

難治例に対する新たな治療法の可能性

中前 貴

強迫性障害 (OCD) には選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) による薬物療法と、曝露反応妨害法を中心とした認知行動療法 (CBT) が第一選択の治療となるが、その有効性は 40～60% 程度といわれており、複数の SSRI を使用し、集中的な CBT を行っても十分な治療効果が得られない難治性の症例が少なからず存在する。難治性を定義する意味合いとしては、臨床的にさらなる積極的な治療を進めるかどうかの判断をする目的と、生物学的背景が異なるサブタイプを同定するという目的が考えられるが、明確な基準が設けられていないのが現状である。こうした難治例に対して、各種ガイドラインでも様々な治療戦略が提案されているがエビデンスの乏しいものも多い。比較的高いエビデンスが得られている治療法としては、抗精神病薬による増強療法、グルタミン酸調整薬による増強療法がある。さらに、あらゆる薬物療法と CBT に反応しない場合には、脳深部刺激療法 (DBS) などのニューロモデュレーションによる治療が注目されているが、こうした非薬物療法の導入に先立ち、難治性の基準を明確化するとともに、従来の治療を標準化する必要があると考えられる。

<索引用語：強迫性障害、難治性、増強療法、脳深部刺激療法>

はじめに

強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder : OCD) には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) による薬物療法と、曝露反応妨害法を中心とした認知行動療法 (cognitive behavioral therapy : CBT) が有効であり、大規模なメタアナリシスにおいてもその有効性が示されているとともに^{16,22)}、各種ガイドラインでも第一選択の治療として推奨されている^{2,12,15)}。しかし、これらの治療に反応する症例は 40～60% と見積もられており、難治性の症例が少なからず存在する。本稿では、本邦における標準的治療における問題点と難治性の定義、難治例に対する治療戦略について概説する。

用量反応性を調べた Bloch ら⁴⁾のメタアナリシスによっても裏付けられている。表1のように SSRI を低用量、中等量、高用量に分類した場合、低用量と中等量との間に有効性に差がないが、高用量は低用量ないし中等量よりも有効という結果が示されている。本邦で使用できる最大用量は上記論文における低用量から中等量に分類されると考えられるため、今後、難治性を定義するにあたり、どの程度の用量まで使用すべきかについて議論が必要である。

CBT に関しては、セッションの頻度、回数や合計時間、ならびに、それらに対する診療報酬の問題などがあり、本特集の他稿を参照していただきたい。

I. 本邦の標準的治療における問題点

OCD には高用量の SSRI が有効であることは、

II. 難治性の定義

“難治性 (treatment-refractory)” という用語

表1 Bloch ら⁴⁾のメタアナリシスにおける用量の定義

	低用量	中等量	高用量
有効性	プラセボより有効	低用量と比べて有意差なし	低用量, 中等量より有効
Citalopram	20~30	40~50	60~80
Escitalopram	10~15	20~25	30~40
Fluoxetine	20~30	40~50	60~80
Fluvoxamine	50~150	200~250	300~350
Paroxetine	20~30	40~50	60
Sertraline	50~75	100~175	200

(単位 mg)

は、数種類以上のセロトニン再取り込み阻害薬、適切な増強療法、CBTなどの治療を行っても反応しない場合に用いられるが、先行研究でも異なる基準が用いられているのが現状である¹¹⁾。ここで、難治例におけるいくつかの臨床経過のパターンを考えてみたい。図1-1, 1-2, 1-3に難治例の臨床経過の例を示した。図1-1はもともとYale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) 合計得点が40点中35点と重症であったが、最初のSSRI, 2種類目のSSRI, 増強療法のいずれにも十分反応せず (CBTも併用されている), Y-BOCS 32点 (改善率9%) までにしか低下しなかった症例であり、重症かつ難治性の典型例といえる。次に、図1-2は同じくY-BOCS 35点から治療開始され、26点 (改善率26%) まで改善したケースであり、ある程度定型的な治療に反応しているが、治療後もY-BOCS 26点と中等度の症状が残存しており、臨床的にはさらなる治療が求められる。最後に図1-3は、Y-BOCS 16点であったのが、治療後Y-BOCS 15点 (改善率6%) とほとんど変化を認めなかった症例である。この例については、治療に反応していないという点では難治性ということができるとは、比較的軽症例であり、より積極的な治療を行うかどうかは意見の分かれるところであろう。

これらの例を踏まえると、難治性を定義する目的は2つあるように思われる。1つは臨床的によ

り積極的な治療を行うかどうかの判断を下す目的であり、もう1つは従来の治療に反応しない生物学的背景が異なるサブタイプを同定するためである。図1-1, 1-2, 1-3のうち、臨床的にさらなる治療が望まれるのは図1-1と1-2のケースであろうし、従来の定型的な治療にある程度反応した図1-2は、典型的なOCDと病態生理を一部共有していることが考えられるが、図1-1と1-3の場合は、定型的な治療への反応が極めて不良で、これまでに想定されているものとは異なる病態生理を有するサブタイプである可能性が考えられる。こうしたサブタイプの病態生理が解明されれば、新たな治療法の開発につながるため、サブタイプの同定は極めて重要である。

臨床的な判断をするために難治性を定義する場合は、定型的な治療を行った後にどの程度の症状が残存しているかということや、罹病期間 (患者がどれくらい長期間苦しんでいるか) が重要になってくるが、後者のサブタイプを同定する目的の場合は、従来の治療にどの程度反応しなかったかという反応率の方が重要であると考えられ、今後、こうした点を踏まえた難治例の明確な定義を確立する必要がある。

Ⅲ. 難治例への治療戦略

SSRIとCBTにて十分な改善が得られない難治性の症例に対して、様々な治療戦略が提唱されて

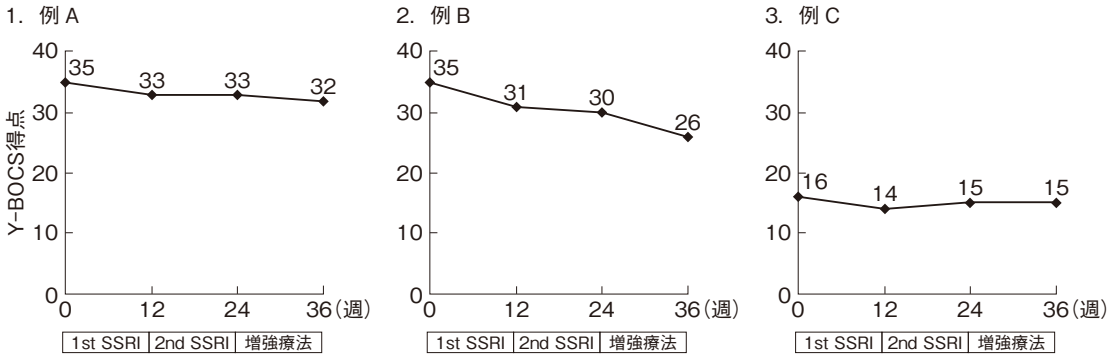


図1 難治性強迫性障害の臨床経過

おり、APAのガイドライン^{12,14)}では、SSRIからclomipramine, venlafaxine, mirtazapineへの切り替えと、抗精神病薬による増強療法を次にとられるべき治療戦略としている。それでも無効の場合は、別の抗精神病薬、clomipramine, buspirone (5-HT_{1A}部分アゴニスト), pindorol (βブロッカー, 5-HT_{1A}部分アゴニスト), 硫酸モルヒネ (オピオイド系鎮痛薬), inositol (ビタミンの一種), グルタミン酸拮抗薬による増強療法、さらには、D-amphetamine, tramadol (オピオイド系鎮痛薬), ondansetron (5-HT₃受容体拮抗薬), モノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI) の単独療法を行い、すべての薬剤が無効である場合は非薬物療法に進むことになる。このように多様な治療戦略が提唱されているものの、その多くは小規模の無作為割り付け比較試験 (RCT) やオープン試験に裏付けられているのみで、まだ十分なエビデンスが蓄積されているとはいいがたい。その中で、比較的高いエビデンスが蓄積されている、抗精神病薬による増強療法、グルタミン酸調整薬による増強療法、非薬物療法について以下に概説する。

1. 抗精神病薬による増強療法

Doldら⁹⁾による、抗精神病薬による増強療法の最新のメタアナリシスによると、Y-BOCS合計得点の変化をアウトカムとした場合、aripiprazole, haloperidol, risperidoneの有効性は示されたが、olanzapineとquetiapineの有効性は統計学的に有

意ではなかった。また、Y-BOCS 35%以上改善を反応と定義しアウトカムとした場合、有効性が示された薬剤はrisperidoneのみであった (表2)。これらの結果を踏まえると、抗精神病薬による増強療法を行う際には、risperidoneが第一選択となり、次にaripiprazole, haloperidol, 最後にolanzapine, quetiapineという順番とするのが妥当と考えられる。また、抗精神病薬の併用を開始する前に、10週以上SSRIを使用した方がよいこと、中等量の抗精神病薬を使用した方が有効であるという結果も示されているが、同論文ではaripiprazole 15~20 mg, haloperidol 5~10 mg, olanzapine 10~15 mg, quetiapine 200~600 mg, risperidone 2~4 mgを中等量と定義しており、少量で効果がない場合は中等量まで増量することを検討してもよいようである。ただし、抗精神病薬そのものの作用として強迫症状を悪化させることがあるため、これ以上の高用量での使用には注意が必要である¹⁸⁾。また、どのSSRIとどの抗精神病薬の組み合わせが有効であるかはわかっておらず、今後のさらなる調査が必要である。

2. グルタミン酸調整薬による増強療法

OCDにはSSRIが有効であることから、その病態生理にセロトニン神経系の機能異常が想定される。また、抗精神病薬による増強療法が有効であることから、ドーパミン機能の障害も考えられているが、さらに、グルタミン酸神経系の関与を示

表2 抗精神病薬による増強療法の効果 (Y-BOCS 35%以上改善を反応と定義しアウトカムとした場合) (Dold ら⁹⁾を改変)

薬剤	論文数	抗精神病薬群	プラセボ群	リスク比* (95%信頼区間)
Aripiprazole	1	20名中4名が反応	20名中0名が反応	有意差なし 9.00 (0.52~156.91)
Haloperidol	1	17名中5名が反応	17名中0名が反応	有意差なし 11.00 (0.66~184.62)
Olanzapine	2	35名中9名が反応	35名中4名が反応	有意差なし 2.27 (0.35~14.73)
Quetiapine	5	89名中24名が反応	89名中19名が反応	有意差なし 1.38 (0.55~3.45)
Risperidone	3	40名中15名が反応	32名中2名が反応	有意差あり 3.57 (1.15~11.11)
全体	12	201名中57名が反応	193名中25名が反応	有意差あり 2.10 (1.16~3.80)

*リスク比の95%信頼区間下限が1を超えると抗精神病薬による増強療法が有効であることを示す。

唆する知見も集積してきている¹⁷⁾。まず、OCDには皮質-線条体-視床-皮質 (cortico-striato-thalamo-cortical: CSTC) 回路が関与しているが、前頭葉皮質から線条体への投射や、視床から前頭葉皮質への投射にはグルタミン酸を介した興奮性の神経線維が多く含まれる。MRSを用いた研究でも、OCDにおいてCSTC回路の一部である尾状核におけるグルタミン酸複合体 (Glx) の上昇が示されている¹⁹⁾。また、遺伝子研究からは、SLC1A1や Sapap3 といったグルタミン酸トランスポーターや受容体に関連する遺伝子の関与が示されており^{6,20)}、Sapap3 ノックアウトマウスが妥当性の高い動物モデルとなっていることも、OCDの病態生理にグルタミン酸が関与していることを裏付ける²⁴⁾。表3にRCTで有効性が示されているグルタミン酸調整薬とその試験の結果をまとめた。まだ小規模のものばかりであるが、今後さらなる臨床試験が積み重ねられ、抗精神病薬とならんで有効な増強療法として確立されることが期待される。

3. 非薬物療法

あらゆる薬物療法、CBTにも反応しない症例に対して、経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation: TMS) や脳深部刺激療法 (deep brain stimulation: DBS) といったニューロモデュレーションによる治療が近年注目を集めている。TMSは、頭皮上に置いたコイルに電流を流すこ

とで磁場を発生させ、コイルの直下に誘導電流が生じるという原理を利用して経頭蓋的に脳の神経細胞を刺激するという、比較的侵襲性の低い治療法で、大うつ病に対しては背外側前頭皮質をターゲットとしたTMSの効果が明らかになっている²¹⁾。OCDに対しては、眼窩前頭皮質または補足運動野が刺激部位として考えられているが、まだ十分なエビデンスが示されているとはいえない^{3,5)}。

DBSは外科的手術によって脳内に電極を設置し、体内に埋め込んだバッテリーから持続的に電気刺激を加える治療法で、心臓のペースメーカーの原理と似たものである。DBSはパーキンソン病を中心とした神経疾患に対して数多く行われ、本邦でも保険適用が認められているが、精神疾患への適用は認められていない。米国では2009年2月に、重症のOCDに対するDBSが米国食品医薬品局 (FDA) の承認を得ているが²³⁾、まだ研究段階の治療法と考えるべきであろう。OCD治療における刺激部位は視床下核、内包前脚、側坐核、下視床脚が用いられる。Denysら⁸⁾は、「5年以上の病歴を有し、2種類のSSRIを最大用量で12週間、clomipramineを最大用量で12週間、少なくとも1種類の抗精神病薬による増強療法を8週間、CBTを16セッション行ってもY-BOCS 28点以上、GAF 45点」という極めて厳しい組み入れ基準を満たした難治性OCD患者に対して両側側坐核をターゲットとしたDBSを行い、16名中9名

表3 RCTで有効性が示されているグルタミン酸調整薬による増強療法 (Y-BOCS 35%以上改善を反応と定義しアウトカムとした場合)

薬剤	作用	介入群 反応者数/全体数	プラセボ群 反応者数/全体数	結果 NNT* (95%信頼区間)
Lamotrigine (Bruno, 2012) ⁷⁾	前シナプスの電位依存性 Na イオンチャネルを阻害し、グルタミン酸の放出を阻害	7/20	0/20	2.86 (1.79~7.09)
Memantine (Ghaleiha, 2013) ¹⁰⁾	NMDA 受容体阻害	19/21	6/21	1.62 (1.18~2.57)
N-Acetylcysteine (Afsher, 2012) ¹⁾	グリア細胞の対抗輸送体に作用し、シナプス外のグルタミン酸を増加	10/24	3/24	3.43 (1.89~18.47)
Topiramate (Mowla, 2010) ¹³⁾	AMPA 受容体阻害 Kainate 受容体阻害	12/24	0/25	2.00 (1.43~3.33)

NNT：number needed to treat, 反応者を1人増やすために、何人の患者の治療を必要とするかを表す。

がY-BOCSにて35%以上改善し、平均Y-BOCS得点が33.7点から18.0点まで改善したことを報告している。脳に外科的な手術を行うため倫理的な問題も大きい治療法ではあるが、欧米諸国では非常に良好な成績をおさめていることから、今後の臨床応用が期待される。

おわりに

OCDにおける難治性の定義とその目的、ならびに難治例に対する治療戦略について概説した。近年、非薬物療法の有効性が取り沙汰されているが、本邦における導入を検討する前に、明確な難治性の定義付け、薬物療法とCBTの標準化を行う必要があると考えられる。

利益相反の開示：著者は先進医薬振興財団より助成金を受け取っている。

付記：本稿にはMEXT 科研費 (No. 24791223) を一部用いた。

文 献

1) Afshar, H., Roohafza, H., Mohammad-Beigi, H., et al.: N-acetylcysteine add-on treatment in refractory obsessive-compulsive disorder : A randomized, double-

blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*, 32 ; 797-803, 2012

2) Bandelow, B., Zohar, J., Hollander, E., et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders—first revision. *World J Biol Psychiatry*, 9 ; 248-312, 2008

3) Berlim, M. T., Neufeld, N. H., Van den Eynde, F.: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD) : An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res*, 47 ; 999-1006, 2013

4) 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

5) Blom, R. M., Figeo, M., Vulink, N., et al.: Update on repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder : different targets. *Curr Psychiatry Rep*, 13 ; 289-294, 2011

6) Boardman, L., van der Merwe, L., Lochner, C., et al.: Investigating SAPAP3 variants in the etiology of obsessive-compulsive disorder and trichotillomania in the South African white population. *Compr Psychiatry*, 52 ; 181-187, 2011

- 7) Bruno, A., Mico, U., Pandolfo, G., et al.: Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder : a double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol*, 26 ; 1456-1462, 2012
 - 8) Denys, D., Mantione, M., Figeet, M., et al.: Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 67 ; 1061-1068, 2010
 - 9) Dold, M., Aigner, M., Lanzenberger, R., et al.: Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder : a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16 ; 557-574, 2013
 - 10) Ghaleiha, A., Entezari, N., Modabbernia, A., et al.: Memantine add-on in moderate to severe obsessive-compulsive disorder : Randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res*, 47 ; 175-180, 2013
 - 11) Husted, D. S., Shapira, N. A.: A review of the treatment for refractory obsessive-compulsive disorder : from medicine to deep brain stimulation. *CNS Spectr*, 9 ; 833-847, 2004
 - 12) 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 ; 5-53, 2007
 - 13) Mowla, A., Khajeian, A. M., Sahraian, A., et al.: Topiramate augmentation in resistant OCD : A double-blind placebo-controlled clinical trial. *CNS Spectr*, 2010 Nov 1 [Epub ahead of print]
 - 14) 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
 - 15) National Institute for Health and Clinical Excellence : Core Interventions in the Treatment of Obsessive-compulsive Disorder and Body Dysmorphic Disorder. The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2006
 - 16) Olatunji, B. O., Davis, M. L., Powers, M. B., et al.: Cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder : a meta-analysis of treatment outcome and moderators. *J Psychiatr Res*, 47 ; 33-41, 2013
 - 17) Pittenger, C., Bloch, M. H., Williams, K.: Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder : neurobiology, pathophysiology, and treatment. *Pharmacol Ther*, 132 ; 314-332, 2011
 - 18) Poyurovsky, M., Weizman, A., Weizman, R.: Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia : clinical characteristics and treatment. *CNS Drugs*, 18 ; 989-1010, 2004
 - 19) Rosenberg, D. R., MacMaster, F. P., Keshavan, M. S., et al.: Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39 ; 1096-1103, 2000
 - 20) Samuels, J., Wang, Y., Riddle, M. A., et al.: Comprehensive family-based association study of the glutamate transporter gene SLC1A1 in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 156B ; 472-477, 2011
 - 21) Schutter, D. J.: Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs : a meta-analysis. *Psychol Med*, 39 ; 65-75, 2009
 - 22) 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
 - 23) U. S. Food and Drug Administration. Reclaim DBS Therapy for OCD-H050003, 2009 (<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm125520.htm>)
 - 24) Welch, J. M., Lu, J., Rodriguiz, R. M., et al.: Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature*, 448 ; 894-900, 2007
-

Novel Treatment Strategies for Refractory Patients with Obsessive-compulsive Disorder

Takashi NAKAMAE

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

Although selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and cognitive behavioral therapy (CBT) are first-line treatments for obsessive-compulsive disorder (OCD), response rates to these therapies are 40-60%. There may be many treatment-refractory patients who do not respond to several SSRIs and intensive CBT treatment. The current treatment guidelines suggest various strategies for treatment-refractory cases, but there is no established evidence for most of them. Augmentation therapies with antipsychotics and glutamate modulator drugs have yielded some supporting evidence. When all drugs and CBT are ineffective, non-pharmacological treatment including deep brain stimulation (DBS) should be applied. However, it is necessary to establish criteria for treatment-refractory patients and standardize conventional treatment before neuromodulation treatment is applied in Japan.

< Author's abstract >

< **Keywords** : obsessive-compulsive disorder, treatment-refractory, augmentation therapy, deep brain stimulation >
