群

- ・チック障害・トゥレット症候群

チック障害、トゥレット症候群については、古くから抗精神病薬の有効性が報告されており、risperidone<sup>50)</sup>、clonidine<sup>15)</sup>、pimozide<sup>45)</sup>といった薬剤のエビデンスが蓄積されている。SSRI についてはチック障害に合併する強迫症状に対しては有効であるが、チック症状そのものへの効果はないと考えられている<sup>49)</sup>。

- ・自閉症スペクトラム障害 (autistic spectrum disorders : ASD)

McDougle ら<sup>39)</sup>は成人の自閉症スペクトラム障害の行動障害に対して fluvoxamine が有効であることを報告したが、その後の SRI の有効性を調べた研究の結果は否定的なものが多い<sup>23,28,47)</sup>。

ASD 患者の 40% において血小板のセロトニンレベルの上昇がみられ、ASD ではセロトニン機能は低下ではなく亢進しているかもしれないことから、Akhondzadeh ら<sup>2)</sup>は 5-HT<sub>2</sub> アンタゴニストである cyproheptadine の有効性を示している。

一方、抗精神病薬である risperidone の効果はかなり確実視されているようである。McDougle ら<sup>40)</sup>は 31 名の成人 ASD 患者を対象に、risperidone とプラセボを比較する 12 週間の RCT を行い、risperidone 群で有意に反復行動や攻撃性を含む全般的な症状の改善を認めたことを報告した。McCracken ら<sup>38)</sup>は、101 名の小児 ASD 患者を対象にプラセボ対照の 8 週間の RCT を行い、risperidone 群で癩癪や攻撃性、自傷行為などが改善したことを報告している。Hollander ら<sup>24)</sup>は olanzapine でも同様の結果を報告している。

また、この他にも、ASD に対しては  $\omega$ -3 脂肪酸のサプリメントが有効であるという報告もあり<sup>5)</sup>、その病態生理には神経伝達物質以外の異常も関与しているようである。

以上のようにこれまでに蓄積されているエビデンスを概観すると、身体への「とらわれ」を有する群では、BDD は比較的 OCD に薬物反応性が似ているが、神経性食思不振症や神経性大食症の反応性は OCD とは異なるようである。DSM-V の草案においても摂食障害は強迫性障害関連疾患には含まれていない。衝動行為を特徴とする群では、SSRI の効果が確立しておらず、この点において OCD とは大きく異なり、さらに病的賭博ではオピオイド拮抗薬の有効性が示されており、行動嗜癖の要素を強くもつようである。神経学的症候群では、チック障害・トゥレット症候群、

ASD いずれにおいても抗精神病薬の有効性が高く、ドパミンに関連した病態が深く関わっていると考えられる。

このように OCS/D の各疾患に対する薬物療法の効果は徐々に明らかになってきているが、OCD にこれらの疾患が合併した場合に、各種薬剤に対してどういった反応を示すのかはほとんど調べられておらず、今後の調査が期待される。

## 5. ま と め

OCD の多様性に基づく薬物療法について概説した。OCD が臨床的にも生物学的にも多様であることは間違いないが、チック障害を合併する場合には SRI に抗精神病薬を付加する増強療法を積極的に行うという以外に、それぞれの多様性に基づいて薬物療法を工夫する段階にはまだ至っていない。今後のさらなる知見の集積と薬物療法の発展が望まれるところである。

## 文 献

- 1) Achab, S., Khazaal, Y.: Psychopharmacological treatment in pathological gambling: A critical review. *Curr Pharm Des*, 17; 1389-1395, 2011
- 2) Akhondzadeh, S., Erfani, S., Mohammadi, M. R., et al.: Cyproheptadine in the treatment of autistic disorder: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther*, 29; 145-150, 2004
- 3) Attia, E., Haiman, C., Walsh, B.T., et al.: Does fluoxetine augment the inpatient treatment of anorexia nervosa? *Am J Psychiatry*, 155; 548-551, 1998
- 4) Bacaltchuk, J., Hay, P.: Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev*; CD003391, 2001
- 5) Bent, S., Bertoglio, K., Hendren, R.L.: Omega-3 fatty acids for autistic spectrum disorder: a systematic review. *J Autism Dev Disord*, 39; 1145-1154, 2009
- 6) Black, D. W., Gabel, J., Hansen, J., et al.: A double-blind comparison of fluvoxamine versus placebo in the treatment of compulsive buying disorder. *Ann Clin Psychiatry*, 12; 205-211, 2000
- 7) 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

8) Bloch, M.H., Landeros-Weisenberger, A., Dombrowski, P., et al.: Systematic review: pharmacological and behavioral treatment for trichotillomania. *Biol Psychiatry*, 62 ; 839-846, 2007

9) Bloch, M.H., Landeros-Weisenberger, A., Rosario, M.C., et al.: Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 165 ; 1532-1542, 2008

10) 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

11) Bloch, M.R., Elliott, M., Thompson, H., et al.: Fluoxetine in pathologic skin-picking: open-label and double-blind results. *Psychosomatics*, 42 ; 314-319, 2001

12) CDC. Prevalence of autism spectrum disorders-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. *MMWR Surveill Summ*, 58 ; 1-20, 2009

13) CDC. Prevalence of diagnosed Tourette syndrome in persons aged 6-17 years-United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 58 ; 581-585, 2009

14) Christenson, G.A., Pyle, R.L., Mitchell, J.E.: Estimated lifetime prevalence of trichotillomania in college students. *J Clin Psychiatry*, 52 ; 415-417, 1991

15) Du, Y.S., Li, H.F., Vance, A., et al.: Randomized double-blind multicentre placebo-controlled clinical trial of the clonidine adhesive patch for the treatment of tic disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 42 ; 807-813, 2008

16) Dunican, K.C., DeIDotto, D.: The role of olanzapine in the treatment of anorexia nervosa. *Ann Pharmacother*, 41 ; 111-115, 2007

17) Fallon, B.A., Petkova, E., Skritskaya, N., et al.: A double-masked, placebo-controlled study of fluoxetine for hypochondriasis. *J Clin Psychopharmacol*, 28 ; 638-645, 2008

18) Grant, J.E., Odlaug, B.L., Chamberlain, S.R., et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of lamotrigine for pathological skin picking: treatment efficacy and neurocognitive predictors of response. *J Clin Psychopharmacol*, 30 ; 396-403, 2010

19) Greeven, A., van Balkom, A.J., Visser, S., et al.: Cognitive behavior therapy and paroxetine in the treatment of hypochondriasis: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 164 ; 91-99, 2007

20) Greeven, A., van Balkom, A.J., van der Leeden, R., et al.: Cognitive behavioral therapy versus paroxetine in the treatment of hypochondriasis: an 18-month naturalistic follow-up. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 40 ; 487-496, 2009

21) Hollander, E.: Treatment of obsessive-compulsive spectrum disorders with SSRIs. *Br J Psychiatry Suppl* ; 7-12, 1998

22) Hollander, E., Allen, A., Kwon, J., et al.: Clomipramine vs desipramine crossover trial in body dysmorphic disorder: selective efficacy of a serotonin reuptake inhibitor in imagined ugliness. *Arch Gen Psychiatry*, 56 ; 1033-1039, 1999

23) Hollander, E., Phillips, A., Chaplin, W., et al.: A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*, 30 ; 582-589, 2005

24) Hollander, E., Wasserman, S., Swanson, E.N., et al.: A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 16 ; 541-548, 2006

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

26) Iervolino, A.C., Perroud, N., Fullana, M.A., et al.: Prevalence and heritability of compulsive hoarding: a twin study. *Am J Psychiatry*, 166 ; 1156-1161, 2009

27) Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., et al.: Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62 ; 593-602, 2005

28) King, B.H., Hollander, E., Sikich, L., et al.: Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry*, 66 ; 583-590, 2009

29) Koran, L.M., Aboujaoude, E.N., Gamel, N.N.:

Escitalopram treatment of kleptomania : an open-label trial followed by double-blind discontinuation. *J Clin Psychiatry*, 68 ; 422-427, 2007

30) Koran, L.M., Aboujaoude, E.N., Solvason, B., et al. : Escitalopram for compulsive buying disorder : a double-blind discontinuation study. *J Clin Psychopharmacol*, 27 ; 225-227, 2007

31) LaSalle, V.H., Cromer, K.R., Nelson, K.N., et al. : Diagnostic interview assessed neuropsychiatric disorder comorbidity in 334 individuals with obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*, 19 ; 163-173, 2004

32) Leonard, H.L., Lenane, M.C., Swedo, S.E., et al. : A double-blind comparison of clomipramine and desipramine treatment of severe onychophagia (nail biting). *Arch Gen Psychiatry*, 48 ; 821-827, 1991

33) 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

34) Mataix-Cols, D., Frost, R.O., Pertusa, A., et al. : Hoarding disorder : a new diagnosis for DSM-V ? *Depress Anxiety*, 27 ; 556-572, 2010

35) Mataix-Cols, D., Pertusa, A., Snowden, J. : Neuropsychological and neural correlates of hoarding : a practice-friendly review. *J Clin Psychol*, 67 ; 467-476, 2011

36) Matsunaga, H., Hayashida, K., Kiriike, N., et al. : The clinical utility of symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 180 ; 25-29, 2010

37) Matsunaga, H., Hayashida, K., Kiriike, N., et al. : Clinical features and treatment characteristics of compulsive hoarding in Japanese patients with obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr*, 15 ; 258-265, 2010

38) McCracken, J.T., McGough, J., Shah, B., et al. : Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*, 347 ; 314-321, 2002

39) McDougle, C.J., Naylor, S.T., Cohen, D.J., et al. : A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53 ; 1001-1008, 1996

40) McDougle, C.J., Holmes, J.P., Carlson, D.C., et al. : A double-blind, placebo-controlled study of risper-

idone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 55 ; 633-641, 1998

41) Miguel, E.C., Leckman, J.F., Rauch, S., et al. : Obsessive-compulsive disorder phenotypes : implications for genetic studies. *Mol Psychiatry*, 10 ; 258-275, 2005

42) Muscatello, M.R., Bruno, A., Pandolfo, G., et al. : Effect of aripiprazole augmentation of serotonin reuptake inhibitors or clomipramine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder : a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 31 ; 174-179, 2011

43) Phillips, K.A., Albertini, R.S., Rasmussen, S.A. : A randomized placebo-controlled trial of fluoxetine in body dysmorphic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 59 ; 381-388, 2002

44) Phillips, K.A. : Placebo-controlled study of pimozide augmentation of fluoxetine in body dysmorphic disorder. *Am J Psychiatry*, 162 ; 377-379, 2005

45) Pringsheim, T., Marras, C. : Pimozide for tics in Tourette's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* ; CD006996, 2009

46) Ravindran, A.V., da Silva, T.L., Ravindran, L. N., et al. : Obsessive-compulsive spectrum disorders : a review of the evidence-based treatments. *Can J Psychiatry*, 54 ; 331-343, 2009

47) Remington, G., Sloman, L., Konstantareas, M., et al. : Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder : a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Psychopharmacol*, 21 ; 440-444, 2001

48) Rief, W., Buhlmann, U., Wilhelm, S., et al. : The prevalence of body dysmorphic disorder : a population-based survey. *Psychol Med*, 36 ; 877-885, 2006

49) Scahill, L., Riddle, M.A., King, R.A., et al. : Fluoxetine has no marked effect on tic symptoms in patients with Tourette's syndrome : a double-blind placebo-controlled study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 7 ; 75-85, 1997

50) Scahill, L., Leckman, J.F., Schultz, R.T., et al. : A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology*, 60 ; 1130-1135, 2003

51) Simeon, D., Stein, D.J., Gross, S., et al. : A



double-blind trial of fluoxetine in pathologic skin picking. *J Clin Psychiatry*, 58 ; 341-347, 1997

52) 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* ; CD001765, 2008

53) Stein, D.J., Andersen, E.W., Overo, K.F. : Response of symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder to treatment with citalopram or placebo. *Rev Bras Psiquiatr*, 29 ; 303-307, 2007

54) Stein, D.J., Carey, P.D., Lochner, C., et al. : Escitalopram in obsessive-compulsive disorder : response of symptom dimensions to pharmacotherapy. *CNS Spectr*, 13 ; 492-498, 2008

55) Swanson, S.A., Crow, S.J., Le Grange, D., et al. :

Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents : Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry*, 68 ; 714-723, 2011

56) Walsh, B.T., Kaplan, A.S., Attia, E., et al. : Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa : a randomized controlled trial. *JAMA*, 295 ; 2605-2612, 2006

57) 中前 貴, 福居顯二 : 強迫性障害治療と SNRI, SNRI のすべて, 第 2 版. 先端医学社, 東京, p.146-150, 2010

58) 中前 貴, 多賀千明 : 強迫性障害の薬物療法と認知行動療法 : 包括的医療のエビデンス. *臨床精神薬理*, 14 ; 577-582, 2011

---

## Diversity of Obsessive-compulsive Disorder and Pharmacotherapy Associated with Obsessive-compulsive Spectrum Disorders

Takashi NAKAMAE

*Department of Psychiatry, Saiseikai Suita Hospital*

*Department of Psychiatry, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine*

Serotonin reuptake inhibitors (SRI) are effective in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD). The response rate for SRI is approximately 50% and refractory OCD may exist. The effect of antipsychotics augmentation therapy has been established for this kind of patients. However, OCD is clinically and biologically heterogeneous neuropsychiatric disease and it will affect the response of pharmacotherapy. Several subtypes of OCD have been identified. Early onset OCD and hoarding symptoms dominant patients with OCD tend to resist SRI treatment. Antipsychotics augmentation with SRI is much effective for OCD with tic disorders.

On the other hand, psychiatric disorders in obsessive-compulsive spectrum disorders (OCS) have similar clinical symptoms, comorbidities, genetic factors, and neurobiological etiology. SRI is effective for patients with body dysmorphic disorder (BDD) in preoccupation with body appearance or sensation subgroup. The response of SRI in BDD is similar to OCD while that of eating disorders was different. Impulse control disorders will respond to opiate antagonist but not to SRI. This subgroup might have a characteristic of behavioral addiction. Antipsychotic agents are effective for neurological disorders including tic disorders, Tourette syndrome, and autistic spectrum disorders. Therefore, the dopaminergic pathophysiology might underlie in this subgroup. The main goal of DSM-V is to make diagnosis based on biological validity, and the treatment response is an important factor. Further studies are necessary for understanding the pathophysiology of OCS.

<Author's abstract>

<**Key words** : obsessive-compulsive disorder, obsessive-compulsive spectrum disorders, drug therapy>

---