

OCD の生物学的病態からみた難治性

中尾 智博

OCD の治療は SSRI による薬物療法と認知行動療法の普及により大きな発展をみせているが、それでも治療抵抗性の難治症例は存在する。近年、いわゆる難治症例に対する非定型抗精神病薬による SSRI の強化療法、あるいは深部脳刺激療法の有効性が示されている。このことは OCD の難治性はセロトニン神経系の機能異常にとどまらず、ドーパミン神経系も含めた前頭葉-皮質下の広汎な神経回路の障害によって引き起こされている可能性を示す。一方これまでの画像研究の結果からは、OCD に特有の所見として前頭葉や基底核、辺縁系の機能亢進が見出され、それらの領域の活性変化が治療反応性の指標となり得ることが示唆されている。さらにこれらの各領域の構造や神経連絡の障害が報告され、重症化や治療反応不良など難治性との関連が示唆されている。難治化に影響する要因の 1 つは症状亜型の問題である。OCD は生物学的に heterogeneous である可能性が高いが、それを端的に示すのが症状亜型と脳との関連である。確認、汚染、溜め込みといった各亜型にはそれぞれ特有の神経回路の障害があり、それらのオーバーラップによって複雑な病態メカニズムが生じ、難治化の原因となる可能性が示唆されている。次いで、comorbidity の影響が考えられる。OCD にうつ病が合併すると海馬や視床の代謝障害はより顕著となり、重篤な神経回路障害が発生する可能性がある。さらにトゥレットや発達障害といった児童思春期疾患の comorbidity の問題がある。これらの疾患に伴う強迫症状は発達の偏りによるこだわりや just right feeling といわれる感覚的要素の影響を受け難治化する。トゥレット障害では尾状核体積の異常が示されており、難治化との関連が示唆される。OCD の神経ネットワーク障害は難治化と関連し、症状亜型による脳活動の差異や comorbidity の問題がさらに複雑な生物学的病態を生み出している。今後の研究によって、生物学的エビデンスに裏打ちされたより有効な治療戦略が作られることが望まれる。

<索引用語：強迫性障害，難治性，脳画像，亜型，併存症>

はじめに

この 20 年あまりの間に強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder : OCD) の治療は SSRI による薬物療法と認知行動療法 (CBT) の普及により大きな発展をみせているが、それでも治療抵抗性の難治症例は存在する。最近ではいわゆる難治症例に対して非定型抗精神病薬による SSRI の強化療法、あるいは深部脳刺激療法 (DBS) の有効性に注目が集まっている。前者はドーパミン神経系の調節によって、後者は腹側線条体や側座核とい

った特定の脳部位に電気刺激を加えることにより、一部の難治例に著明に奏功する。これらの知見は OCD の難治性はセロトニン神経系の機能異常にとどまらず、ドーパミン神経系も含めた前頭葉-皮質下の広汎な神経回路の障害によって引き起こされていることを示している。なお、難治性の定義については臨床家および研究者によってまだ相応の乖離があり、それについては本特集他稿によって詳述されていると思われる。著者は生物学的研究の立場から、OCD の難治性およびそれに

関連する重症度・治療反応性と関連する脳病態について論述したい。

I. 重症度・治療反応性と難治性

1980年代後半にPETやSPECTの登場とともに行われるようになった機能画像研究では、前頭葉・基底核領域での異常所見が再現性をもって示され、OCDの画像研究の主流となった。初期からOCDの画像研究を手がけたBaxterら³⁾のグループは、PETを用いた研究によってOCD患者では両側尾状核とともに左前頭眼窩面の代謝亢進が生じていることを報告した。Swedoら²⁰⁾によるPET研究でもやはり左前頭眼窩面の代謝亢進が報告された。SPECTを用いた研究でも前頭眼窩面の血流亢進、あるいは低下が報告された。また強迫症状を誘発する心理課題を用いた撮像によって、症状出現時の脳の状態を観察する試みも行われており、Zoharら²⁶⁾はSPECT撮像時に強迫刺激への曝露を行い、不安の増強と、尾状核・前頭眼窩面の血流の亢進が相関を示した事実を報告した。他にPET撮影時に階層的な刺激状況への曝露を行い、海馬と後部帯状回のブドウ糖代謝の増加と不安の亢進との相関を認めた報告や、やはりPET撮影時に症状誘発課題を用い、尾状核・前帯状回での代謝の亢進を認めた報告がある。

治療効果と機能画像の相関を調べた研究をみると、著者ら¹⁰⁾は、治療前の前頭眼窩面の過活性が12週間のSSRIおよびCBTによって収束することを見出した。このような治療前の前頭眼窩面など特定の脳部位の活動量が、薬物療法や行動療法への反応性と相関することが報告されている。Saxenaら¹⁷⁾は、PETを用いた研究によって、paroxetine 40 mgによる治療前に両側前頭眼窩面の代謝量が低いことが良好な治療反応を予測する因子であることを示した。Rauchら¹⁶⁾もfluvoxamine 300 mgによる治療前にPETによる撮像を行い、前頭眼窩面の低活性と後帯状回の高活性が良好な治療反応を予測する因子であることを報告している。これらの機能画像研究から、前頭眼窩面や尾状核・帯状回などの領域の活性異常、特に

過活性がOCDの病態や治療反応性に深く関与していることが示されている。

さらに21世紀に入ってから新しい解析法を用いた形態画像研究も盛んになり、特にMRI画像の解剖学的標準化に基づいてvoxelごとの体積比較を全脳にわたって行うVBM(voxel based morphometry)解析法が最近の主流となっている。Pujolら¹⁴⁾は、72名のOCD患者と同数の健常者のMRI画像をこのVBM解析を用いて比較し、OCD患者における内側前頭回、内側前頭眼窩面、左島弁蓋部における灰白質体積の減少と、両側被殻の腹側部や小脳前部の灰白質体積の増加を見出した。著者らのグループ²³⁾でもOCD患者における両側の内側前頭前野・右運動前野・右前頭眼窩面・右背外側前頭前野・両側側頭後頭葉の有意な灰白質体積減少を見出している。Raduaら¹⁵⁾はOCDのVBM解析を実施した12の研究、計401名のOCD患者と376名の健常対照者を対象としたメタ解析を実施し、両側のレンズ核および尾状核の灰白質体積増加と両側背内側前頭回および前帯状回の灰白質体積減少の有意所見を得ている。特に、レンズ核の体積は重症度と正の相関を見せ、重症例ほど有意に増大していたという。対象を器質的素因の関与する可能性がより強い児童思春期症例に絞り込み、早発型OCDの生物学的特性を明らかにしようとする研究も行われている。最近ではSzeszkoら²¹⁾が37名の児童思春期OCD(平均13歳)を対象とした研究を行い、健常対照に比してOCD群では両側前頭眼窩面、被殻体積が増大しており、さらに右前頭眼窩面と左被殻の体積は強迫症状の重症度と正の相関を有していたことを報告している。なお対象を難治例に絞った研究はこれまでほとんど行われていないが、複数種類のSSRI投与および非定型抗精神病薬による強化療法によっても十分な改善を示さない難治症例を対象としたいくつかの研究が、視床や海馬、扁桃核といった領域の体積減少を指摘している²⁾。

最近注目されているもう1つの手法が、拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging: DTI)である。これは水分子の拡散運動が神経線維の走行

によって異方性 (anisotropy) をもつことを利用して大脳皮質を結ぶ神経連絡路を定量的に画像化したものである。これまでのOCDの脳画像研究は、局所脳の異常にとどまらない神経ネットワーク全体に広がる異常の存在を示唆しており、神経連絡の異常を神経線維というより微細な構造レベルで検証しうるDTIには期待が寄せられている。Szeszkoら²²⁾はこのDTIを用いて、OCD患者と健常者のFA (fractional anisotropy) を測定し、OCD患者は、前帯状回白質のFAが減少していることを明らかにした。Nakamaeら¹²⁾はOCD患者のFAは両側半卵円中心から島皮質にかけて低下しており、ADCは左内側前頭葉で増加していたことを示している。VBMとDTIを組み合わせた最新の研究²⁵⁾では、強迫症状の重症度は右島、前頭眼窩面、小脳の灰白質体積と正相関し、広汎な皮質灰白質体積と逆相関していた。一方で白質線維のFA値は内包前脚を含む多くの領域で重症度と正相関を見せたという。

以上の画像研究の結果からは、前頭葉や辺縁系、基底核の機能亢進はOCDに特有の所見であることが示された。これらの領域の治療前活性の程度は、SSRIや行動療法への反応性がある程度予測する可能性が示唆されている。さらに構造画像研究の結果から、同様の領域を中心としてOCDの脳構造には変化が生じていることが示された。各領域の構造や神経連絡の異常が、重症化や治療反応不良と相関し難治化を引き起こす可能性が考えられ、今後より詳細な調査が必要である。

II. 疾患内サブタイプと難治性

OCDの症状は多彩であり、代表的なものは不潔恐怖に伴う洗浄強迫や加害不安や過失不安に伴う確認強迫であるが、ほかにも物の位置の対称性や文章の正確性へのこだわり、幸運、不運な数へのこだわり、無意味な行動の反復、価値観の喪失に伴う溜め込み (hoarding)、性的・宗教的な思考へのとらわれなど、非常に多彩な症状亜型がみられることも本疾患の大きな特徴である。これらの疾患内における症状表現型の違いは、治療反応性

の差を生じ、難治性と関係する可能性が指摘されている。

近年注目されている概念である multi-dimensional modelを機能的脳画像解析に応用したMataix-Colsら⁷⁾の研究によれば、洗浄、確認、溜め込みの各誘発課題によってOCD患者は腹内側前頭前野 (洗浄)、被殻・視床・背側前頭前野 (確認)、中心前回・紡錘回・前頭眼窩面 (溜め込み) に異なるパターンの賦活を示したという。特に溜め込み癖についてはその生物学的固有性が強く示唆されており、溜め込みに関する写真を用いた賦活課題施行時の脳活動を調べたAnら¹⁾の研究によれば、溜め込みの有無で内側前頭前野の賦活量が有意に異なっており、内側前頭葉～辺縁系に特有の機能・構造障害があり、SSRIへの反応性にも影響を与えている可能性がある。

近年ではresting-state fMRIを用いたネットワーク解析が実施されている。原理的には、安静時の信号にも自発的脳活動に由来する機能的結合の情報が含まれていることを利用したものであり、dimensionalな症状評価を行えるDY-BOCSとの相関解析により、攻撃因子と腹側尾状核-腹内側前頭前野の機能結合に正の相関、攻撃因子と腹側尾状核-扁桃体の機能結合に負の相関、性的/宗教因子と腹側尾状核-島皮質に正の相関、溜め込み因子と背側尾状核-前頭眼窩面に負の相関を認めたという⁶⁾。

さらに症状サブタイプは脳構造の異常とも関連する可能性が指摘されており、著者らの研究グループが行ったDY-BOCSを用いたVBM解析では、DY-BOCSの汚染スコアと右島皮質の体積には負の相関を認めていた¹³⁾(図1)。

これらの研究結果から、症状サブタイプごとに、一部を共有しつつ異なる神経ネットワークの関与が推定されている。OCDの病態を説明する仮説として眼窩前頭面-線条体-視床間ニューロン仮説 (OCD-loop)¹⁸⁾がある。これは基底核領域において抑制系制御を行う間接回路の働きが減弱し、直接回路と間接回路の不均衡から前頭眼窩面と視床の相互亢進が引き起こされ、脳内反響ルー

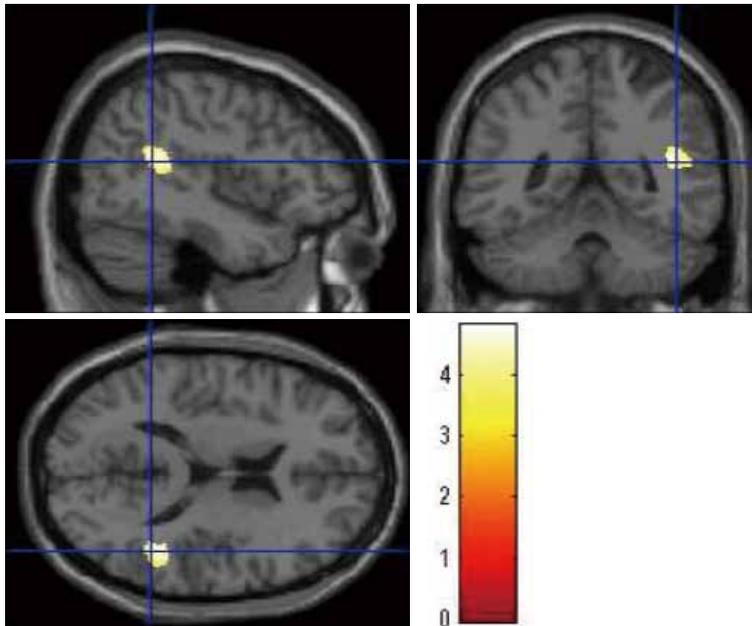


図1 DY-BOCS と VBM を用いた症状因子と局所脳体積の相関解析
DY-BOCS の汚染スコアと右島皮質の体積には負の相関を認めた¹³⁾。

ブ現象が起こるといふ仮説であるが、症状サブタイプまでは考慮されていない。著者らが推定したモデル (図2) では、洗浄強迫では各種感覚刺激の入力を受ける広汎な皮質領域の機能異常がこの OCD-loop と連動することにより、確認強迫では衝動性や常同性とのかかわりが強い線条体-前帯状回の機能異常が強まることにより、それぞれの症状が発現しているのではないかという仮説を立てている⁹⁾。また dimension 解析の結果からは、特に溜め込みや対称性 / 順序などの神経回路は固有性が高く難治性の要因となっている可能性が示されている。

Ⅲ. Comorbidity と難治性

OCD は他の精神疾患との合併が多い疾患であり、特にうつ病、他の不安障害、摂食障害などとの合併が多いことが知られている。このうちうつ病は OCD 患者において時点併存率 20~30%、生涯併存率 60~70% ときわめて高い comorbidity を有する疾患である。OCD とうつ病の併存におい

てその 70% は OCD が先行し、二次的にうつを併発することがわかっている。Mayberg⁸⁾によればうつ症状は背外側前頭前野、背側前帯状回、後部帯状回など背側野領域の活動低下、腹側前頭葉、腹側前部島皮質、視床下部といった腹側野領域の活動増加と関連があることが知られており、前頭葉・辺縁系を中心に OCD とは異なる脳病態メカニズムの存在が示唆されている。OCD にうつ病が合併すると臨床的にも症状はより重篤化し、CBT の適応も制限されるなど治療上の困難も増すことが知られている。脳画像研究においては、Saxena ら¹⁹⁾が、OCD、大うつ病、OCD と大うつ病の併存患者の脳代謝をそれぞれ PET によって測定し、両者の併存は海馬の著明な活性低下を引き起こすことを明らかにした。また、海馬の代謝とうつ症状の程度には、負の相関があること、つまりうつが強いほど海馬の代謝は低下していることを示した。これらの研究結果は、OCD におけるうつ症状には情動調節を担う辺縁系の機能異常の関連が強いことを示している。

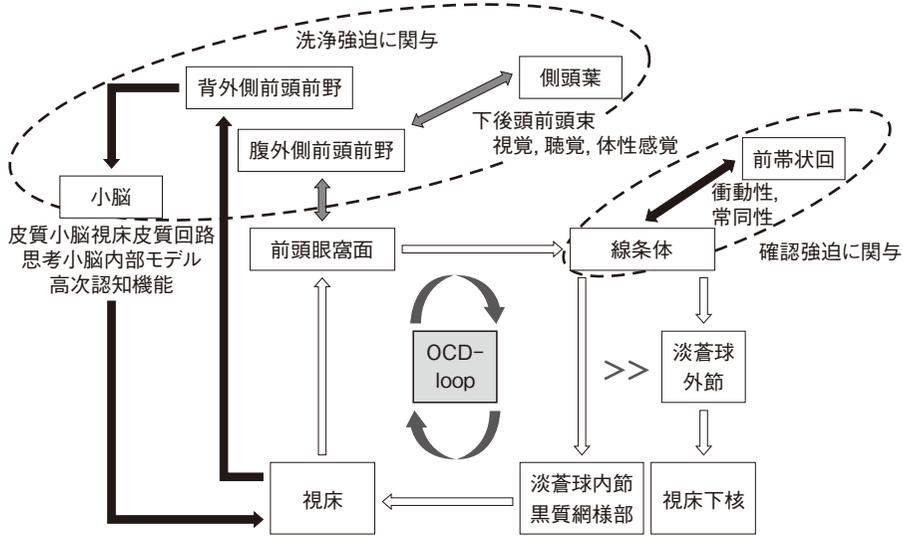


図2 OCD-loop と症状サブタイプの関連 (文献9をもとに作成)
OCD-loop と連動して、個別の症状に関連性の強い神経ネットワークが存在する。

一方、我々が臨床的によく遭遇するのは、OCD に合併する発達障害の問題である。アスペルガー障害における特定のものへの強いこだわりがその端的な例であるが、近年では広汎性発達障害 (PDD) における、just right feeling といわれる感覚的要素を含んだ種々のこだわりが、より臨床的な問題となりやすい。なぜなら PDD による強迫症状は OCD が好発する 10 代において特にオーバーラップして出現しやすい一方、症状への不合理感、CBT に対する反応、薬物療法への反応は、不安を介在としたいいわゆる中核的な神経症的強迫症状とはかなり異なるからである。発達障害における強迫症状を脳画像的手法によって調べた研究は著者の知るところではあまりない。しかし、発達障害と臨床的にも生物学的にもつながりの深いチック障害、トゥレット障害については、いくつかの研究が行われている。その結果をみると、例えば Bloch ら⁴⁾は児童期の尾状核体積と青年期以降の強迫症状、チック症状にはそれぞれ負の相関があり、尾状核が小さいほど、青年期以降高い強迫スコア、チックスコアを示したと報告している。また Wong ら²⁴⁾はトゥレット患者、OCD 患者、両方の併存した患者の線条体におけるドパミ

ンレベルを PET にて撮影し、併存患者においては著明なドパミンの放出が生じていたことを報告している。分子イメージング研究は、SSRI がセロトニン受容体だけでなくドパミン受容体にも影響することを示しており、その抗強迫効果はセロトニン、ドパミンの両伝達系を調節することによって得られている可能性がある。さらにオランザピンやクエチアピンなどの非定型抗精神病薬を SSRI に追加投与することによって抗強迫効果が増強することが複数の RCT 研究によって証明されている。Bloch ら⁵⁾が行ったメタ解析の結果によれば、特にチック障害を合併する OCD 患者ではこのような増強療法が有効であるといい、非定型抗精神病薬が D₂受容体や 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}受容体の機能を直接的ないし間接的に調節することにより抗強迫効果をもつ可能性が指摘されている。これらの研究から、OCD に神経発達障害が併存する状態においては、より基底核領域、特に尾状核の機能異常が関与する可能性が高いといえる。

IV. 難治性 OCD に対する治療戦略

OCD の治療としては CBT と SSRI による薬物療法がファーストラインであるが、これらの治療

表 1 難治 OCD に対する治療戦略

Line	OCD		
1	定型症状, comorbidity なし	非定型症状, comorbidity なし	comorbidity あり
2	ERP or SSRI	診断精査→ERP or SSRI	診断精査 +Dep.→Dep. の治療+PDD/ AS→CBT or SSRI or NLP
3	部分的改善・非改善	部分的改善・非改善	部分的改善・非改善
4	ERP+SSRI	CBT 修正+SSRI	+Dep.→SSRI+NLP+PDD/ AS→CBT+SSRI+NLP
5	部分的改善・非改善	部分的改善・非改善	部分的改善・非改善
6	CBT 修正 or SSRI 変更 or CMI	CBT+SSRI+NLP	入院治療

CBT：認知行動療法, ERP：曝露反応妨害法
 SSRI：選択的セロトニン再取り込み阻害薬, CMI：クロミプラミン, NLP：抗精神病薬
 Dep.：うつ病, PDD：広汎性発達障害, AS：アスペルガー症候群

によってもまだ十分な改善に至らない OCD は少なくない。

ここまで述べたように、症状内容に関していえば、汚染、加害といった定型的な症状に比して、対称・正確性、溜め込みといった非定型的症状、特に不安の介在が少ないタイプはより薬物療法への治療反応性が低い。一方、comorbidity に関して、うつ病や発達障害、チック・トゥレット障害の合併もまた病態水準に影響を与え、標準的な薬物療法戦略や曝露反応妨害法（ERP）の導入に困難を生じることがある。症状の背景にある病理を理解することで SSRI や ERP による治療への反応が十分ではない患者に対して、抗精神病薬（NLP）による強化療法、ERP 以外の行動療法の技法の援用など、より適切な介入につなげることができる（表 1）。生物学的な研究の結果から推測すると SSRI は情動安定と観念の軽減をもたらす一方、NLP は直接基底核へ作用し行為を軽減、行動療法は行動の制御を礎に不安と観念を軽減することが考えられる¹¹⁾（図 3）。

おわりに

OCD の難治性について、その生物学的病態について概説した。表 2 に本稿で記述した所見の要約を示す。OCD は前頭眼窩面や基底核領域、さら

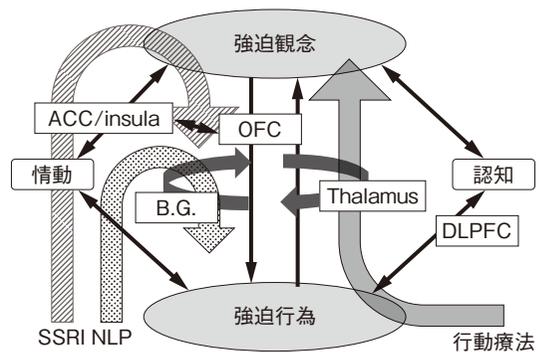


図 3 OCD の症状・神経回路と治療の関連（文献11より改変引用）

SSRI は情動安定と観念の軽減をもたらす一方、NLP は直接基底核へ作用し行為を軽減、行動療法は行動の制御を礎に不安と観念を軽減する。

には辺縁系に独自の機能障害、構造障害を有しそれが神経ネットワーク障害を引き起こすことにより難治化の素地が形成されることが示唆された。加えて、OCD の症状サブタイプ、うつ病、発達障害、チック・トゥレット障害といった comorbidity の問題がさらに生物学的な多様性を生じさせ、個別の症例における治療反応性の大きな乖離につながっているのではないかと推測する。OCD の難治性に関する生物学的議論は、おそらくその定義の非統一性と難治例画像データの確保の難しさ

表2 OCD とその難治例における生物学的所見のまとめ

	OCD 全般	難治例に関連した所見
機能画像 安静時/賦活試験	前頭眼窩面・尾状核・辺縁系の過活性	同領域が重症例ではより過活性化
機能画像 治療反応性	改善に伴い上記領域の過活性が軽減	治療反応群ではより活性低減
形態画像 MRI	尾状核の体積増加 前頭眼窩面の体積減少	重症例ほど尾状核体積は増大 難治例では視床・辺縁系の体積が減少
形態画像 DTI	前帯状回や島皮質領域の神経線維量が変化	重症度と神経線維量の変化は比例
症状亜型	汚染-前頭葉皮質, 確認-基底核, 溜め込み-内側前頭葉の活動が各々相関	各症状因子の重症度と対応する脳活動に相関
Comorbidity/うつ	うつの合併により海馬の活性が低下	うつの重症度と海馬の活性に負の相関
Comorbidity/チック	線条体の機能異常, 構造異常	強迫・チックの重症度と小児期尾状核体積に負の相関

がネックとなりこれまで十分には行われてこなかった。しかし DBS をはじめとする新しい生物学的治療が台頭しつつある今、難治性の生物学的な検証は必須である。今後の研究によって難治 OCD の脳基盤を詳らかにすることが期待される。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

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) Atmaca, M., Yildirim, H., Ozdemir, H., et al.: Hippocampus and amygdalar volumes in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32 ; 1283-1286, 2008

3) 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

4) Bloch, M. H., Leckman, J. F., Zhu, H., et al.: Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome. *Neurology*, 65 ; 1253-1258, 2005

5) 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

6) Harrison, B. J., Pujol, J., Cardoner, N., et al.: Brain corticostriatal systems and the major clinical symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 73 ; 321-328, 2013

7) 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

8) Mayberg, H. S.: Limbic-cortical dysregulation : a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9 ; 471-481, 1997

9) Murayama, K., Nakao, T., Sanematsu, H., et al.: Differential neural network of checking versus washing symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 40 ; 160-166, 2013

10) 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

11) 中尾智博：認知行動療法の生物学的側面—薬物療法との併用は妥当か—。第13回日本サイコセラピー学会シンポジウム, 日本サイコセラピー学会雑誌, 13 ; 23-28, 2012

12) Nakamae, T., Narumoto, J., Shibata, K., et al.: Alteration of fractional anisotropy and apparent diffusion

coefficient in obsessive-compulsive disorder : a diffusion tensor imaging study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32 ; 1221-1226, 2008

13) Okada, K., Nakao, T., Sanematsu, H., et al.: Biological heterogeneity of obsessive-compulsive disorder : A voxel-based morphometric study based on categorical and dimensional assessments (in submission)

14) Pujol, J., Soriano-Mas, C., Alonso, P., et al.: Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 61 ; 720-730, 2004

15) Radua, J., Mataix-Cols, D.: Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 195 ; 393-402, 2009

16) Rauch, S. L., Shin, L. M., Dougherty, D. D., et al.: Predictors of fluvoxamine response in contamination-related obsessive compulsive disorder : a PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology*, 27 ; 782-791, 2002

17) 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

18) 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

19) Saxena, S., Brody, A. L., Ho, M. L., et al.: Cerebral metabolism in major depression and obsessive-compulsive disorder occurring separately and concurrently. *Biol Psychiatry*, 50 ; 159-170, 2001

20) Swedo, S. E., Schapiro, M. B., Grady, C. L., et al.: Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 46 ; 518-523, 1989

21) Szeszko, P. R., Christian, C., Macmaster, F., et al.: Gray matter structural alterations in psychotropic drug-naïve pediatric obsessive-compulsive disorder : an optimized voxel-based morphometry study. *Am J Psychiatry*, 165 ; 1299-1307, 2008

22) Szeszko, P. R., Ardekani, B. A., Ashtari, M., et al.: White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder : a diffusion tensor imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 62 ; 782-790, 2005

23) Togao, O., Yoshiura, T., Nakao, T., et al.: Regional gray and white matter volume abnormalities in obsessive-compulsive disorder : A voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res*, 184 ; 29-37, 2010

24) Wong, D. F., Brasić, J. R., Singer, H. S., et al.: Mechanisms of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in Tourette syndrome : clues from an in vivo neurochemistry study with PET. *Neuropsychopharmacology*, 33 ; 1239-1251, 2008

25) Zarei, M., Mataix-Cols, D., Heyman, I., et al.: Changes in gray matter volume and white matter microstructure in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 70 ; 1083-1090, 2011

26) Zohar, J., Insel, T. R., Berman, K. F., et al.: Anxiety and cerebral blood flow during behavioral challenge ; dissociation of central from peripheral and subjective measures. *Arch Gen Psychiatry*, 46 ; 505-510, 1989

Treatment-refractory OCD and its Biological Pathophysiology

Tomohiro NAKAO

Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Recently, ample evidence has suggested that selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and cognitive behavioral therapy are highly effective treatments for OCD. There are, however, certain patients who are refractory to almost all types of therapeutic intervention. In recent studies, atypical antipsychotic augmentation of SSRIs and deep brain stimulation have been suggested to be effective for these refractory-type patients. Dysfunction of neuro-circuits throughout the frontal cortex and associated subcortical structures is considered to be due to both serotonergic and dopaminergic nerve system impairment.

A large number of previous neuroimaging studies identified abnormally high metabolic activities throughout the frontal cortex as well as subcortical and limbic structures. These over-activities are suggested to be biological markers of the treatment response. In addition, structural and nerve connective dysfunction of these regions may be associated with a severe, treatment-resistant, and treatment-refractory status.

A treatment-refractory state may be attributable to the clinical subtypes of OCD. Associations between the symptom subtype and brain activity reveal the heterogeneity of OCD. Several correlative analyses have shown distinct neural correlations associated with specific OCD symptom dimensions such as aggression/checking, contamination/cleaning, and hoarding. Overlapping of these neural disturbances will cause treatment-refractory OCD.

Another reason for a treatment-refractory state may be comorbid disorders such as major depression and tic disorders. Comorbid depression will aggravate metabolic impairments in the hippocampus and thalamus and cause more severe disturbance of neuro-circuits in OCD. Obsessive-compulsive symptom with Tourette syndrome or pervasive developmental disorders will become refractory because of fixation caused by developmental factors and a perceptual element called “just right feeling”.

There should be a close relationship between neuro-circuit disturbance and a treatment-refractory state. The pathophysiology becomes more complicated due to the symptom subtype and comorbidity. Further investigations are needed to develop effective treatment strategies based on biological evidence.

< Author's abstract >

< **Keywords** : obsessive-compulsive disorder, treatment-refractory, neuroimaging, subtype, comorbidity >