

強迫症 (OCD) に対する薬物療法の意義と限界、そして最適化に必要なこと
——OCD 患者の横断的・縦断的特性に関する多様性を中心に——

松永 寿人

強迫症 (OCD) 治療において、寛解や再発予防をめざし予後を良好なものとする上で、認知行動療法 (CBT) が重要となる。しかし CBT への導入や継続を支持し、有効性を最大化するためには、SSRI など薬物療法を先行させ、不安の軽減や動機づけの強化を図ることが不可欠と考える。現時点ではこの限界も明白であるが、薬物療法の最適化には comorbidity といった背景にある精神病理、発症後の未治療期間、あるいは慢性化に伴う脳内メカニズムの可塑的变化など、個々のケースにおける横断的、縦断的特性に配慮することが必要である。すなわち薬物療法の効果が不十分な場合、これらを慎重に評価し適切な治療選択を再考すべきであろう。今後 OCD のさらなる生物学的機序の解明、あるいはグルタミン酸系作動薬、ニューロモデュレーションなど新たなアプローチを含む治療ストラテジーの検討や展開において、このような OCD の多様性を考慮することが重要になるものと思われる。

<索引用語：強迫症 (強迫性障害)、薬物療法、認知行動療法、コモビディティ、神経可塑性>

はじめに

強迫症 (obsessive-compulsive disorder : OCD) に対する治療については、近年世界的にも標準化が進められ、さまざまな治療ガイドラインにおいて、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、認知行動療法 (cognitive behavioral therapy : CBT)、あるいは両者の併用が、第一選択的治療として推奨されている²²⁾。特に薬物療法は、抑うつや不安、強迫症状を軽減し、治療的動機づけを高めて、CBT への導入や継続、有効性を支持する点で意義深い³³⁾。しかし実臨床の場で遭遇する患者の多くは、多彩でより複雑な病像を呈しており、個別性の多角的な把握とそれに基づく対応を加えることが重要となる²²⁾。例えば、個々の強迫症状を強迫行為に至るプロセスで分類した場合、認知的な不安増強プロセスや強迫観念の先

行が明確で、不安、あるいは苦痛の意図的制御を目的とする典型的なものを認知的 (cognitive) タイプとすれば、前駆衝動や「まさにぴったり感 (just right feeling)」の追求などのさまざまな感覚現象を伴い、不完全感の緩和などを目的とするものは運動性 (motoric) タイプと特徴づけられ、異なる治療アプローチが必要となる (図 1)³⁰⁾。

その他にも、背景に存在するパーソナリティ障害 (personality disorder : PD) や発達の問題、あるいはチック症 (tic disorder : TICD) やトゥレット障害 (Tourette's disorder : TD)、大うつ病性障害 (major depressive disorder : MDD) といったコモビディティ (comorbidity) は、OCD 症状の特性にかかわることがあり、重症度や自殺リスクを高めるなど、複雑化や難治化させる要因として十分に注意を払い対応すべきものである^{22,28,31)}。加えて、家族など周囲の反応や捉え方、

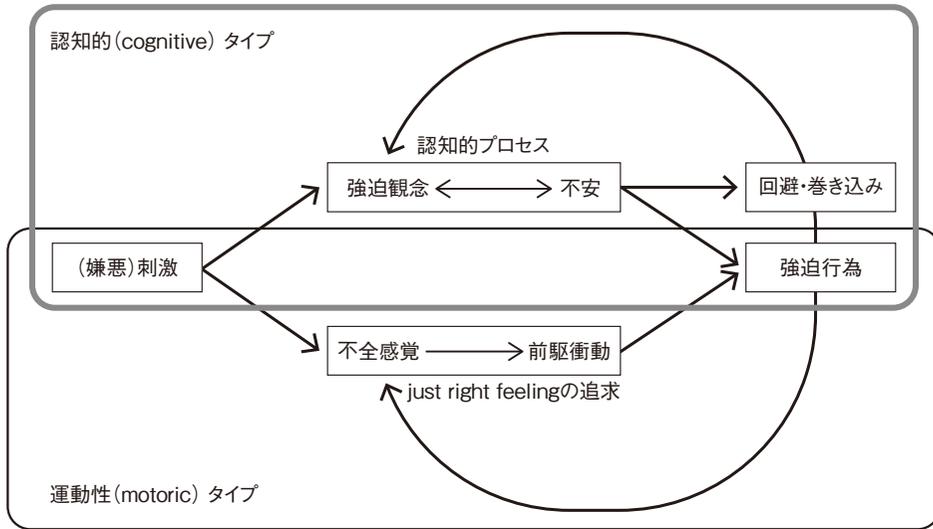


図1 OCDのメカニズム

対応の仕方によっても病状や予後は影響される。特にOCDでは、半数近くに家族など周囲の巻き込み行為が認められ、これは、①保証の要求、②強迫行為の強要、あるいは、③代行に大別される^{24,43)}。巻き込みは、それが長期化するほどに、自宅内の習慣や細部にまでわたるルールとして頑となり極端化しやすい。これに人格的病理が絡めば、巻き込み行為がしばしば操作的で暴力行為を伴うため、その巻き込み構造に家族は抵抗できず順応を余儀なくされやすく、また時に患者への罪悪感から拒絶することを躊躇してしまう。しかし、これが日常化する中で患者が自覚すべき変化の必要性や治療的モチベーションが低下してしまい、結果、患者はOCDとの共存を持続し、家族はそれを支えることとなりやすい³⁰⁾。

OCD患者では、発症後早期に受診に至ることは極めて稀であり、欧米の報告では発症から初診に至るまでの期間、すなわち未治療期間(duration of untreated illness : DUI)の平均は90.57ヵ月とされ、これは他の不安症患者やMDD患者に比してもより長期である¹¹⁾。さらには、強迫症状を主訴に自らの意思で専門治療施設の受診に至るものの割合は世界的にみても低率である⁷⁾。しかしな

がら、発症後より早期での治療介入は、強迫症状の習慣化やルールの拡大、あるいは全般化を阻害し、寛解に至る割合や再発予防効果を高め、結果的に良好な長期予後をもたらすものとなりうる¹⁰⁾。実際DUIが2年以内であれば、それ以上のものに比して、SSRIの有効性が有意に高いことが示されており¹²⁾、強迫症状の長期化や慢性化による神経可塑的な脳内メカニズムの変化も推察されている^{16,41)}。

これらを考慮すれば、個々に適切な薬物療法を選択し、CBTを含む治療全体の有効性を高める上で、社会的環境的要因に加え、症候学的特徴や精神病理、特にcomorbidityなどの横断的側面、さらにDUIや慢性化といった時間軸による縦断的側面を包括的に勘案し、治療ストラテジーを選択する必要がある。本稿では、OCD患者の治療、特に薬物の選択において注意すべきこれらの特性について、横断的側面ではcomorbidityに、縦断的側面では強迫症状の慢性化、習慣化にそれぞれ注目して概説し、薬物療法の意義と限界、そしてCBTを含む治療の最適化を考えてみたい。

I. OCD患者における comorbidity の内容や特徴

従来の研究を概観すれば、60%以上のOCD患者では、他の精神疾患の comorbidity が観察され、この頻度や内容はおおむね各地域や文化圏で同様とされる³²⁾。このうち、約20~37%にMDDが併存し、そしてその生涯有病率は約54~67%とされるなど、最も高率にみられるものである^{8,13,14,22,23,29,31,40)}。これには、攻撃的な内容などの強迫観念の存在や重症度がかかわり、さらにOCDの罹病期間との間に正の相関が指摘されるなど¹⁴⁾、OCDの先行発症後、二次的に出現することが一般的である。MDDの併存がOCDの治療予後にいかにかかわるかについては、SSRIなど薬物療法への反応性には関与しないという見解がおおむね一般的である。一方、CBTに関しては、MDDが重度の場合、その効果やアドヒアランスが低下するなど反応性不良の予測因子とされており、薬物療法の先行を要する場合が多いものと考えられる³¹⁾。

その他の comorbidity では、社交不安症 (social anxiety disorder : SAD) (current ; 3.6~26%, lifetime ; 18~36%) が多く、特定の恐怖症、パニック症など、それ以外の不安障害では、0~12%に併存し、生涯有病率は1~23%程度とされる^{8,13,22,23,40)}。さらには、強迫スペクトラム障害 (obsessive-compulsive spectrum disorder : OCSD), あるいは DSM-5 の「強迫症および関連症群」(Obsessive-compulsive and Related Disorder : OCRD) に分類されるもの、例えば心気症 (病気不安症) や身体醜形症 (body dysmorphic disorder : BDD), 抜毛症 (trichotillomania : TTM) などの comorbidity も高率で、それぞれの生涯有病率は、心気症が8.2~13%, BDDが6.3~12.9%, TTMが9.6~12.9%と報告されている^{8,13,22,23,29)}。実際、臨床で遭遇するケースの中には、OCRDが複数併存し相互移行や密接な関係性を認める場合があり、これはOCRDカテゴリー内の疾患間相互関連を支持するものと思われる²⁾。

また摂食障害の lifetime comorbidity は約4.7~9.6%であり、摂食障害患者におけるOCDの

comorbidity も高率である²⁹⁾。またOCD患者では、アルコール、トランキライザーなどの物質乱用の出現も、他の不安障害患者に比し高率とされる^{29,40)}。さらにTD、TICD、自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) など、通常幼少~児童期に出現する精神障害も少なくない。例えば、OCD患者でのASDの有病率は3~7%とされ、これは一般人口中の出現率に比して6~14倍高く、OCD患者の約20%に臨床的に有意なASD傾向を認め、これは一般人口での約10倍に相当する⁴⁾。ASD患者、または家族においても、OCDの有病率は高率で、頑なさや規律性など高度な強迫性格傾向を認めやすいという²⁰⁾。ASDの併存、あるいはASD傾向が高度なOCD患者では、溜め込み症状が高率であるなど強迫症状が多様で複雑化し、自傷行為といった攻撃性の抑制不全、cluster A PD や SAD, 注意欠如・多動症 (attention-deficit/hyperactivity disorder : ADHD) などの合併が高率であり、高度な抑うつや不安状態を伴ってQOLも低下し、さらにASD傾向が強調されやすい^{4,20,36)}。また他人との調和や疎通がうまく図れないといった社会性の乏しさが特徴的であるが、この点はASDに関連する病理に加え、OCDや抑うつ、SADなどの影響を受けるものと考えられる³⁶⁾。この併存がOCDの治療予後にいかに影響するかについての見解は一貫していない。われわれが行った1年間的前方視的調査では、高度のASD傾向は、OCD患者の定型的治療に対する反応性を若干低下させるものの、有意にはかかわらないことが示唆された³⁶⁾。実際、ASD患者は、行動、興味、活動の限定された反復的・常同の様式を伴い、OCDに類似した儀式的繰り返し行為がしばしばみられるが、これにはSSRIが有効とされている¹⁸⁾。しかしASD傾向は、精神病理や機能的、社会適応的問題などの重症化にかかわり、OCD患者のストレス脆弱性が強調されることは十分考えられ、特に長期経過の中で再発にかかわりやすい可能性が考えられる。このためストレス対処スキルの向上、患者の能力・適性に合った環境調整、家族など周囲のサポート体制の強化など

を含め、再発予防を念頭においたより包括的治療が必要となる。

一方、OCDとTICD、あるいはTDとには、密接な関連性が存在する。特に、児童・青年期OCD患者においては、これらのcomorbidityは20～59%と高率である^{5,15,21,29}。しかしながら、成人OCD患者を対象とした場合、TICDやTDなどのlifetime comorbidityは2.4～3.9%前後と、若年の場合に比し明らかに低率とされている^{13,29}。このような対象年齢による頻度の極端な差異は、OCDの早発とTICDとの相関を支持するものであるが、他方、これらの既往を成人期に確認することの困難さを示唆するものとも考えられる。この点、Bloch, M. H. ら⁵の前方視的調査では、平均年齢11.4歳のTD患者を、平均7.6年後に再調査したが、この間に41%が強迫症状を経験していた。再調査時には、85%の患者でチック症状は軽減していたが、強迫症状は重症化の傾向であった。一方、成人期までチック症状が持続していたケースでは、当初のチックがより重度であったという。このように、TICD、あるいはTDと強迫症状の長期経過は、必ずしもパラレルではなく、前者の多くは成人前に軽減するが、強迫症状は遷延しやすく、成人期に重症化することが少なくない。またTICDの生涯罹病を有するOCD患者の場合、DSM-5では「チック関連」と特定する必要があり、先に述べた運動性(motoric)タイプの特徴を呈しやすい³⁰。Symptom dimensionの中では、対称性/物の配置・整理整頓 dimension との特異的関連性が指摘されており²⁵、さらに早発で男性優位に出現することや、家族負因を認めやすいこと、あるいはSSRIへの反応性の乏しさ、抗精神病薬の付加投与の有効性、習慣逆転(habit reversal: HR)といった適用されるCBT技法の相違などの点で、典型例[認知的(cognitive)タイプ]とは異なる臨床像や経過を認めることが多い^{21,30}。このため、病歴聴取において、これらの既往や現病を把握することは、適切な治療選択を行う上で重要なものとなる。さらにASDやTICD、ADHDなどは、相互に併存する場合は少

なくなく¹⁹、これらがOCDの臨床像をより複雑化している可能性にも留意すべきである。

最後にPDに関しては、構造化面接法を用いた欧米での研究によると、OCD患者の36～88%に認めるとされ、中でも回避性(5～53%)、依存性(5～50%)、強迫性(5～28%)など、cluster Cに分類されるPDが一貫して高率であり^{3,13,28,29}、この点もわれわれの報告と一致している²⁸。その他、cluster A PDでは、統合失調型(schizotypal PD: SPD)が5～19%と比較的高率で、cluster B PDでは、演技性(5～20%)、境界性(0～19%)などを高率に認める。この中でSPDの併存は、OCDの難治性にかかわり²⁸、また強迫症状との関係については、symptom dimensionの中の対称性、あるいは溜め込み dimension と、強迫性PDあるいはPD数との有意な関連性が指摘されている^{3,27}。

このように、OCD患者では多彩なcomorbidityが高率に観察され、これらを複数有し、より多様化、複雑化していることも少なくない。このため標準的治療にとどまらず、精神病理の個別性を考慮した対応を検討することが必要となろう。

II. 強迫症状の特性に関する時間的変遷

上述したように、強迫症状の多くは、外出時の施錠の確認、トイレ後の手洗いなど日常や社会生活における通常の思考やこだわり、行動の延長上に出現する。一般的な強迫行為は、観念や介在する認知的プロセスの中で増大した圧倒的な不安に伴って出現する安全探求的な行動的反応であり、他の不安障害と同様に、嫌悪や恐怖する対象、あるいは状況に対する恐怖条件づけ、あるいは回避行動がしばしば観察される³⁰。さらに次第にそれに要する時間や回数を増しつつ、また機能的障害を拡大しつつ重症化し、習慣化してしまう³⁰。実際最近の知見によれば、発病当初の強迫行為には、不安を中和化する、あるいは安全や安心を希求するという不安や報酬への反応として生じる能動的で目的志向的行動(goal-directed behavior)といった特性がみられるが、徐々に不安にかかわ

らず、強迫行為が繰り返されるという習慣的行動 (habitual behavior) へと変移することが明らかにされており、その背景にある生物学的メカニズムが注目されている⁴¹⁾。

OCD に関する神経生物学的モデルでは、皮質-線条体-視床-皮質 (cortico-striatal-thalamic-cortical : CSTC) 回路が注目されてきた^{1,34)}。これに関する知見に基づいて提唱された OCD の脳病態仮説では、Saxena, S. ら³⁸⁾による前頭葉-皮質下回路に関する神経ネットワーク仮説 (OCD-loop 仮説) が最も注目されている。またその後の知見によって、CSTC 回路には並行する複数の回路、すなわち腹側感情回路、腹側認知回路、背側認知回路が存在し、皮質と線条体のどの領域がかかわるかにより、異なる機能を担うことが推測されている³⁵⁾。先にも述べたが、強迫症状が慢性化し長期的に持続すれば、運動性要素の習慣化傾向が増大しやすい。すなわち、これらの神経回路を中心とした脳内メカニズムの可塑的变化により、強迫行為は認知的要素を伴い不安や報酬への反応として生じる目的志向的なものから、より自動的に刺激-反応性を特徴とする習慣的なものへと変遷する^{16,41)}。このメカニズムについて、van den Heuvel, O. A. ら⁴¹⁾によれば、線条体の関与は目的志向的行動をとる早期ほど顕著で、経過に従い減弱していくが、一方で腹側感情回路がかかわり運動野や被殻、視床などと連結している感覚運動系の介在が高まって刺激-反応の自動化が進み、習慣的行動が強化されるという。さらに刺激-反応抑制不全を伴い、習慣性あるいは常同的に行動が繰り返されるという強迫性 (compulsivity) の増強には、CSTC の腹側、背側認知回路のバランスがかかわっており、その主体が腹側から背側にシフトしていく過程を想定している。

一方 Figeé, M. ら¹⁶⁾は、強迫行為の習慣化や常同行動化について嗜癮性障害との異同により論じ、これに、①報酬プロセスや罰に関する過敏さ、②負の強化因子、③認知・行動的柔軟性の欠如、さらに、④報酬学習などがかわることを示唆している。この中で OCD の習慣化には、前頭葉眼

窩野 (orbitofrontal cortex : OFC) や腹内側前頭前野 (ventro medial prefrontal cortex : vmPFC)、あるいは被殻前部の活動性減弱に伴う、目的志向性学習の低下がかかわっており、さらにこれは腹側線条体の活動性亢進によって強化されるという。しかしながら、OCD における習慣化形成において、アルコール依存など嗜癮性障害で認められた腹側から背側へのシフトは十分には確認されておらず、腹側、および背側 PFC-線条体回路の不均衡がかかわる可能性を指摘している。

特に発病から治療開始に至るまでの DUI が長期化するほど、SSRI の有効性が低下することが指摘されており¹²⁾、また当初の SSRI の有効性は不良な長期予後にかかわるとされている⁶⁾。このため、OCD が慢性化し、強迫症状が長期化している SSRI 抵抗例の薬物療法については、グルタミン酸系作動薬をはじめ、新たな薬物治療ストラテジーの検討が必要と考えられる^{16,22)}。この点、例えば TTM では、行為に至る前に緊張が高まり「意識を集中 (focused)」させ、開放感や満足感をめざす目的志向的な抜毛と、「自動的 (automatic)」、いわゆる習慣化した抜毛がみられ、不安やストレスが習慣化を促進させるという指摘¹⁶⁾の通り、これらのバランスは、個々の患者やその状態により不均質で変動的である。例えば Woods, D. W. らによれば、抜毛前の緊張感や開放感を毎回経験していたものの割合は、38%にとどまっていたという⁴²⁾。これについて、20 例の TTM 患者における Voxel Based Morphometry (VBM) 解析による脳画像所見では、健常対照者に比し、左側の線条体や扁桃体-海馬構成、両側の帯状皮質、補足運動野などにおける灰白質密度の有意な増大がみられ、習慣学習や認知・感情制御にかかわる脳部位の変化が確認されている⁹⁾。このことは、TTM において、目的志向性と習慣性にかかわる脳構造的変化が共存している可能性を示唆しており興味深い。このような TTM に対する薬物療法としては、SSRI に加え、グルタミン酸系作動薬である N アセチルシステイン、オランザピン、オピオイド阻害作用を有するナルトレキソンなどの有効性が報

告されている¹⁷⁾。SSRI や N アセチルシステインの有効性は皮膚むしり症でも指摘されており²⁶⁾，症候学的類似性からも，両障害間での生物学的機序の共有が推察されている。グルタミン酸系作動薬については，適応外ではあるが OCD に対する有効性も報告されており³⁷⁾，今後さらに適応や投与方法などの検討を要するが，特に強迫症状が長期間持続して習慣化が進み，SSRI に対する反応性が乏しいケースなどへの応用が期待される。

一方，CBT では目的志向学習による習慣化行動の抑制機能強化，あるいは条件づけされた大脳辺縁系における過剰反応の除去を重視し，特に曝露や反応妨害などによる行動介入，そしてより適応的行動への修正，対処スキルの獲得が重要となる。しかし習慣性が強化される過程には，負の強化や認知的柔軟性の欠如，報酬学習など，さまざまな認知行動的側面がかかわっており¹⁶⁾，多角的にアプローチを組み合わせる必要がある。先に述べた TTM や皮膚むしり症の CBT として，最も有効とされるものは，HR 法である^{17,32,39)}。その他，刺激統制法やリラクゼーション技法，動機づけ強化療法，さらに「心理的柔軟性を高めることで，避けられない痛みを受け入れながら有意義で豊かな人生を切り拓くこと」をめざす ACT (acceptance and commitment therapy) などが有効とされている³⁹⁾。これらの技法については，OCD が習慣化し，曝露反応妨害法の適応が困難な場合などでの応用が期待されるが，いまだこのようなケースへの適用法や有効性の検討は十分なされておらず，今後知見の集積が望まれる。

おわりに

OCD 治療において，寛解や再発予防をめざす上で CBT が重要となる。しかしこれへの導入や継続を支持し，有効性を最大化するためには，薬物療法の併用が不可欠であろう。現時点ではこの限界も明白であるが，これの反応予測，最適化には，発症後 DUI，あるいは慢性化における脳内メカニズムの変化，あるいは comorbidity といった背景にある精神病理の多様性など，個々のケース

における縦断的，横断的特性に注意することが必要である。すなわち薬物療法の効果が不十分な場合，社会的環境的要因の検討に加えて，これらを慎重に評価し，CBT の工夫を含む適切な治療選択を再考すべきであろう。今後 OCD のさらなる生物学的機序の解明，あるいは新たな治療ストラテジーの検討や展開において，このような OCD の異種性を考慮することが重要になるものと考えられる。

付 記 本稿の作成にあたり，平成 27～28 年度科学研究費補助金 (No. 15K09845) を一部用いた。

なお，本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Abe, Y., Sakai, Y., Nishida, S., et al.: Hyper-influence of the orbitofrontal cortex over the ventral striatum in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 25; 1898-1905, 2015
- 2) 有川綾子，三戸宏典，本山美久仁ほか：強迫関連症 (obsessive-compulsive and related disorders: OCRD) を複数併存していた 1 例. *精神経誌*, 117 (11); 893-901, 2015
- 3) Baer, L.: Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry*, 55 (Suppl); 18-23, 1994
- 4) Bejerot, S.: An autistic dimension: a proposed subtype of obsessive-compulsive disorder. *Autism*, 11; 101-110, 2007
- 5) Bloch, M. H., Peterson, B. S., Scahill, L., et al.: Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 160; 65-69, 2006
- 6) Bloch, M. H., Green, C., Kichuk, S. A., et al.: Long-term outcome in adults with obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*, 30 (8); 716-722, 2013
- 7) Brakoulias, V., Starcevic, V., Belloch, A., et al.: International prescribing practices in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Hum Psychopharmacol*, 31; 319-324, 2016
- 8) Brown, T. A., Campbel, L. A., Lehman, C. L., et al.: Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV

anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *J Abnorm Psychol*, 110 ; 585-599, 2001

9) Chamberlain, S. R., Menzies, L. A., Fineberg, N.A., et al. : Grey matter abnormalities in trichotillomania : morphometric magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*, 193 ; 216-221, 2008

10) Cherian, A. V., Math, S. B., Kandavel, T., et al. : A 5-year prospective follow-up study of patients with obsessive-compulsive disorder treated with serotonin reuptake inhibitors. *J Affect Disord*, 152-154 ; 387-394, 2014

11) Dell'Osso, B., Altamura, A. C. : Duration of untreated psychosis and duration of untreated illness : new vistas. *CNS Spectr*, 15 ; 238-246, 2010

12) Dell'Osso, B., Buoli, M., Hollander, E., et al. : Duration of untreated illness as a predictor of treatment response and remission in obsessive-compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry*, 11 ; 59-65, 2010

13) Denys, D., Tenney, N., van Megen, H. J., et al. : Axis I and II comorbidity in a large sample of patients with obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*, 80 ; 155-162, 2004

14) Diniz, J. B., Rasario-Campos, M. C., Shavitt, R. G., et al. : Impact of age at onset and duration of illness on the expression of comorbidities in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 65 ; 22-27, 2004

15) Eichstedt, J. A., Arnold, S. L. : Childhood-onset obsessive-compulsive disorder : a tic-related subtype of OCD? *Clin Psychol Rev*, 21 ; 137-157, 2001

16) Figeo, M., Pattij, T., Willuhn, I., et al. : Compulsivity in obsessive-compulsive disorder and addictions. *Eur Neuropsychopharmacol*, 26 ; 856-868, 2016

17) Franklin, M. E., Zangrabbe, K., Benavides, K. L. : Trichotillomania and its treatment : a review and recommendations. *Expert Rev Neurother*, 11 ; 1165-1174, 2011

18) Hollander, E., Soorya, L., Chaplin, W., et al. : A double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry*, 169 ; 292-299, 2012

19) Huisman-van Dijk, H. M., Schoot, Rv., Rijkeboer, M. M., et al. : The relationship between tics, OC, ADHD and autism symptoms : a cross-disorder symptom analysis in Gilles de la Tourette syndrome patients and family-members. *Psychiatry Res*, 237 ; 138-146, 2016

20) Ivarsson, T., Melin, K. : Autism spectrum traits in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder (OCD). *J Anxiety Disord*, 22 ; 969-978, 2008

21) 金生由紀子 : チック障害との関連による OCD の検討. *精神経誌*, 111 ; 810-815, 2009

22) 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 (Suppl) ; 5-53, 2007

23) 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

24) Lebowitz, E. R., Panza, K. E., Su, J., et al. : Family accommodation in obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother*, 12 ; 229-238, 2012

25) Leckman, J. F., Grice, D. E., Boardman, J., et al. : Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 154 ; 911-917, 1997

26) Lochner, C., Roos, A., Stein, D. J. : Excoriation (skin-picking) disorder : a systematic review of treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 13 ; 1867-1872, 2017

27) Mataix-Cols, D., Baer, L., Rauch, S. L., et al. : Relation to factor-analyzed symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder to personality disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 102 ; 199-202, 2000

28) Matsunaga, H., Kirilke, N., Miyata, A., et al. : Personality disorders in patients with obsessive-compulsive disorder in Japan. *Acta Psychiatr Scand*, 98 ; 128-134, 1998

29) Matsunaga, H., Seedat, S. : Obsessive-compulsive spectrum disorders : cross-national and ethnic issues. *CNS Spectr*, 12 ; 392-400, 2007

30) 松永寿人, 三戸宏典, 山西恭輔ほか : 強迫性障害の典型例. *精神科治療学*, 27 ; 929-934, 2012

31) 松永寿人 : 強迫症と抑うつ—その相互作用と臨床的意義—. *精神経誌*, 118 ; 522-530, 2016

32) 松永寿人, 吉田賢一 : 強迫症および関連症群への認知行動療法の適用をいかにするか. *認知療法研究*, 9 (1) ; 23-33, 2016

33) 松永寿人, 前林憲誠, 林田和久 : 強迫症 (OCD) 治療における薬物療法の位置づけ. *臨床精神薬理*, 20 (7) ; 781-788, 2017

- 34) 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
- 35) Milad, M. R., Rauch, S. L. : Obsessive-compulsive disorder : beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends Cogn Sci*, 16 ; 43-51, 2012
- 36) Mito, H., Matsuura, N., Mukai, K., et al. : The impacts of elevated autism spectrum disorder traits on clinical and psychosocial features and long-term treatment outcome in adult patients with obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*, 55 ; 1526-1533, 2014
- 37) Pittenger, C. : Glutamatergic agents for OCD and related disorders. *Curr Treat Options Psychiatry*, 2 ; 271-283, 2015
- 38) Saxena, S., Brody, A. L., Schwartz, J. M., et al. : Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 173 (Suppl) ; 26-37, 1998
- 39) Snorrason, I., Berlin, G. S., Lee, H. : Optimizing psychological interventions for trichotillomania (hair-pulling disorder) : an update on current empirical status. *Psychol Res Behav Manag*, 8 ; 105-113, 2015
- 40) Torres, A. R., Prince, M. J., Bebbington, P. E., et al. : Obsessive-compulsive disorder : prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *Am J Psychiatry*, 163 ; 1978-1985, 2006
- 41) van den Heuvel, O. A., van Wingen, G., Soriano-Mas, C., et al. : Brain circuitry of compulsivity. *Eur Neuropharmacol*, 26 ; 810-827, 2016
- 42) Woods, D. W., Flessner, C. A., Franklin, M. E., et al. : The Trichotillomania Impact Project (TIP) : exploring phenomenology, functional impairment, and treatment utilization. *J Clin Psychiatry*, 67 ; 1877-1888, 2006
- 43) Yanagisawa, Y., Matsuura, N., Mukai, K., et al. : Clinically related or predictive factors and impacts on long-term treatment outcomes of involvement behaviors in patients with obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*, 60 ; 105-113, 2015
-

**Clinical Significance, Limitations and Optimization of Pharmacotherapy
in the Treatment of Obsessive-compulsive Disorder (OCD) Focusing on Heterogeneity
in Cross-sectional or Longitudinal Traits of OCD Patients**

Hisato MATSUNAGA

Department of Neuropsychiatry, Hyogo College of Medicine

Among the current treatments for obsessive-compulsive disorder (OCD), cognitive-behavioral therapy (CBT) has proven effective in improving outcomes by achieving remission or strengthening response prevention. However, pharmacotherapy intervention, such as SSRI treatment, may support the introduction of CBT by helping to alleviate elevated anxiety and increase treatment motivation, making it indispensable for maximizing patient adherence and therapy effectiveness. To overcome the apparent limitations of current pharmacotherapy for OCD, cross-sectional or longitudinal evaluations should be made at the individual level among OCD patients. Such evaluations should focus comprehensively on psychopathological features, such as primary or secondary comorbid disorders, or temporal transition of the brain mechanism according to the duration of untreated or chronicity of OCD. Furthermore, these clinical factors should be taken into account when considering adequate treatment regimens for OCD patients who respond insufficiently to the standardized pharmacotherapy for OCD. Additionally, the consideration of such cross-sectional and longitudinal heterogeneity of OCD may be crucial to making progress in the exploration of the biological mechanism underlying OCD, and to developing more effective treatment strategies for OCD. For the treatment-refractory OCD patients, especially, novel individualized treatment approaches could include adaptation of glutamatergic agents or neuromodulation.

< Author's abstract >

< **Keywords** : obsessive-compulsive disorder, pharmacotherapy, cognitive behavioral therapy, comorbidity, neuroplasticity >
