

# 強迫症の診療ガイドライン

日本不安症学会 / 日本神経精神薬理学会

第1版

2025年（令和7年）8月10日

## 序文

強迫症の診療ガイドラインは、2018年3月、日本不安症学会と日本神経精神薬理学会が合同で不安症、強迫症のガイドラインを作成する不安症・強迫症診療ガイドライン合同作成委員会が組織された時点から、作成が開始された。全世界の科学的な根拠に基づく医療（Evidence Based Medicine：EBM）の考え方のもと、公益社団法人日本医療機能評価機構の「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2017」に沿って、社交不安症、パニック症、強迫症の診療ガイドラインのための薬物療法と精神療法に関する3つの Clinical Questions が決められ、それぞれのシステマティックレビューをもとに益（症状改善）と害（副作用等）のバランスを考慮して、完成された。成人（18歳以上）の強迫症に対する標準的ケア（治療）の簡潔なガイドラインであることから、医師を含む医療者と患者が科学的な根拠（エビデンス）を共有して診療方針を決定する「Shared decision making（共有意思決定）」に役立ててもらいたい。

(前付)

ガイドライン要約 (サマリー)

**CQ1-1: 成人の強迫症に推奨される薬物療法は何か?**

推奨:

1. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) を提案する。

(GRADE 評価: なし, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)

**CQ1-2: SSRI による治療に十分な反応を示さない強迫症に対して、薬物療法の対応 (第二選択) は何か?**

推奨:

1. 十分量、十分期間 SSRI を投与しても十分な反応性が得られない場合、risperidone, aripiprazole を追加投与する増強療法を提案する。(GRADE 評価: なし, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)

**CQ2: 成人の強迫症に推奨される精神療法 (心理的介入) は何か?**

推奨:

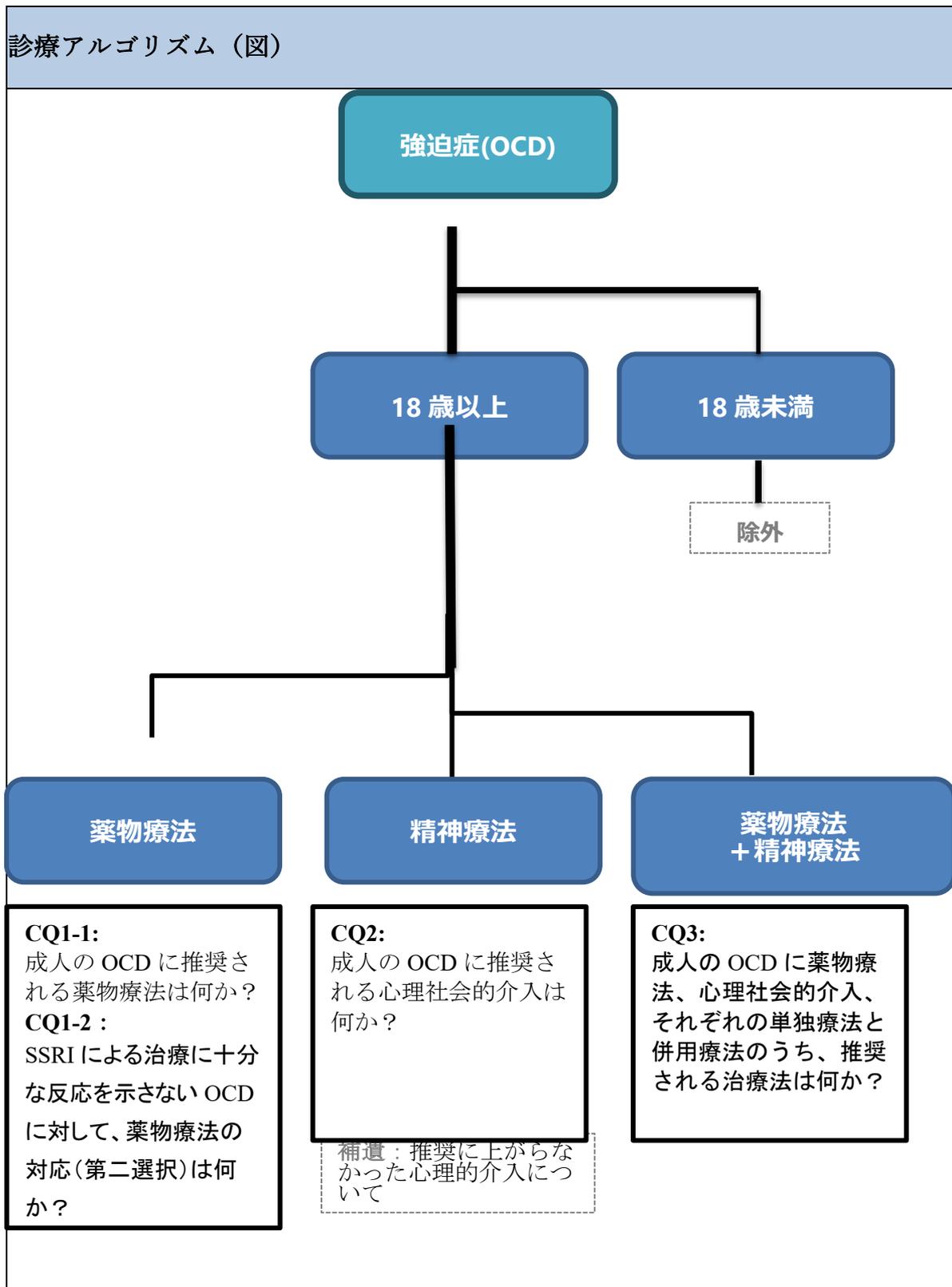
1. 曝露反応妨害法など行動療法を、強迫症に対して提案する。  
(GRADE 評価: なし, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)
2. 認知療法を、強迫症に対して提案する。  
(GRADE 評価: なし, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)
3. 認知行動療法 (行動療法的小および認知療法的技法を含む) を、強迫症に対して提案する。

(GRADE 評価: なし, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)

**CQ3: 成人の強迫症に薬物療法、精神療法それぞれの単独療法と併用療法のうち推奨される治療法は何か?**

推奨:

1. 成人の強迫症に対して、薬物療法と精神療法 (心理的介入) の併用を実施する/しないについて、推奨はない。



## 用語・略語一覧

### 用語

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) :

セロトニン再取り込み阻害薬 (serotonin reuptake inhibitor; SRI) :

脳内でセロトニンの再取り込みを阻害し、セロトニンの働きを増強する薬剤。

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) :

脳内でセロトニンとノルアドレナリンの再取り込みを阻害し、セロトニンとノルアドレナリンの働きを増強する薬剤。

認知行動療法 (cognitive behavioral therapy; CBT) :

認知 (物事の見方や出来事の受け止め方) や行動 (振る舞い方) を修正・改善し、不快な感情を軽減したり、社会への適応を高めたりする精神療法。このガイドラインでは、行動療法的な治療技法と認知療法的な治療技法の両方を含む広義的な治療法を指す。

行動療法 (behavior therapy; BT) :

実験研究から導き出された学習 (経験による比較的永続的な行動の変容) に関する諸原理を臨床に応用した心理療法の総称。

認知療法 (cognitive therapy; CT) :

歪んだ認知的解釈が否定的な感情や非機能的行動をもたらすという認知モデルをもとに、非合理的な信念や認知の歪みに介入する心理療法の総称。

曝露反応妨害法 (exposure and response prevention; ERP) :

不安や不快感を引き起こす刺激に対して、クライアントが十分な時間、その刺激に直面し、その後生じた不安や不快感を軽減するための強迫行為をせずにすませる技法。

ランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) :

評価の偏りを避け、客観的に治療効果を評価することを目的とした研究試験方法。被験者を無作為に介入群と比較対照群に割り付けて実施し評価を行う。

システマティックレビュー (systematic review; SR) :

文献をくまなく調査し、ランダム化比較試験 (RCT) の様な質の高い研究のデータを、出版バイアスの様なデータの偏りをできるだけ取り除き、分析を行う。

メタ解析 (meta-analysis; MA) :  
複数の研究結果を統合し、分析する統計解析。

ネットワークメタ解析 (network meta-analysis; NMA)  
3 種類以上の介入群を同時にメタ解析する統計解析。

#### **略語**

CGI : Clinical Global Impression

CPG : clinical practice guidelines

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

GRADE : The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

ICD : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

QOL : quality of life

WHO : World Health Organization

Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale

## (I) 作成組織・作成過程

### 1. 作成組織

#### 1.1. 作成主体：

日本不安症学会、日本神経精神薬理学会

#### 1.2. ガイドライン統括委員会：

朝倉 聡委員長（北海道大学保健センター・大学院医学院健康管理医学教室）北海道札幌市、精神科医、臨床精神薬理研究者

稲田 健副委員長（北里大学医学部精神科学）神奈川県相模原市、精神科医、臨床精神薬理研究者

清水栄司委員（千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学）千葉県千葉市、精神科医・公認心理師・認知行動療法研究者、ランダム化比較試験による研究者

高塩 理委員（東京医科大学八王子医療センター）東京都八王子市、精神科医、臨床精神薬理研究者

井上 猛委員（東京医科大学精神医学分野/札幌花園病院）東京都新宿区/札幌市、精神科医、精神薬理研究者

#### 1.3. ガイドライン作成グループ（委員会）：

朝倉 聡委員長（北海道大学保健センター・大学院医学院健康管理医学教室）北海道札幌市（以下、委員）、精神科医

清水栄司（千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学）千葉県千葉市、精神科医、公認心理師

井上 猛（東京医科大学精神医学分野/札幌花園病院）東京都新宿区/札幌市、精神科医

佐々木 司（東京大学大学院教育学研究科健康教育学分野）東京都文京区、精神科医

熊野宏昭（早稲田大学人間科学学術院）埼玉県所沢市、心療内科医、公認心理師

稲田 健（北里大学医学部精神科学）神奈川県相模原市、精神科医

松永寿人（兵庫医科大学精神科神経科学講座）兵庫県西宮市、精神科医

塩入俊樹（岐阜大学大学院医学系研究科精神医学学分野）岐阜県岐阜市、精神科医

今井必生（大橋クリニック）兵庫県宝塚市、精神科医

竹島 望（つながりクリニック）神奈川県藤沢市、精神科医

早坂 佑（流山おおたかの森こころとねむりのクリニック）千葉県流山市、精神科医

馬場俊明（久喜すずのき病院）埼玉県久喜市、精神科医

#### 1.4. システマティックレビューチーム：

松永寿人（兵庫医科大学精神科神経科学講座）兵庫県西宮市、精神科医  
中尾智博（九州大学大学院医学研究院精神病態医学）福岡県福岡市、精神科医  
村山桂太郎（九州大学病院精神科神経科）福岡県福岡市、精神科医  
久能勝（千葉大学子どもこころの発達教育研究センター）千葉県千葉市、精神科医  
吉田賀一（兵庫医科大学病院臨床心理部）兵庫県西宮市、公認心理師  
中前貴（京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学）京都府京都市、精神科医

#### 1.5. 外部評価委員会：

貝谷久宣（医療法人和楽会、パニック障害研究センター）東京都港区、精神科医  
鈴木伸一（早稲田大学人間科学学術院）埼玉県所沢市、公認心理師  
奥村泰之（一般社団法人臨床疫学研究推進機構）東京都町田市、疫学者  
有園正俊（OCD サポート）東京都武蔵野市、公認心理師、精神保健福祉士  
生坂政臣（千葉大学医学部附属病院総合診療科）千葉県千葉市、総合診療医

#### 1.6. ガイドライン作成事務局：

朝倉 聡事務局長（北海道大学保健センター・大学院医学院健康管理医学教室）北海道札幌市、精神科医  
清水栄司（千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学）千葉県千葉市、精神科医、公認心理師  
井上 猛（東京医科大学精神医学分野/札幌花園病院）東京都新宿区/札幌市、精神科医  
稲田 健（北里大学医学部精神科学）神奈川県相模原市、精神科医  
高塩 理（東京医科大学八王子医療センター）東京都八王子市、精神科医  
関 陽一（千葉大学こどもこころの発達教育研究センター）千葉県千葉市、公認心理師  
村山桂太郎（九州大学病院精神科神経科）福岡県福岡市、精神科医

## 2. 作成過程

### 2.1. 作成方針と目的：

2018年3月、日本不安症学会と日本神経精神薬理学会が合同で不安症、強迫症のガイドラインを作成することが両学会理事会で決まり、不安症・強迫症診療ガイドライン合同作

成委員会が組織された。2018年3月15日に最初の会議が開催され、作成方針が決定した。この作成方針は、後に日本不安症学会と日本神経精神薬理学会の理事会で承認された。国内外で実施された精神療法、薬物療法の臨床試験を網羅的に検討し、系統的レビューを実施して、治療の推奨を作成することである。さらに、最新の国内外の系統的レビューがある場合には、この系統的レビューを利用して推奨を作成することができることとした。不安症、強迫症の臨床では、診断、診立て、精神療法、薬物療法、心理教育、精神科リハビリテーションを含めたその他の非薬物療法が一体となり診療が行われることから、単なる治療ガイドラインではなく、診療ガイドラインを作成することを目的とした。

強迫症の診療ガイドラインの目的は、成人（18歳以上）の強迫症患者の治療に関して、薬物療法と精神療法のそれぞれの症状改善のような益のアウトカムと害のバランスを考慮した推奨案を提示することである。

## 2.2. 使用上の注意：

本ガイドラインは臨床場面における診療の支援を目的に作成されたものであり、治療を決定づけるものではないため、時に応じてガイドラインにしばられずに医師の裁量で治療を工夫することも必要である。また、本ガイドラインは治療を決定づけるものではない。本ガイドラインの内容は医療訴訟上の根拠となるものではないので、本ガイドラインから逸脱したことを過失とみなすことはできない。

## 2.3. 利益相反（過去3年間）：

### 2.3.1. ガイドライン参加者の利益相反情報

利益相反は、日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス（平成29年3月発表）に基づいた申告項目と開示基準額（金額区分①、②、③）により、個人の利益相反と組織の利益相反の申告が行われ、ガイドラインの委員長・副委員長の就任資格条件、委員の就任資格条件、投票権の付与の可否の検討がなされた。利益相反の項目は、過去3年間の1、企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額、2、株の保有と、その株式から得られる利益、3、企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬、4、企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬、5、企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料、6、企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費、7、企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金、8、企業などが提供する寄附講座、9、その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など）の有無について、申告者およびその配偶者、一親等内の親族、または収入・財産的利益を共有する者についての書面での申告であった。

稲田健；講演料（大塚製薬、住友ファーマ、エーザイ）

高塩 理：講演料（ヴィアトリス製薬、大塚製薬、住友ファーマ、武田薬品工業、ファイザー、Meiji Seika ファルマ）

井上 猛：講演料（住友ファーマ、持田製薬、大塚製薬、ヴィアトリス製薬、武田薬品工業）、寄附金（住友ファーマ、塩野義製薬）

熊野宏昭：研究費（ロゴサイエンス社、Awarefy 社）、社外取締役（ロゴサイエンス社）、株の保有（Tesla）

松永寿人：講演料（Meiji Seika ファーマ、アッヴィ、日本イーライリリー）

塩入俊樹：講演料（武田薬品工業、共和薬品、ヴィアトリス、ルンドベック、田辺三菱製薬、吉富製薬、持田製薬、住友ファーマ、塩野義製薬、大塚製薬、東和薬品、MSD、日本ベーリンガーインゲルハイム、興和創薬、エーザイ、小野薬品）、寄附金（田辺三菱製薬、住友ファーマ、持田製薬、武田薬品工業、塩野義製薬）

金井嘉宏：講演料（株式会社アドバンテッジ リスク マネジメント）

以上の他の委員について利益相反はない。

アカデミック利益相反に配慮し、医師、公認心理師等多職種の委員構成とし、1学会に偏らないように、学会の会員以外の委員も委員会に加わり、公正な意見が得られるように配慮した。さらなるアカデミック利益相反の配慮のために、次回ガイドライン改訂時には、薬剤師等の委員を加えるように心がけていく。

### 2.3.2. 学会の利益相反情報

ガイドライン作成を行った日本不安症学会と日本神経精神薬理学会の組織としての利益相反情報は以下の通り。

日本不安症学会の事業活動における資金提供を受けた企業の記載

①「強迫症診療ガイドライン」の作成に関連して、資金を提供した企業名  
なし

②日本不安症学会の事業活動（「強迫症診療ガイドライン」の作成以外）に関連して、資金（寄付金等）を提供した企業名

1) 共催セミナー等

- ・ニプロ株式会社
- ・ヴィアトリス製薬株式会社
- ・住友ファーマ株式会社
- ・Meiji Seika ファルマ株式会社
- ・武田薬品工業株式会社
- ・ルンドベック・ジャパン株式会社

- ・エーザイ株式会社
- ・大塚製薬株式会社
- ・日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
- ・MSD 株式会社
- ・持田製薬株式会社
- ・吉富薬品株式会社

## 2) 学会誌広告

- ・株式会社ジーエムジェイ
- ・塩野義製薬株式会社
- ・Meiji Seika ファルマ株式会社
- ・武田薬品工業株式会社
- ・ヴィアトリス製薬株式会社
- ・MSD 株式会社
- ・ルントベック・ジャパン株式会社
- ・住友ファーマ株式会社
- ・大塚製薬株式会社

## 3) 学術大会 広告

- ・ルントベック・ジャパン株式会社
- ・株式会社医学書院
- ・塩野義製薬株式会社
- ・ヴィアトリス製薬株式会社
- ・武田薬品工業株式会社
- ・持田製薬株式会社
- ・共和薬品工業株式会社

## 4) 学術大会ホームページバナー広告

- ・住友ファーマ株式会社

## 5) 学術大会企業展示

- ・帝人ファーマ株式会社
- ・有限会社稲垣書店

一般社団法人日本神経精神薬理学会の事業活動における資金提供を受けた企業の記載

①「強迫症診療ガイドライン」の作成に関連して、資金を提供した企業名

なし

②日本神経精神薬理学会の事業活動（「強迫症診療ガイドライン」の作成以外）に関連して、資金（寄付金等）を提供した企業名

1) 共催セミナー等

- ・アッヴィ合同会社
- ・アボットメディカルジャパン合同会社
- ・アレクシオンファーマ合同会社
- ・エーザイ株式会社
- ・エフピー株式会社
- ・大塚製薬株式会社
- ・大原薬品工業株式会社
- ・小野薬品工業株式会社
- ・協和キリン株式会社
- ・株式会社サンウェルズ
- ・住友ファーマ株式会社
- ・第一三共株式会社
- ・太陽ファルマ株式会社
- ・武田薬品工業株式会社
- ・日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
- ・日本メディフィクス株式会社
- ・ノバルティスファーマ株式会社
- ・ノーベルファーマ株式会社
- ・株式会社 PARKINSON Laboratories
- ・ブロードマインド株式会社
- ・ルンドベック・ジャパン株式会社

2) 法人会員会費

- ・アッヴィ合同会社
- ・アルフレッサファーマ株式会社
- ・大塚製薬株式会社
- ・塩野義製薬株式会社
- ・セオリアファーマ株式会社
- ・住友ファーマ株式会社
- ・武田薬品工業株式会社

- ・日本イーライリリー株式会社
- ・富士フイルム和光純薬株式会社
- ・Meiji Seika ファルマ株式会社
- ・ルントベック・ジャパン株式会社

### 3) 広告

- ・アイングループ
- ・アルジェニクスジャパン株式会社
- ・ヴィアトリス製薬株式会社
- ・大塚製薬株式会社
- ・京都薬品工業株式会社
- ・CYBERDYNE 株式会社
- ・株式会社シーユーシー
- ・住友ファーマ株式会社
- ・第一三共株式会社
- ・田辺三菱製薬株式会社
- ・帝国製薬株式会社
- ・株式会社トクヤマ
- ・日本イーライリリー株式会社
- ・ノバルティスファーマ株式会社
- ・株式会社ハートフェルト
- ・吉岡薬品株式会社

### 4) 著作権使用料（印税）

- ・株式会社医学書院
- ・医療法人愛命会 泉原病院
- ・昭和大学附属烏山病院
- ・株式会社パシオン
- ・ユサコ株式会社

### 5) 寄付等

- ・一丸ファルコス株式会社

日本不安症学会と日本神経精神薬理学会に対してガイドライン作成に関連した資金を提供した企業はなく、本ガイドラインの作成以外の事業活動に関連して資金を提供した企業

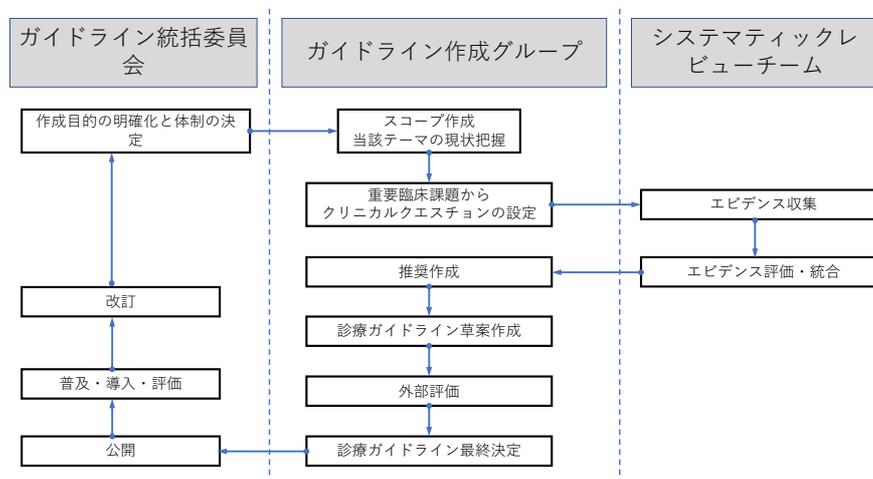
は本ガイドライン策定プロセスに参加していない。よって、日本不安症学会と日本神経精神薬理学会への資金提供者の見解は本ガイドラインの内容に影響していない。

## 2.4. 作成資金：

本ガイドラインの作成主体は日本不安症学会と日本神経精神薬理学会であり、両学会からガイドライン作成に要する資金が提供された。そのほか、製薬企業等からの資金提供はない。資金提供者がガイドラインの内容に影響を与えることはない。

## 2.5. 組織構成：

以下のような組織編成で推奨決定、ガイドライン作成を実施した。



## 2.6. 作成過程の詳細：

### 推奨草案の作成

2018年3月に日本不安症学会と日本神経精神薬理学会の学会員、役員を中心に不安症・強迫症診療ガイドライン合同作成委員会が結成され、診療ガイドライン作成の方針について議論され、決定した。範囲を作成した後、システマティックレビューチームが国内外の強迫症の文献を網羅的に検索し、系統的レビューを行い、その結果をもとに、推奨草案を作成した。

### 外部評価

2019年12月にガイドラインの質の改善、推奨草案へのフィードバック収集、適用可能性と実現可能性の目的に、5人の外部評価委員からの評価を受けた。自由回答形式の質問で、評価の要約としては、ネットワークメタアナリシスのGRADEシステムの適用についてのコメントを受けて、ガイドライン作成者が最終的な推奨決定に際し、評価結果を考慮したが、直接比較の個別の研究の必要データが入手できなかったため、ネットワークメタアナリシスのGRADE評価を行わないこととした。

### 最終的な推奨決定

2025年1月13日のガイドライン作成委員会の合議で12名中12名の賛成で（2/3以上の賛成で承認）、推奨文と最終的な投票が一致し、決定した。推奨文は2025年5月に両学会の理事会の承認を得た。202〇年〇月に両学会のホームページで患者、家族等一般の人々からパブリックコメントを集めて検討した後、ガイドラインを確定した。

なお、本ガイドラインは公益社団法人日本精神神経学会ガイドライン検討委員会、日本臨床精神神経薬理学と連携し作成が行われた。また、本ガイドラインは日本認知・行動療法学会の後援を受けている。

## (II) スコープ

本ガイドラインの想定される利用者、利用施設

強迫症の治療に携わる医療関係者（医師、公認心理師、看護師、精神保健福祉士、作業療法士など）および強迫症の患者や家族、支援者

適応が想定される臨床現場：

- 一次医療（プライマリーケア：一般内科、精神科、心療内科を含む）
- 二次医療（精神科専門医療機関）

ガイドラインの利用方法：標準的ケア（治療）の推奨

### 1. 強迫症の基本的特徴

#### 臨床的特徴

強迫症(obsessive-compulsive disorder; OCD)は、米国精神医学会による精神疾患の診断と統計のマニュアルである DSM-5 において、従来の不安障害カテゴリーから分離され、現在は「強迫症および関連症群」の中核的疾患となっている。

この特徴的な臨床症状は、強迫観念あるいは強迫行為のいずれか、あるいは両方を認めることである。強迫観念とは、反復的で持続的な思考、衝動、あるいはイメージで、侵襲的で好ましくないものとして体験される。たいていの人にとってそれは強い不安や苦痛の原因になるものであり、無視や抑え込もうとしたり、他の思考や行動（例；手を洗う、心の中で呪文を唱えるなどの強迫行為）により中和を試みたりする

一方強迫行為とは、繰り返しの行動(例；手を洗う、順番に並べる、確認するなど)、または心の中の行為(例;祈る、数える、声を出さず言葉を繰り返すなど)であり、通常は強迫観念による苦痛や不安を予防あるいは緩和したり、何か恐ろしい出来事を避けたりすることを目的とする。しかしこれらの行為は現実的な意味ではつながりはなく、明らかに不合理で過剰なものである。多くの場合、強迫観念と行為の両方が見られ、いずれも自ら制御ができず、著しい苦痛や支障を来す点が、通常の思考や行為との相違となる。具体的には、公衆トイレやつり革など、公共のものへの接触で、汚染や感染の脅威を強く感じれば、それを完全に浄化したい欲求から執拗に手洗いを続け、あるいは泥棒や火事を恐れるがあまり、そのリスクをなくそうと外出前に施錠やガス栓の確認を切りなく繰り返したり、家族に「大丈夫」という保証を何度も求めたりする。すなわち、通常の強迫行為は、強迫観念や認知的プロセスにより増大した不安に対する安全探求的で目的志向性の行動的反応であり、次第にそれに要する時間や回数を増しつつ、また嫌悪や恐怖する対象あるいは状況を避けるという回避行動や、保証の要求など家族への巻き込みを拡大しつつ重症化し、習慣化してしまう。一般的に OCD は、このような観念・行為の無意味さや不合理性、過剰性を

十分に認識し、何とか制御しようと抵抗を試みているものの、不安や怖さ、苦痛に圧倒され思うように止められず、この点からも大きな葛藤やストレスが生じている。

強迫行為の出現は、観念や不安への反応としての典型的パターン以外にも、「厳密に適用しなければならないルールに従って、駆り立てられる様に行なわれる」場合がある。これは極めて頑なで常同的なもので、通常この様な繰り返し行為には、観念、あるいは認知的不安増強プロセスの先行を認めない、あるいは不明瞭である。この多くでは視覚、あるいは触覚などに関連した不安全感、「気持ちの悪さ」などが先行し、それを正したいという前駆衝動、「まさにぴったり感(just right feeling)」の追求や不安全感の緩和などを目的として、特定の行動が繰り返される。すなわち感覚現象が特徴的である。例えば、スリッパの不揃いが目について気になれば、「ぴったり」と左右対称に並べ直す動作を延々と繰り返したり、腕を袖に通す時の感覚や、ドアや冷蔵庫の扉を閉めた時の完璧な「まさにぴったり感」にこだわり、服の着脱、ドアや冷蔵庫の開閉を延々と繰り返したりしてしまう。これは些細な日常動作中にも出現し、概ね自我親和性で洞察に乏しい。さらに「勉強前に机の上の文具の配置が気になり、気持ちが納得するまでなかなか勉強にかかれない」ことや、「着替えや移動の前に、それを行うタイミングや手順が気になり、頭の中で納得できるまで、動作が何度も止まって次の行動に移りにくくなる」といった状態が生じることもある。

OCDは、薬物療法、精神療法（心理社会的介入）によって治療される。どちらの治療法を選ぶか、あるいは両方を選択するかは、患者の年齢や症状などを考慮し、利用可能性や患者の好みなどを踏まえて決定される。薬物療法については、わが国では選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）であるフルボキサミン、パロキセチンが保険適用となっている。また、精神療法としては認知行動療法（CBT）が医師あるいは医師と看護師が共同して保険診療として行うことができる。

実臨床においては、ベンゾジアゼピン系抗不安薬を含め種々の薬物療法が利用されており、SSRIに分類される薬剤においても治療効果や忍容性による相違など、どの薬剤が推奨される薬物療法であるかについてガイドラインが必要である。また、精神療法については認知療法をベースにしたCBT以外にもマインドフルネス認知療法、アクセプタンス&コミットメントセラピー等第三世代に位置づけられるCBTや力動的な精神療法、森田療法など種々の精神療法が利用されており、どの精神療法が推奨されるかガイドラインが必要である。さらに薬物療法あるいは精神療法について、それぞれ単独で用いた場合と両方を併用した場合についての検討も必要である。

これまでに報告されているガイドライン、システマティックレビュー、メタ解析等の関連性を検討し、推奨の根拠となっているエビデンスを強化し、ガイドラインに必要な重要なエビデンスギャップを埋め、わが国におけるガイドラインを作成する必要がある。

## 疫学的特徴

前述の DSM-5 によると、OCD は米国における 12 か月有病率が 1.2%、世界的には 1.1-1.8%程度とされている。従来の見解でも一般人口中の生涯有病率は概ね 1-2%程度、男女比はほぼ同等で、平均発症年齢は 20 歳前後とされている。男性がより早発の傾向であり、女性では結婚や出産に関わる時期の発症が比較的多い。すなわち小児期では男性の、成人期では女性の有病率が高い傾向にある。

## OCD の診療の全体的流れ

成人 OCD 患者に対して有効とされている治療には、心理教育に加え、薬物療法と精神療法（心理社会的介入）がある。前者は SSRI を中心とした抗うつ薬であり、後者は CBT が有効とされている。しかしながら、どの薬物療法あるいはどの心理社会的介入が最適であるかについては、定まっていない。また、双方の治療法における優位性あるいは併用療法の有効性についても結論が出ていない。

そこで今回の治療ガイドラインでは、成人 OCD 患者に対して、薬物療法、心理社会的介入それぞれ、どの治療法が推奨されるか、さらに薬物療法と心理社会的介入の併用が推奨されるかを検討する。

## 2. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

本診療ガイドラインがカバーする範囲（対象集団、年齢、性別）：

- ・ 強迫症患者（18 歳以上、いわゆる成人）性別は問わない

本診療ガイドラインがカバーしない範囲：（除外集団、臨床状況、重症度、併存疾患を含む）

- ・ 児童、若年の強迫症患者（18 歳未満）
- ・ 他の精神疾患（統合失調症、双極性障害、物質関連障害、発達障害等）が併存する患者
- ・ 臨床的に問題となる不安定な身体疾患を合併している患者
- ・ 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性
- ・ 脳器質的疾患、神経変性疾患を有する患者
- ・ 明らかな自傷／自殺、他害のリスクを有する患者
- ・ 明らかな知的障害を有する患者

## 3. システマティックレビューに関する事項

### エビデンスの検索

(1) エビデンスタイプ：

既存の診療ガイドライン、システマティックレビュー (systematic review; SR) / メタ解析 (meta-analysis; MA) 論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、すべてのランダム化比較試験 (RCT) を検索の対象とする。

## (2) データベース：

- ・ 個別研究論文については、PubMed、
- ・ SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library
- ・ 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse
- ・ 日本語文献については、医中誌 WEB

## (3) 検索の基本方針：

介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特定しない。

## (4) 検索対象期間：

全てのデータベースについて、CQ1-1 は 2018 年 12 月 31 日まで、CQ1-2 は 2019 年 4 月 30 日まで、CQ2、CQ3 は 2018 年 10 月 31 日まで（それぞれを検索実施日として入手できたもの）とする。

## (5) 文献の選択基準、除外基準：

エビデンスの選択基準としては、対象集団は、成人（18 歳以上）の強迫症で、研究デザインは、RCT を優先し、比較対照としては、偽薬群、待機群等で、アウトカムは、益（強迫症状改善）、害（副作用、有害事象等による治療からの脱落）等とし、言語は英語、日本語によるものとした。

採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在する場合は、それを第一優先とする。

採用条件を満たす CPG、SR 論文がない場合は、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。

de novo SR では、採用条件を満たすすべての RCT を優先して実施する。

採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。

採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。

## (6) エビデンスの評価と統合の方法：

エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」の方法に基づく。

エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。

## 4. 推奨決定から最終化、導入方針まで

### (1) 推奨作成の基本方針

推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には投票を行って決定する。

推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。

### (2) 最終化

外部評価を実施する

### (3) 外部評価の具体的方法

外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。

### (4) 公開の予定

不安症・強迫症ガイドライン作成合同委員会が公開の最終決定をする。公開の方法は、ガイドライン作成グループと不安症・強迫症ガイドライン作成合同委員会が協議の上決定する。

## (III) 推奨

### CQ1-1：成人の強迫症に推奨される薬物療法は何か？

推奨：

1. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) を提案する。

(GRADE 評価：なし、推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)

#### ●付帯事項：

1. 本邦で強迫症への適応のある薬剤は、fluvoxamine(フルボキサミン；ルボックス®、デプロメール®など、他ジェネリック医薬品あり)、paroxetine(パロキセチン；パキシル®など、他ジェネリック医薬品あり)、であり、これらの薬剤を第一選択に提案する。

2. 本邦で強迫症への適応のない薬剤のうち、SSRIである sertraline (セルトラリン；ジェイゾロフト®など、他ジェネリック医薬品あり) および escitalopram(エシタロプラム；レクサプロ®)、三環系抗うつ薬である clomipramine(クロミプラミン；アナフラニール®など、他ジェネリック医薬品あり) についても上記薬剤と同等の効果が報告されている。ただし、これらの日本人強迫症患者に対する有効性・安全性に関する RCT のデータは、当然のこと認められず、その確認はなされていない。さらに一般論として、国内市場での未承認薬による薬物療法は、通常の保険診療とは異なり、患者に対する倫

理的配慮のもと、国内未承認であることの特別な益と害についての十分な説明と同意を患者から書面で得た上で行うべきものであり、当ガイドラインの責任の範囲を超えるものである。

3. Benzodiazepine (BDZ) 系薬剤については十分な研究が行われていないため、今回のガイドラインでは推奨の有無の対象外としている。ただ強迫症に関しては、参照した海外のガイドラインにおいても推奨に挙げられていない。

## 1. 背景、この問題の優先度

成人の OCD において、薬物療法は、強迫症状を改善させることが示されている。一方で薬物療法には副作用もある。益と害を勘案した上で、現在の日本の医療体制で行える有用な薬物療法について明らかにする必要がある。

## 2. 解説

エビデンスの要約：

成人の OCD に関する既存のガイドラインまたはシステマティックレビュー (SR) / メタ解析 (MA) について PubMed にて検索したところ、薬物療法に関する最新のネットワークメタ解析 (network meta-analysis; NMA) として、Skapinakis, P., et al. (2016)

“ Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis.”<sup>1)</sup>が該当した。そのため、この NMA を既存の NMA として、以後の文献を加えて統合することを目指して解析を行なった。データベース検索後、一次および二次スクリーニングを行った結果、本 CQ に合致する研究は同定されなかった。以上の結果から、CQ1 の推奨に関するエビデンスについては、上記の既存の NMA 及び既存の治療ガイドライン（「4. 関連する他の診療ガイドラインの記載」の項、参照）を参考に作成された。

研究方法の限界（サンプリング、盲検化、割り付けの隠蔽化、分析方法）：

他のクラスの薬剤（抗てんかん薬および類似薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、 $\beta$  ブロッカー、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬、可逆的モノアミンオキシダーゼ阻害薬、セロトニン遮断再取り込み阻害薬）については先行する SR 後の新たな研究はなく、いずれも十分な研究が行われていないため、今回のガイドラインでは推奨の有無の対象外とした。

## 3. パネル会議

### 3-1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？（アウトカムの妥当性、研究結果の一貫性、研究間の結果の方向性）

今回既存の SR/MA として用いた報告 1) については NMA の対象となった RCT は fluvoxamine が 13 本、paroxetine 8 本であるが、sertraline 7 本、escitalopram 1 本、fluoxetine 6 本、citalopram 2 本のみであり、また本邦におけるデータは極めて乏しいため、エビデンスの確実性は「低」と判断した。

### 3-2. 利益と害のバランスはどうか？（利益の大きさと害の大きさ）

SSRI はプラセボと比し有意な治療効果が得られている。Clomipramine もプラセボよりも有意な治療効果を示したが、SNRI である venlafaxine は治療効果の点でプラセボと有意な差はみられなかった。SSRI の望ましくない効果として、眠気や悪心、口渇、便秘といったものがみられるが、脱落率からはプラセボと比較して大きな差がないと考えられることから<sup>2)</sup>、益（反応性と強迫症状の改善が有意）と害（治療からの脱落）とのバランスは益の方がやや高いと判断した。

### 3-3. 患者の価値観や好みはどうか？

SSRI の副作用には留意する必要があるが、脱落率においてはプラセボと有意な差は認めていない。効果および副作用を十分説明の上で、患者の同意のもと薬物療法を選択するのであれば、患者の価値感や好みに重要な不確実性や多様性はないと判断した。

### 3-4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？（実診療への適用可能性）

治療費は現状の保険診療の範囲内でまかなわれ、保険点数は通院精神療法（初診 60 分以上非指定医 550 点：指定医 600 点、再診 30 分未満非指定医 290 点：指定医 315 点、30 分以上非指定医 390 点：指定医 410 点）、及び薬価（1 日約 30 円～300 円）である（2024 年 4 月 1 日現在）。精神科医療機関であれば、薬物療法を受けることは可能であり、治療の有効性が示されているため、費用対効果は高いと考えられる。

### 3-5. 推奨のグレーディング

パネル会議での話し合いでは、GRADE 評価を行わず、全員が「弱い推奨」に賛同した。

## 4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

既存のガイドラインとしては、英国の政府機関である英国国立医療技術評価機構（National Institute for Health and Care Excellence: NICE）によるガイドライン（以下、NICE<sup>3)</sup>）、アメリカの The American Psychiatric Association (APA) Practice Guidelines<sup>4)</sup>、ドイツの 20 の専門学会により出された S3 guideline（以下、S3<sup>5)</sup>）、World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines<sup>6)</sup>が公表されている。本邦には既存のガイドラインはない。

NICE では、薬物療法の第 1 選択として、fluoxetine、fluvoxamine、paroxetine、sertraline もしくは citalopram を挙げている。なお、薬物による改善が認められる場合に

は再発を防ぎ、さらなる改善を可能にするために、少なくとも 12 か月間継続すること、そして、もし投与 12 週間後に改善が認められない場合には CBT（曝露反応妨害法を含む）と SSRI の併用、他の SSRI への変更、または clomipramine の投薬をする必要があるとしている。それでも改善が認められない場合には、CBT（曝露反応妨害法を含む）または認知療法の追加、SSRI または clomipramine に抗精神病薬の追加、clomipramine と citalopram の併用を考慮する必要があるとされている。

APA Practice Guidelines では、fluoxetine、fluvoxamine、paroxetine、sertraline に citalopram、escitalopram を含む全ての SSRI が同等の有効性があるとし、第 1 選択薬として挙げている。投与 8~12 週間（最大容量で 4~6 週間）後に改善が不十分である場合には、第 2 選択として、第 2 世代抗精神病薬または CBT（曝露反応妨害法を含む）による増強療法が提案されている。治療反応がほとんどないか全くない場合には、別の SSRI もしくは clomipramine への切り替え、第 2 世代抗精神病薬による増強療法、venlafaxine または mirtazapine への切り替えが提案されている。そして第 2 選択での治療反応が不十分もしくは、ほとんど反応がない場合には、別の第 2 世代抗精神病薬や別の SRI への切り替え、clomipramine、buspirone、pindolol、morphine sulfate、inositol、もしくは glutamate antagonist（例えば riluzole, topiramate）による増強療法が提案されている。そして、治療反応がほとんどない、もしくは全く反応が認められない場合には D-amphetamine の単剤療法、tramadol の単剤療法、ondansetron 単剤療法、MAOI への切り替えが提案されている。

S3 では、薬物療法の標準薬として、citalopram、escitalopram、fluoxetine、fluvoxamine、paroxetine、sertraline、を挙げられており、第 1 選択肢ではないとした上で clomipramine が記載されている。また、上記薬物より推奨度が低く、第 1 選択肢ではないとした上で venlafaxine が挙げられている。

三環系抗うつ薬（clomipramine を除く）、mirtazapine、buspirone、clonazepam やその他の benzodiazepine 系薬剤の使用や、グルタミン酸作動性調節物質、lithium、NaSSAs、buspirone による増強療法は非推奨としている。

WFSBP guidelines では、第 1 選択として、escitalopram、fluvoxamine、fluoxetine、paroxetine、sertraline をあげている（エビデンスレベル A、推奨グレード 1）。Clomipramine は治療効果を認めるが、SSRI と比較して、より効果を認めるかどうかは結論できない、としている（エビデンスレベル A、推奨グレード 2）。

## 5. 治療のモニタリングと評価

モニタリングと評価は、強迫症の診断と治療に習熟した医師が専門的知識にもとづき行う。

## 6. 今後の研究の可能性

SSRI が効果不十分であったり、不耐性であったりする場合は薬物療法についての研究はほとんどなく、SSRI、SNRI 以外のクラスの薬剤に対する RCT は不足しており、今後質の高い RCT が望まれる。

## 7. 本 CQ で対象とした SR 論文

本 CQ は、以下の既存の NMA 論文 を参考にした : Skapinakis, P., et al. (2016) Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet Psychiatry 3(8): 730-739.<sup>1)</sup>

上記の NMA の論文検索期間以降の文献検索および日本語文献検索を実施したが、本 CQ に合致する研究は同定されなかった。

## 参考文献

- 1) Skapinakis, P. et al. (2016) Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet Psychiatry 3(8): 730-739.
- 2) Skapinakis, P. et al. (2016) A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of pharmacological and psychological interventions for the management of obsessive-compulsive disorder in children/adolescents and adults. Health Technol Assess 20(43):1-392.
- 3) National Institute for Health and Care Excellence (NICE)(2005).. Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. Clinical guideline [CG31]. (Last reviewed: 11 July 2024)
- 4) Koran, L. M. et al. (2007). Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. American Journal of Psychiatry 164(7 Suppl): 5-53.
- 5) Vonderholzer U. et al. (2022). S3-Leitlinie Zwangsstörungen–Langversion. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/038\\_0171\\_S3\\_Zwangsstörungen\\_2022-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/038_0171_S3_Zwangsstörungen_2022-07.pdf)
- 6) Bandelow, B. et al. (2023). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders– Version 3. Part II : OCD and PTSD. The World Journal of Biological Psychiatry, 24(2), 118-134.

CQ1-2 : SSRI による治療に十分な反応を示さない強迫症に対して、薬物療法の対応（第二選択）は何か？

**推奨：**

十分量、十分期間 SSRI を投与しても十分な反応性が得られない場合、risperidone, aripiprazole を追加投与する増強療法が有効となる場合がある。  
(GRADE 評価：なし、推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)

**付帯事項：**

1. risperidone および aripiprazole を用いた SSRI 抵抗性例への増強療法は、その有用性を支持するエビデンスはある。しかし国内での保険適用を有していないこと、国内での有効性・安全性検証が少なく、特に肥満や高脂血症といった代謝性の副作用リスクにも注意が必要なため、リスク・ベネフィットのバランスで、必ずしもベネフィットが上回っているとは言い難い。これらの日本人強迫症患者に対する有効性・安全性に関する RCT のデータは、当然のこと認められず、その確認はなされていない。さらに一般論として、国内市場での未承認薬による薬物療法は、通常の保険診療とは異なり、患者に対する倫理的配慮のもと、国内未承認であることの特別な益と害についての十分な説明と同意を患者から書面で得た上で行うべきものであり、当ガイドラインの責任の範囲を超えるものである。

## 1. 背景、この問題の優先度

前述の DSM-5 によると、OCD は米国における 12 か月有病率が 1.2%、世界的には 1.1-1.8%程度とされている。従来の見解でも一般人口中の生涯有病率は概ね 1-2%程度、男女比はほぼ同等で、平均発症年齢は 20 歳前後とされている。人生の比較的早い時期に発症し、その後も症状が持続することを考慮すると、日常生活や生活の質に及ぼす影響は大きい。残念ながら海外の治療ガイドラインで first-line とされている SSRI に対して治療反応を示さないものは 40~60%にも上ることが報告されている。よって、それらの患者に対して第二選択薬を明らかにすることは優先される課題である。

## 2. 解説

エビデンスの要約：

成人の OCD に関する既存のガイドラインまたは SR/MA について PubMed にて検索したところ、薬物療法に関する最新の NMA として、Zhou, D. D., Zhou, X. X., Lv, Z., Chen, X. R., Wang, W., Wang, G. M., ... & Kuang, L. (2019). Comparative efficacy and tolerability of antipsychotics as augmentations in adults with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a network meta-analysis.<sup>1)</sup>が該当した。そのため、この NMA を既存の NMA として、以後の文献を加えて統合することを目標に解析を行なった。データベース検索後、

一次および二次スクリーニングを行った結果、本 CQ に合致する研究は同定されなかった。以上の結果から、CQ1-2 の推奨に関するエビデンスについては、上記の既存の NMA 及び既存の治療ガイドライン（「4. 関連する他の診療ガイドラインの記載」の項、参照）を参考に作成された。

研究方法の限界（サンプリング、盲検化、割り付けの隠蔽化、分析方法）：

他のクラスの薬剤（抗てんかん薬および類似薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、 $\beta$  ブロッカー、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬、可逆的モノアミンオキシダーゼ阻害薬、セロトニン遮断再取り込み阻害薬）については先行する SR 後の新たな研究はなく、いずれも十分な研究が行われていないため、今回のガイドラインでは推奨の有無の対象外としている。

### 3. パネル会議

#### 3-1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？（アウトカムの妥当性、研究結果の一貫性、研究間の結果の方向性）

今回の比較に関して、個別の研究の必要データが入手できなかったため、GRADE 評価はできなかった。NMA の対象となった RCT は risperidone が 5 本、aripiprazole 5 本のみであり、エビデンスの確実性は「低」と判断した。さらにこの有効性に関して本邦における RCT のデータは存在しない。

#### 3-2. 利益と害のバランスはどうか？（利益の大きさと害の大きさ）

risperidone もしくは aripiprazole による増強療法における強迫症状の改善は、有意な効果が得られている。脱落率はプラセボと同等であった。益（反応性と強迫症状の改善が有意）と害（治療からの脱落）とのバランスは益の方がやや高いと判断。ただこの点に関し、本邦における RCT での検証はなされていない。

#### 3-3. 患者の価値観や好みはどうか？

risperidone もしくは aripiprazole の副作用には留意する必要があるが、脱落率においてはプラセボと有意な差は認めていない。効果および副作用を十分説明の上で、患者の同意のもと薬物療法を選択するのであれば、患者の価値感や好みに重要な不確実性や多様性はないと判断した。

#### 3-4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？（実診療への適用可能性）

日本国内では risperidone と aripiprazole は強迫症に医療保険の適応外である。なお、後発品では risperidone（用量 1～3mg/日で約 10～35 円/日）、aripiprazole（用量 3～12mg/日で約 12～40 円/日）である。治療費は推測可能であり、確実度は比較的高いと思われるが、使用する薬剤あるいは量によってばらつきがある。

#### 3-5. 推奨のグレーディング

パネル会議での話し合いでは、GRADE 評価を行わず、全員が「弱い推奨」に賛同した。

#### 4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

既存のガイドラインとしては、英国の政府機関である英国国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Care Excellence: NICE)によるガイドライン(以下、NICE)<sup>2)</sup>、アメリカの The American Psychiatric Association (APA) Practice Guidelines<sup>3)</sup>、ドイツの 20 の専門学会により出された S3 guideline (以下、S3)<sup>4)</sup>、World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines<sup>5)</sup>が公表されている。本邦には既存のガイドラインはない。

NICE では、CBT (曝露反応妨害法を含む) と SSRI を併用した 12 週間の併用治療後に適切な反応が見られない場合、または SSRI 単独で反応が見られない場合、または患者が CBT を実施している場合は、別の SSRI または clomipramine を提供する必要がある。(C) 患者が clomipramine を好む場合、または以前に clomipramine に対して良好な反応があった場合、少なくとも 1 種類の SSRI の適切な試験で効果がなかったか忍容性が不十分だった後、成人の OCD 患者の治療において clomipramine を考慮すべきである。(C)

通常、抗精神病薬を単剤療法として OCD の治療に使用すべきではない (C) としている。

APA Practice Guidelines では、合計 8~12 週間の SSRI (最大容量で 4~6 週間) 使用後に治療反応が不十分であった場合に第 2 世代抗精神病薬による増強療法 (II : 臨床的に中程度の信頼の推奨) が挙げられており、risperidone、quetiapine、olanzapine について増強療法を支持するわずかなエビデンスがあること、しかし、各薬剤の至適投与量、長期的な忍容性、いつどのように治療を中止するか、薬剤の相対的な増強効果、一部の患者にしか効果がない理由などの疑問が解決されていないと記載されている。

S3 では本ガイドラインと同様に Zhou, D. D., (2019)<sup>1)</sup> をエビデンスとして risperidone と aripiprazole による増強療法を推奨 (B) している。

WFSBP guidelines では、SSRI に aripiprazole、haloperidol、risperidone を付加する増強療法がプラセボの付加と比較して有効であるとしている (エビデンスレベル A、推奨グレード 2) <sup>5)</sup>。

#### 5. 治療のモニタリングと評価

モニタリングと評価は、強迫症の診断と治療に習熟した医師が専門的知識にもとづき行う。

#### 6. 今後の研究の可能性

SSRI が効果不十分であったり、不耐性であったりする場合は薬物療法についての研究はほとんどなく、SSRI、SNRI 以外のクラスの薬剤に対する RCT は不足しており、今後質の高い RCT が望まれる。

## 7. 本 CQ で対象とした SR 論文

本 CQ は、以下の既存の NMA 論文 を参考にした：

Zhou, D. D., Zhou, X. X., Lv, Z., Chen, X. R., Wang, W., Wang, G. M., ... & Kuang, L. (2019). Comparative efficacy and tolerability of antipsychotics as augmentations in adults with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a network meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 111, 51-58. <sup>1)</sup>

上記の NMA の論文検索期間以降の文献検索および日本語文献検索を実施したが、本 CQ に合致する研究は同定されなかった。

## 参考文献

- 1) Zhou, D. D. et al. (2019). Comparative efficacy and tolerability of antipsychotics as augmentations in adults with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a network meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 111, 51-58.
- 2) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2005). Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. Clinical guideline [CG31]. (Last reviewed: 11 July 2024)
- 3) Koran, L. M. et al. (2007). Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 164(7 Suppl): 5-53.
- 4) Vonderholzer U. et al. (2022). S3-Leitlinie Zwangsstörungen–Langversion.  
[https://register.awmf.org/assets/guidelines/038\\_0171\\_S3\\_Zwangsstörungen\\_2022-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/038_0171_S3_Zwangsstörungen_2022-07.pdf)
- 5) Bandelow, B. et al. (2023). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders– Version 3. Part II. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 24 (2), 118-134.

## CQ2：成人の強迫症に推奨される精神療法（心理的介入）は何か？

### 推奨：

- 1)曝露反応妨害法を含む行動療法を、強迫症に対して提案する。  
(GRADE 評価：なし、推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)
- 2)認知療法を、強迫症に対して提案する。  
(GRADE 評価：なし、推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性強さ「低」)
- 3) 認知行動療法（行動療法的小および認知療法的技法を含む）を、強迫症に対して提案する。  
(GRADE 評価：なし、推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)

### 付帯事項：

2. 本邦におけるエビデンス、手順の標準化や普及、**accessibility** の程度などを考慮し、特に行動療法、認知療法に関しては、この標準化や有効性検討は不十分と判断した上で上記推奨を提案する。
3. 本邦で医師もしくは医師と看護師が共同で認知行動療法を行う場合は保険適用であるが、公認心理師等が行う場合の保険適用は未承認である。
4. 認知行動療法、集団精神療法、精神分析療法、精神療法などの本邦での保険適用承認の詳細については、その時点での最新の診療報酬点数表を参照する。一般論として、国内での保険適用未承認の精神療法は、通常の保険診療とは異なり、患者に対する倫理的配慮のもと、未承認であることの特別な益と害についての十分な説明と同意を患者から書面で得た上で行うべきものであり、当ガイドラインの責任の範囲を超えるものである。
5. その他の精神療法を推奨外とした理由については補遺にて紹介する。

### <認知行動療法>

OCD 治療に特化して開発された認知行動療法については、曝露反応妨害法（exposure and response prevention; ERP）についての Foa ら<sup>1,2)</sup>が開発したプログラムが挙げられる。1 回の個人セッションを約 60～90 分、約 4 ヶ月かけて計 16 回程度のセッションで行うよう構成する。その内容については、現実エクスポージャー、想像エクスポージャー、儀式妨害、Processing（ERP の経験で学んだことの話し合い）、家庭訪問から構成される。また、Salkovskis（1985）<sup>3)</sup>の侵入思考や過度な責任感、中和化などの概念による強迫症の認知モデルに基づく CBT モデルが知られている。

本邦においては「強迫症の認知行動療法マニュアル（治療者用・患者用）」<sup>4)</sup>が公表されており、週1回50分での16セッションで構成されている。

## 1. 背景、この問題の優先度

前述のDSM-5によると、OCDは米国における12か月有病率が1.2%、世界的には1.1-1.8%程度とされている。従来の見解でも一般人口中の生涯有病率は概ね1-2%程度、男女比はほぼ同等で、平均発症年齢は20歳前後とされている。人生の比較的早い時期に発症し、その後も症状が持続することを考慮すると、日常生活や生活の質に及ぼす影響は大きく、推奨される精神療法（心理的介入）を明らかにすることは優先される課題である。

強迫症に対して、精神療法は、強迫症状を改善させることが示されている。精神療法としては、ERPを含む行動療法、認知行動療法や認知療法以外にも第三世代の認知行動療法であるアクセプタンス&コミットメントセラピー、マインドフルネス認知療法、森田療法など種々の精神療法が利用されている。したがって、現在の日本の医療体制で行える有用な精神療法について明らかにする必要がある。

## 2. 解説

### エビデンスの要約

成人のOCDに関する既存のガイドラインまたはシステマティックレビュー

(Systematic Review; SR) についてPubMedにて検索したところ、精神療法に関する最新のNMAとして、Skapinakis, P., et al. (2016)"Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis."<sup>5)</sup>が該当した。そのため、このNMAを既存のNMAとして、以後の文献を加えて統合することを目標に解析を行なった。データベース検索後、一次および二次スクリーニングを行った結果、本CQに合致する研究は同定されなかった。以上の結果から、CQ2の推奨に関するエビデンスについては、上記の既存のNMA及び既存の治療ガイドライン（「4. 関連する他の診療ガイドラインの記載」の項、参照）を参考に作成された。

## 3. パネル会議

### 3-1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？

情報が不足しておりGRADE評価はできなかった。エビデンスの確実性は「低」と判断した。エビデンスの確実性は、NMAのもとになったRCTにおいて選択バイアス(selection bias)のリスクが不明なものが多く、かつ、全てのRCTの施行バイアス(preference bias)のリスクが高いと評価されていることから、行動療法 (behavior

therapy; BT)、認知療法 (cognitive therapy; CT)、認知行動療法 (cognitive behavioral therapy; CBT) とともに最終的なエビデンスの確実性は「低」とした。

### 3-2. 利益と害のバランスはどうか？

NMA では寛解の達成に関する言及はないが、CBT、BT、CT の強迫症状の改善は有意な効果が得られている。脱落率、有害事象については NMA で扱われていないが、既存の研究で CBT、BT、CT の実施により脱落率や有害事象が増加するという明らかなエビデンスはない<sup>6)</sup>。そのため、益 (強迫症状の改善) と害 (治療からの脱落、有害事象の発生) とのバランスは益の方が高いと判断した。

### 3-3. 患者の価値観や好みはどうか？

今回は系統的に日本の OCD 患者の価値観や希望を調査した論文を検索できなかった。しかし、海外で強迫症患者を対象とした調査は行われており、Patel, S.R., and Blair Simpson H. (2010)<sup>7)</sup>の調査では OCD 患者はセロトニン再取り込み阻害薬 (serotonin reuptake inhibitor; SRI) 単独療法ではなく ERP との併用療法を選択し、併用治療とほぼ同じくらい ERP 単独療法を選択することが報告され、Patel, S.R., et al. (2017)<sup>8)</sup>では ERP は SRI と比較して OCD の第一選択治療としてやや好まれ、SRI の反応を増強するために使用される場合、抗精神病薬よりも ERP が大幅に好まれるとの報告があり、患者は薬物療法よりも精神療法を好む傾向があると考えられる。

以上より、患者は精神療法を希望する場合が少なくないと推測されること、また、薬物療法で生じるような害 (副作用) が少ないことを踏まえ、上記に記載した精神療法を提案する。中でも、OCD に対する各種治療法の中で最も臨床的効果・費用対効果に優れる個人 CBT を提案する。ただし、一般的に精神療法は薬物療法と比して頻回な受診と長時間の面接が必要な場合が多いことや、特定の精神療法を施行可能な医療機関への通院および費用負担が生じることがあることなどについて十分に説明を行った上で、患者の意向を慎重に考慮・検討する必要がある。

### 3-4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

治療費は推測可能であり、確実度は比較的高いと思われるが、診療報酬改定に伴い算定要件や保険点数が変動する。高頻度で個人 CBT (週 1 回の認知行動療法を 16 回など) を受ける場合、短期的には薬物療法を上回るコストがかかることが想定されるが、日本に合わせてモデリングした場合も、日本人一般人口の対価として支払っても良いと考える金額の支払意思額 (増分費用対効果 incremental cost-effectiveness ratio: ICER = 500 万円) の閾値よりも低くなる可能性が高いと考えられる。日本の強迫症の個人 CBT の臨床試験をもとにした医療経済分析 (Yoshinaga et al. Psychother Psychosom 2019. 88: 244-246 の Supplement) でも、個人 CBT の費用対効果は、日本人一般人口の支払意思額の上限を大

幅に下回ることが示されている。ただし、医療施設の視点では、1回の個人セッションを約60～90分間提供する場合、現時点で保険診療による収入は最高で30分以上で480点なのに対し、60～90分間の専門医の給与その他の費用はそれを上回ってしまう場合が多いと予想される。このことは、保険診療におけるCBTの普及の障壁となっている可能性がある。上記の理由等により保険診療による個人CBTの供給が不十分な場合、精神療法を自費診療でなければ受けられない患者がいると考えられ、保険診療の場合と比べて自己負担額がより高額になるため、公平性が問題となる。また、特定の精神療法を受けられる医療機関が近隣になく遠方に通院する場合、追加の交通費がかかることがある。介入するためには一定の医療費がかかるが、上述のように効果はある程度期待できる。また、医療費は保険診療の範囲内であり、自立支援医療を利用できる場合もある。

### 3-5. 推奨のグレーディング

パネル会議での話し合いでは、GRADE評価を行わなかったことと、全体的なエビデンスの確実性は低いことから全員が「曝露反応妨害法を含む行動療法を提案する」「認知療法を提案する」「認知行動療法（行動療法的および認知療法的技法を含む）を提案する」に賛同した。推奨レベルは「曝露反応妨害法など行動療法」「認知療法」は「弱い推奨」、「認知行動療法（行動療法的および認知療法的技法を含む）」は「弱い推奨」となった。

## 4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

既存のガイドラインとしては、英国の政府機関である英国国立医療技術評価機構(National Institute for Health and Care Excellence: NICE)によるガイドライン(以下、NICE)<sup>9)</sup>、アメリカのThe American Psychiatric Association (APA) Practice Guidelines<sup>10)</sup>、ドイツの20の専門学会により出されたS3 guideline (以下、S3)<sup>11)</sup>、World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines<sup>12)</sup>が公表されている。本邦には既存のガイドラインはない。

NICEではOCD治療として6段階のステップケアモデルが想定されている。最初の2段階はプライマリーケアにおけるOCDの啓発や識別と診断を行い、患者の重症度や機能障害の程度、治療の反応性に応じてStep3～Step6の治療が導入される。Step3では機能障害が軽度である患者に対し、プライマリーケアにおいて低強度のCBT(ERPを含む、患者一人当たり最大10時間まで)を提供される。具体的にはOCD用の自助教材を使用した簡単な個人認知行動療法(CBT(ERPを含む)、電話による簡単な個別CBT(ERPを含む)、グループCBT(ERPを含む))が挙げられる。Step3での効果が出ない、もしくは併存疾患がある場合などはStep4、より重度で機能障害も重篤な場合にはStep5に進み、より高強度な認知行動療法(ERPを含む、患者一人当たり10時間以上)やSSRI

との併用の提供など専門家による集学的治療が提供される。Step6 は生命の危機を伴う OCD や重度のセルフ・ネグレクトの患者を対象とし、入院治療や集中治療を提供する。

APA Practice Guidelines では治療法を選択する際、患者の意欲と薬物療法や心理療法を遵守する能力を考慮した上で、CBT と SRI は OCD に対する安全で効果的な治療の第一選択肢として推奨している。CBT を用いるか、SRI を用いるか、あるいは併用療法を用いるかは、患者の症状の性質や重症度、併存する精神疾患やその疾患の性質およびその治療法、CBT の利用可能性、患者の過去の治療歴、現在の投薬、能力、好みなどの要因によって決まるが、抑うつや不安が重度でない患者、薬物療法を望まず、CBT に取り組む意思のある患者の初期治療としては ERP を含む CBT が推奨されている。CBT のセッションは最低でも週 1 回のセッションを 13 週から 20 週行うことが専門家のコンセンサスが得られている。

S3 では ERP を含む CBT がエビデンスレベル「Ia」、推奨グレード「A」となっており、治療の第一選択肢としてあげられている。可能であれば高頻度のセッションの実施、グループ CBT や対面での実施が難しい場合ではインターネットによる CBT が推奨されている。また、CBT を薬物療法より優先し、薬物療法は、1)ERP を伴う CBT が利用できない場合、または効果がなかった場合、2) CBT が患者によって拒否された場合、3) 患者が投薬を個人的に希望している場合、または 4) ERP を伴う CBT を受ける意欲を高める必要がある場合、などに適応されるとしている。

WFSBP guidelines では、CBT/ERP は待機群、心理療法もしくは薬物療法のプラセボ、リラクゼーション、心理教育と比較して効果がある(エビデンスレベル A、推奨グレード 1)としている。

## 5. 治療のモニタリングと評価

治療のモニタリング、評価、患者に対するフォローおよび支援は治療者が行う。

全ての介入は、十分な知識と技能（コンピテンシー）を有する治療者により提供されるべきである。精神療法については、介入の構造や期間についての手引きを含む治療マニュアルに基づくべきである。治療者は、関連する治療マニュアルが示すコンピテンシーの枠組み（トレーニングの基準など）を考慮すべきで、また、以下の点に留意すべきである：

- ・治療のアウトカムに関する情報に基づく質の高いスーパービジョン（熟練者からの指導）を定期的に受けること。
- ・毎回のセッションでアウトカムを測定する尺度（Y-BOCS や GAD-7、PHQ-9 など）を使用し、また、治療効果の振り返りに OCD 患者が関与できるようにすること。

（Y-BOCS：Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale ,GAD-7：Generalized Anxiety Disorder -7 ,PHQ-9：Patient Health Questionnaire-9）

- ・治療のアドヒアランスと治療者のコンピテンシーについてのモニタリングと評価を行うこと。例えば、録画・録音記録を用いたり、必要に応じて外部からの監査・精査を受

けるなど。

## 6. 今後の研究の可能性

- ・ 先行する治療ガイドラインあるいは Skapinakis らの NMA 以降（2016 年以降）のエビデンスを含めた NMA の再解析・アップデートが必要である。また、精神療法の副作用に関して、系統的レビュー／メタ解析による検討が必要である。加えて、本ガイドラインにおいては知見が十分ではないために推奨から外している internet CBT, group CBT, Acceptance and Commitment Therapy (ACT) 等の精神療法について、今後も検証が必要である。
- ・ 近年、OCD を含む不安症の診断横断的な介入（Unified protocol など）のエビデンスも報告されているため、OCD に特化した介入と診断横断的な介入のどちらが有効か検討する必要がある。

## 7. 本 CQ で対象とした MNA 論文

本 CQ は、以下の既存の NMA 論文 を参考にした：Skapinakis, Petros, et al.

"Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis." *The Lancet Psychiatry* 3.8 (2016): 730-739.<sup>5)</sup>

上記の NMA の論文検索期間以降の文献検索および日本語文献検索を実施したが、本 CQ に合致する研究は同定されなかった。

参考文献：

- 1) Foa, E. B. et al.. (2012). *Exposure and response (ritual) prevention for obsessive-compulsive disorder: Therapist guide*. Oxford University Press
- 2) Yadin, E. et al. (2012). *Treating your OCD with exposure and response (ritual) prevention workbook*. Oxford University Press, USA.
- 3) Salkovskis, P. M. (1985). Obsessional-compulsive problems: A cognitive-behavioural analysis. *Behaviour research and therapy*, 23(5), 571-583.
- 4) 中谷江利子ら. (2016). 強迫性障害 (強迫症) の認知行動療法マニュアル. *不安症研究*, 7 (Special\_issue), 2-41.
- 5) Skapinakis, P. et al. (2016) "Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis." *The Lancet Psychiatry* 3(8): 730-739.
- 6) Skapinakis, P. et al. (2016) A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of pharmacological and psychological interventions for the management of obsessive-compulsive disorder in children/adolescents and adults. *Health Technol Assess*

20(43):1-392.

- 7) Patel, S. R., & Blair Simpson, H. (2010). Patient preferences for obsessive-compulsive disorder treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(11), 1434.
- 8) Patel, S. R. et al. (2017). Patient preferences and acceptability of evidence-based and novel treatments for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Services*, 68(3), 250-257.
- 9) National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2005). Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. Clinical guideline [CG31]. (Last reviewed: 11 July 2024)
- 10) Koran, L. M. et al. (2007). Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 164(7 Suppl): 5-53.
- 11) Vonderholzer U., et al. (2022). . S3-Leitlinie Zwangsstörungen–Langversion. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/038\\_0171\\_S3\\_Zwangsstörungen\\_2022-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/038_0171_S3_Zwangsstörungen_2022-07.pdf)
- 12) Bandelow, B. et al. (2023). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders–Version 3. Part II. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 24 (2), 118-135.

**CQ3：成人の強迫症に薬物療法、心理社会的介入、それぞれの単独療法と併用療法のうち、推奨される治療法は何か？**

推奨：

- 成人の強迫症に対して、薬物療法と精神療法（心理的介入）の併用を実施する／しないについて、推奨はない。

付帯事項：本邦におけるエビデンス、手順の標準化や普及、accessibility の程度などを考慮し、特に行動療法、認知療法に関しては、この標準化や有効性検討は不十分と判断した上で上記推奨を提案する。

本邦で医師もしくは医師と看護師が共同で認知行動療法を行う場合は保険適用であるが、公認心理師等が行う場合の保険適用は未承認である。

認知行動療法、集団精神療法、精神分析療法、精神療法などの本邦での保険適用承認の詳細については、その時点での最新の診療報酬点数表を参照する。一般論として、国内での保険適用未承認の精神療法は、通常の保険診療とは異なり、患者に対する倫理的配慮のもと、未承認であることの特別な益と害についての十分な説明と同意を患者から書面で得た上で行うべきものであり、当ガイドラインの責任の範囲を超えるものである。

その他の精神療法を推奨外とした理由については補遺にて紹介する。

## 1. 背景、この問題の優先度

前述の DSM-5 によると、OCD は米国における 12 か月有病率が 1.2%、世界的には 1.1-1.8%程度とされている。従来の見解でも一般人口中の生涯有病率は概ね 1-2%程度、男女比はほぼ同等で、平均発症年齢は 20 歳前後とされている。人生の比較的早い時期に発症し、その後も症状が持続することを考慮すると、日常生活や生活の質に及ぼす影響は大きく、推奨される治療法を明らかにすることは優先される課題である。薬物療法、精神療法（心理的介入）が治療法として挙げられるが、それらを併用した方が良いかについても明らかにする必要がある。

## 2. 解説

### エビデンスの要約

成人の OCD に関する既存のガイドラインまたはシステマティックレビュー (Systematic Review; SR) について PubMed にて検索したところ、薬物療法、精神療法に関する最新の NMA として、Skapinakis, P., et al. (2016) "Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis."<sup>1)</sup>が該当した。そのため、この NMA を既存の NMA として、以後の文献を加えて統合することを目標に解析を行なった。

### <文献検索・スクリーニング結果>

データベース検索後、一次および二次スクリーニングを行った結果、2つの論文 (Samantaray, N. N., et al., 2018<sup>2)</sup> ; Fineberg, N. A., et al., 2018<sup>3)</sup>) が抽出された。内訳は「SSRI (fluoxetine, fluvoxamine) 単独療法 vs inhibitory learning theory based(制止学習理論に基づいた)ERP との併用 (N=32)」、「SSRI (sertraline) vs ERP を含む CBT vs SSRI (sertraline) と ERP を含む CBT の併用 (N=49)」であった。この2本の RCT についてはバイアスリスクや非直接性のない点を確認し、参照すべきと判断した。

以上の結果から、CQ3 の推奨に関するエビデンスについては、上記の既存の NMA 及び RCT と既存の治療ガイドライン（「4. 関連する他の診療ガイドラインの記載」の項、参照）を参考に作成された。

## 3. パネル会議

### 3-1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？

今回既存の SR/MA として用いた報告 1)については、NMA の対象となった RCT は「ERP vs clomipramine vs ERP と clomipramine の併用療法 vs プラセボ」と「Metacognitive Therapy (MCT) vs Fluvoxamine vs MCT と Fluvoxamine の併用」の2本

のみであった。2本のRCTの結果も一致したものではなく、また本邦におけるデータは極めて乏しいためGRADE評価は行わなかったが、エビデンスの確実性は「低」と判断した。

### 3-2. 利益と害のバランスはどうか？

本CQに関しては、今回参考にした既存のNMAに含まれた併用療法に関する研究論文やRCTでは論文数が不十分であり、望ましい効果と望ましくない効果のバランスについて判断できない。

### 3-3. 患者の価値観や好みはどうか？

薬物療法を好まない患者、精神療法を好まない患者は存在する。併用治療によって患者に新たに生じるリスクや負担（SSRIを追加した場合の副作用、認知行動療法を施行可能な医療機関が近くにない場合の通院・費用負担）も考えられる。併用療法がこれらのリスクや負担を上回る効果があるかは不明確であり、併用療法の明らかな推奨はない。患者からの希望があった場合には、これらの益と害について十分に説明した上で、患者の好みに沿った治療・提案を行う必要がある。

### 3-4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

認知行動療法による保険点数は医師による場合は480点、医師及び看護師が共同して行う場合は350点である。認知行動療法は30分以上の面接が必要であり、16週のみ保険請求が可能である。基本的には週1回50分で12～18回施行される。薬物療法を施行する際には、通院精神療法を併用して保険請求するのが専らであり、その保険点数は30分以上の場合は400点、30分未満の場合は330点であり、それに処方料42点（投与薬剤の種類、期間によって減点あり）、処方箋料68点（投与薬剤の種類、期間によって減点あり）が加わる（いずれの保険点数も2019年8月16日の時点のもの）。しかし公認心理師の認知行動療法は保険請求できないため、認知行動療法を保険請求で行われる治療機関は数少なく、保険診療外で施行している医療機関も多い。よって認知行動療法の方のコストが大きくなる可能性がある。一方で認知行動療法は治療期間が限られていることもあり、長期的に薬物療法を施行する場合と比較しての、トータルでの費用比較は困難である。しかし両者を併用することで、単独よりさらに治療費が必要となるのは確実であるが、それをうわまわるだけの益があるというエビデンスは不確定である。また、薬物療法は多くの医療機関で施行できるが、認知行動療法は限られた医療機関でしか行えず、資源のバランスとしては大きく偏っている。

### 3-5. 推奨のグレーディング

パネル会議での話し合いでは、GRADE 評価を行わなかったことと、全体的なエビデンスの確実性は低いことから全員が「薬物療法と精神療法の併用を実施する／しないについて、推奨はない」に賛同した。

#### 4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

既存の代表的なガイドラインとしては、英国の政府機関である英国国立医療技術評価機構(National Institute for Health and Care Excellence: NICE)によるガイドライン(以下、NICE)<sup>4)</sup>、アメリカの The American Psychiatric Association (APA) Practice Guidelines<sup>5)</sup>、ドイツの 20 の専門学会により出された S3 guideline (以下、S3)<sup>6)</sup>、World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines<sup>7)</sup>が公表されている。本邦には既存のガイドラインはない。

NICE では「重度の機能障害のある OCD の患者には SSRI と CBT (ERP を含む) の併用治療が提供されるべき」とし、また、「SSRI 単独 (12 週間以内) または CBT (ERP を含む) 単独 (患者一人あたり治療時間が 10 時間以内) に対して適切な反応が得られなかった場合には CBT (ERP を含む) と SSRI の併用治療を提供する必要がある」「12 週間の CBT (ERP を含む) と SSRI の併用治療後に適切な反応が見られない場合、別の SSRI または clomipramine を提供する」とされている。ただし、推奨度はいずれも C (専門委員会のレポートや意見等) となっており、低い推奨度となっている。

APA Practice Guidelines では、CBT を用いるか、SRI を用いるか、あるいは併用療法を用いるかは、患者の症状の性質と重篤度、「併存する精神疾患や内科的疾患の性質とその治療法、CBT の利用可能性、患者の過去の治療歴、現在の投薬、能力、嗜好などの要因によって決まる。」とし、「単剤治療で満足のいく効果が得られない患者 [II]、SRI が有効な精神疾患を併発している患者 [I]、SRI の治療期間を制限したい患者には、併用療法を考慮すべきである [II]。「重症の OCD 患者では、薬物療法によって症状の重症度が十分に軽減され、CBT に参加できるようになる可能性があるため、併用療法や SRI 単独での治療も考慮されることがある [II]」とされており、併用療法の適応について概ね「II：中程度の臨床的信頼性をもって推奨」とし、「SRI が有効な精神疾患を併発している患者」については「I：高い臨床的信頼性をもって推奨」としている。

S3 では、「SSRI による治療は ERP を含む CBT と組み合わせるべきである (A)」と最も強い推奨とし、「ERP を含む CBT は薬物療法 (SSRI または clomipramine) を併用することでより早い作用発現を目指すことができる」としている。他方、「CBT と薬物療法の組み合わせの有効性についての知見はいまだ乏しい。しかし日常的な臨床場面において併用療法が頻繁に使用され、重要であることを考えると、その有効性検証が今後の課題である。」としている。

WFSBP guidelines では、「CBT/ERP と薬物療法の併用は、薬物療法単独よりも効果を認めるが、CBT/ERP 単独と比較して効果はない」としている。

## 5. 治療のモニタリングと評価

治療のモニタリング、評価、患者に対するフォロー及び支援は治療者が行う。治療反応性と強迫症状の改善の程度を有効性の指標とする。また、強迫症状の改善については、Y-BOCS によりモニタリングすることが考えられる。治療の脱落につながる副作用の出現やアドヒアランスの評価についても、本ガイドラインを利用する上で重要な評価指標となる。認知行動療法の場合は、スーパーヴィジョンを受けて行われる。

## 6. 今後の研究の可能性

- ・ 本 CQ に関するエビデンスが不足しているため、既存の NMA 以降のエビデンスを含めた NMA の再解析・アップデートが必要である。
- ・ 認知行動療法、SSRI、認知行動療法+SSRI の 3 群の治療反応性、寛解率、脱落率の比較研究が必要である。
- ・ 認知行動療法での部分反応群への SSRI 追加投与での治療反応性、寛解率、脱落率の研究が必要である。
- ・ SSRI での部分反応群への認知行動療法の追加施行での治療反応性、寛解率、脱落率の研究が必要である。

## 7. 本 CQ で対象とした RCT 論文

本 CQ は、以下の 2 つの研究が同定された。

Samantaray, N. N., Chaudhury, S., & Singh, P. (2018). Efficacy of inhibitory learning theory-based exposure and response prevention and selective serotonin reuptake inhibitor in obsessive-compulsive disorder management: A treatment comparison. *Industrial psychiatry journal*, 27(1), 53.

Fineberg, N., Baldwin, D., Drummond, L., Wyatt, S., Hanson, J., Gopi, S., ... & Pampaloni, I. (2018). Optimal Treatment for OCD (OTO): A randomised controlled feasibility study of the clinical-and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy (CBT), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI and their combination in the management of obsessive compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*.

参考文献：

- 1) Skapinakis, P. et al.(2016)."Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis." *The Lancet Psychiatry* 3(8): 730-739.

- 2) Samantaray, N. N. et al. . (2018). Efficacy of inhibitory learning theory-based exposure and response prevention and selective serotonin reuptake inhibitor in obsessive-compulsive disorder management: A treatment comparison. *Industrial psychiatry journal*, 27(1), 53.
- 3) Fineberg, N. et al. (2018). Optimal Treatment for OCD (OTO): A randomised controlled feasibility study of the clinical-and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy (CBT), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)and their combination in the management of obsessive compulsive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 28 (6), 779.
- 4) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2005). Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. Clinical guideline [CG31]. (Last reviewed: 11 July 2024)
- 5) Koran, L. M. et al. (2007). Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 164(7 Suppl): 5-53.
- 6) Vonderholzer U. et al. (2022). S3-Leitlinie Zwangsstörungen–Langversion. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/038\\_0171\\_S3\\_Zwangsstörungen\\_2022-07](https://register.awmf.org/assets/guidelines/038_0171_S3_Zwangsstörungen_2022-07).
- 7) Bandelow, B. et al. (2023). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders– Version 3. Part II. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 24 (2), 118-135.

#### (IV) 公開後の取り組み

##### 1. 公開後の組織体制：

本ガイドライン公開後、日本不安症学会と日本神経精神薬理学会が合同で不安症・強迫症診療ガイドライン合同作成委員会を継続する。ガイドライン作成事務局が委員会活動を管理する。

##### 2. 導入：ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因

本ガイドラインは日本不安症学会と日本神経精神薬理学会のホームページから PDF ファイルとしてダウンロードできるようにし、広く専門医、非専門医、患者、家族等が閲覧できるようにする。ガイドラインの要約版、啓発資料、詳細な解説を加えた書籍も作成し、ガイドラインの普及を目指す。

ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因については、関係者からのフィードバックによるものを以下に記載する。薬物療法の促進要因は、SSRI については保険適用もあり、ジェネリック薬品も存在し、適用しやすい点あげられる。阻害要因としては、ベンゾジアゼピン系薬剤も臨床的に使用されやすい状況があり、その結果、SSRI の使用が

阻害されることが考えられる。一方、精神療法の促進要因は、認知行動療法については医師が行う場合、保険適用もあげられる。一方、精神療法の阻害要因としては、認知行動療法の保険点数が十分でないこと、公認心理師が実施した場合の保険適用がないことがあげられる。上記の要因は、ガイドライン作成と推奨に影響を与えることはなかったが、今後、促進要因と阻害要因が実臨床でガイドラインの推奨の遵守に与える影響を調査、研究していく必要がある。

### 3. 有効性評価：モニタリング（監査）のための基準

診療ガイドライン導入の臨床への効果を、クオリティインディケータ等を用いて検証する研究を行う予定である。日本不安症学会と日本神経精神薬理学会の会員向けに、ガイドラインの推奨がどれくらい適用されているか測定するためのモニタリング（監査）の基準として、担当医師ごと、あるいは、施設ごとに、18歳以上（成人）の強迫症の患者の症例数とガイドラインの推奨を適用した症例数（遵守の評価）と0週、8週、16週時点でのY-BOCS（Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale）、GAD-7（Generalized Anxiety Disorder -7）、PHQ-9（Patient Health Questionnaire-9）で測定される症状改善や治療の脱落（実施による影響の評価）についてモニタリングし、毎年報告（測定の頻度と間隔）してもらう研究を行う予定である。

### 4. 改訂：

3年ごとに、あるいは新たな治療法が導入されたときなど必要時に、ガイドライン改訂を検討する。ガイドライン作成事務局がガイドライン作成委員会を招集し、ガイドライン改訂を行う。

## 補遺

### CQ1-1: 成人の強迫症に対する薬物療法

#### 1. 本CQの基になった既存のネットワークメタ解析（network meta-analysis; NMA）について

2016年度に発表された Skapinakis P.らによる Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults; a systematic review and network meta-analysis<sup>1)</sup>を参照し、それ以降に反映すべき RCT の報告がないかを調査した。その結果、Skapinakis P.らの報告が、そのまま推奨の参照になることを確認

した。その結果は下記の表の通りであり、

	Number of trials	Number of patients	Mean Y-BOCS difference	
			Full network	Excluding waiting list controlled trial
Drug placebo	23	1515	Reference	Reference
Waiting list	6	97	5.62 (0.91 to 10.26)	Not applicable
Psychological placebo	6	196	-4.15 (-8.65 to 0.49)	-1.90 (-5.62 to 1.91)
SSRIs (class effect)	37	3158	-3.49 (-5.12 to -1.81)	-3.62 (-4.89 to -2.34)
Fluoxetine	6	633	-3.46 (-5.27 to -1.58)	-3.67 (-5.13 to -2.26)
Fluvoxamine	13	521	-3.60 (-5.29 to -1.95)	-3.66 (-4.96 to -2.37)
Paroxetine	8	902	-3.42 (-5.10 to -1.61)	-3.51 (-4.81 to -2.14)
Sertraline	7	565	-3.50 (-5.30 to -1.63)	-3.68 (-5.14 to -2.30)
Citalopram	2	311	-3.49 (-5.62 to -1.31)	-3.60 (-5.25 to -1.91)
Escitalopram	1	226	-3.48 (-5.61 to -1.23)	-3.59 (-5.25 to -1.86)
Venlafaxine	2	98	-3.22 (-8.26 to 1.88)	-3.21 (-7.01 to 0.69)
Clomipramine	13	831	-4.72 (-6.85 to -2.60)	-4.66 (-6.26 to -3.05)

Skapinakis P.ら(2016)をもとにシステマティックレビューチームにより作成

- 1) 全ての SSRI (Fluoxetine、Fluvoxamine、Paroxetine、Sertraline、Citalopram、Escitalopram) は、OCD に対して等しく、有意に有効である
- 2) SSRI と clomipramine との間に有意な有効性の差は確認されなかったが、認容性を考慮するとファーストラインの薬物療法としては全ての SSRI が推奨される

と考えた。

ただ国内での RCT などの知見は十分でなく、SSRI によって中等度以上の改善がみられるケースは約半数に留まるという多くのエビデンスを考慮し、以下のように推奨を決定した。

#### 付帯事項：

- 1.本邦で OCD (強迫症) の適応のある薬剤は、fluvoxamine (フルボキサミン; ルボックス®、デプロメール®など、他ジェネリック医薬品あり)、paroxetine (パロキセチン; パキシール®など、他ジェネリック医薬品あり)、であり、これらの薬剤を第一選択に提案する。
- 2.本邦で OCD の適応のない薬剤のうち、SSRI である sertraline (セルトラリン; ジェイゾロフト®など、他ジェネリック医薬品あり) および escitalopram (エシタロプラム; レクサプロ®)、三環系抗うつ薬である clomipramine (クロミプラミン: アナフラニール®など、他ジェネリック医薬品あり) についても上記薬剤と同等の効果が報告されている。ただし、clomipramine については忍容性が上記薬剤と比較して劣ると報告されている。また、これらの日本人 OCD 患者に対する有効性・安全性に関する RCT のデータは、当然のこと認められず、その確認はなされていない。さらに一般論として、国内市場での未承

認薬による薬物療法は、通常の保険診療とは異なり、患者に対する倫理的配慮のもと、国内未承認であることの特別な益と害についての十分な説明と同意を患者から書面で得た上で行うべきものであり、当ガイドラインの責任の範囲を超えるものである。

3. Benzodiazepine (BDZ) 系薬剤については十分な研究が行われていないため、今回のガイドラインでは推奨の有無の対象外としている。ただ OCD に関しては、参照した海外のガイドラインにおいても推奨に挙げられていない。

- 1) Skapinakis, P., et al. (2016) "Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis." *The Lancet Psychiatry* 3(8): 730-739.

## 2. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; SSRI)、以外の薬物療法

成人の強迫症 (obsessive-compulsive disorder; OCD) に対する薬物療法としては、既存のガイドラインから SSRI が提案されるが、本邦で現在 OCD に対して保険適用となっている薬剤は、fluvoxamine、paroxetine の 2 剤である。clomipramine や SSRI といった SRI (serotonin reuptake inhibitor) による治療反応率は 40~60% との報告がある<sup>1)</sup>。既存のガイドライン (イギリスの National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>2)</sup>、アメリカの The American Psychiatric Association (APA) Practice Guidelines<sup>3)</sup>、ドイツの S3<sup>4)</sup>、World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines<sup>5)</sup> でコンセンサスが得られている SSRI 間の置換を行ったとしても、1 剤あたりの反応率 6 割とすると、少なくとも 2 割弱 ( $0.4 \times 0.4$ ) は反応しないことが推察される。

SSRI 以外の他のクラスの薬剤 (抗てんかん薬および類似薬、抗精神病薬、BDZ 系薬剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、三環系抗うつ薬、 $\beta$  ブロッカー、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬、可逆的モノアミンオキシダーゼ阻害薬、セロトニン遮断再取り込み阻害薬、その他の薬物) については、いずれも十分な研究が行われていないため、今回のガイドラインでは、推奨の有無の評価外としたが、SSRI で治療困難な場合の選択肢となる可能性もあり、先行するガイドライン、システマティック・レビューを参考に概観する。(以下、本邦で未上市あるいは OCD に対して適応外の薬剤については薬剤名に\*を付記する)

### 2.1. 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)

venlafaxine\* が APA Practice Guidelines では第一選択の治療反応が乏しいか反応しない場合の第二選択として venlafaxine\* への切り替えが推奨されている (II)。S3 では

venlafaxine\*は、有効性に関するプラセボ対照研究はないため第一選択肢として使用すべきではないと推奨（B）し、NICE では他の併存症を伴わない限りは venlafaxine\*は通常使用すべきではないと推奨している（C）。WFSBP guidelines では paroxetine と同等の効果を示すがプラセボとの比較は欠如しているとし、エビデンスレベル B、推奨グレードは limited grade としている。

venlafaxine\*については 2 件の RCT（N=150、N=71）があり、paroxetine、clomipramine と同等の有効性が報告されているが、Skapinakis ら（2016）<sup>6</sup>の NMA では venlafaxine\*（-3.21（-7.01 to 0.69））と心理的プラセボ（-1.90（-5.62 to 1.91））は Y-BOCS 平均スコアの減少を示したが、有意な減少ではなかったことが報告されている。

## 2.2. 三環系抗うつ薬（Tricyclic Antidepressants; TCA）

APA Practice Guidelines では第一選択の治療反応が乏しいか反応しない場合の第二選択肢として clomipramine\*への切り替えが推奨されている（I）。S3 も SSRI と同等の効果があるものの副作用があるため、clomipramine\*を第一選択肢として使用しないことを推奨（A）し、WFSBP guidelines においては SSRI よりも効果を認めるかどうか結論できず、副作用は SSRI よりも生じやすい、としている（エビデンスレベル：A、推奨グレード：limited grade）。

NICE でも治療の第二選択肢として clomipramine\*の使用を推奨（C）し、その使用にあたっては以下の対応が推奨されている。

自殺の重大なリスクにさらされている OCD 患者の場合には、過剰摂取による毒性のため、一度に少量の clomipramine のみを処方する必要があり、自殺の危険性がなくなるまで、患者を定期的に監視する必要がある（C）。

心血管疾患の重大なリスクがある OCD 患者に clomipramine\*を処方する前に、心電図（ECG）を実施し、血圧測定の必要がある（C）。

clomipramine の標準用量で適切な反応が得られず、重大な副作用がない場合は、製品概要で提案されているスケジュールに従って用量を徐々に増加することを検討する必要がある（C）。

clomipramine\*による治療が効果的であると思われ、さらなる改善が期待できる場合は、少なくとも 12 ヶ月間継続する必要がある（B）、中止する場合、潜在的な離脱症候群のリスクを最小限に抑えるために用量を徐々に減らす必要がある（C）。

Skapinakis ら（2016）の NMA では clomipramine\*は SSRI と同等の Y-BOCS の平均スコアの減少（-4.66（-6.26 to -3.05））が報告されている。

Clomipramine\*以外の TCA については、NICE では併存疾患がなければ使用すべきではない（C）とし、S3 も治療に効果がないため治療には使用しないことを推奨（A）している。

APA Practice Guidelines および WFSBP guidelines では clomipramine\*以外の TCA について推奨はない。

### 2.3. 抗てんかん薬および類似薬

gabapentin\*が NICE では OCD 治療における代替療法の一つとして挙げられてはいるが、臨床的エビデンスが乏しく、有効性に対する信頼性は限定的であるとし、推奨はされていない。

topiramate\*は APA Practice Guidelines では第一選択、第二選択の治療戦略の効果が臨床的に不十分な場合にエビデンスはほとんどないと注釈の上で増強療法の一つとして挙げられている。

topiramate\*については 1 件のオープンラベルケースシリーズがあり、SRI 単独療法または SRI 併用療法に部分的または無反応な OCD 外来患者 16 名に対し最低 14 週間にわたって topiramate\* (平均 1 日投与量=253mg) を追加した結果、平均期間 9 週間で 16 名中 11 名 (68.8%) の CGI-I スコアの大幅な改善が報告されている<sup>7)</sup>。

WFSBP guidelines は治療抵抗性の OCD に対する治療として SSRI への lamotrigine\*の追加が挙げられており、エビデンスレベル B、推奨グレードは limited recommend となっている。

S3 では抗てんかん薬および類似薬についての推奨はなく、topiramate\*に対する 3 件の RCT (N=49<sup>8)</sup>、N=36<sup>9)</sup>、N=38<sup>10)</sup>) や、lamotrigine\*に対する 2 件の RCT (N=40、N=60)、pregabalin\*に対する 1 件の RCT の報告 (N=56)<sup>11)</sup>が報告されているが、いずれも十分な有効性のエビデンスを得られていない状況である。

本邦での pregabalin\*の適応は、神経障害性疼痛および線維筋痛症、gabapentin\*の適応はてんかんに対する併用療法、lamotrigine\*の適応はてんかんの部分発作、定型欠神発作、Lennox-Gastaut 症候群における全般発作、および強直間代発作、さらに双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制である。

### 2.4. 抗精神病薬

NICE では抗精神病薬の単剤療法は使用すべきではないと非推奨 (C) とされており、S3 も抗精神病薬による単剤療法は、有効性の証拠が不足しており、副作用の可能性があるため非推奨 (専門家の意見) である。APA Practice Guidelines では抗精神病薬の単剤療法としての有効性を検討した研究はほとんどなく、現在得られているエビデンスは抗精神病薬の使用を支持するものではないとし、推奨はしておらず、WFSBP guidelines も抗精神病薬の単剤療法について推奨はない。

抗精神病薬の単剤療法については、8名のOCD患者におけるaripiprazoleの有効性を8週間調べた報告<sup>12)</sup>等があるが、オープンラベル試験であることやサンプル数の少なさからエビデンスに乏しい状況である。

## 2.5. Benzodiazepine (BDZ) 系薬剤

BDZ系薬剤は、S3では非推奨(A)、APA Practice Guidelinesでは、薬物依存、薬物乱用や強迫症状を悪化させる可能性があるため、標準治療薬を服用できないもしくは服用を希望しない患者への慎重な投与を除いてはBDZ系薬剤の使用は推奨しないとしている。NICEもSSRI服薬時の初期のアクチベーションへの対応として慎重投与を行う場合を除き、BDZ系薬剤の使用は非推奨(C)としている。

BDZ系薬剤については、clonazepamに対するrandomized, double-blind, multiple crossover試験(N=28)<sup>13)</sup>やA double-blind, placebo-controlled試験(N=27)<sup>14)</sup>では前者では有効性が示され、後者では有効性は示されなかった。また、alprazolam\*に対するオープン試験(N=44)<sup>15)</sup>でも有効性は示されていない。

## 2.6. $\beta$ ブロッカー

$\beta$  ブロッカーについては、NICE、S3、APA Practice Guidelines、WFSBP guidelines いずれも推奨しておらず、これまでに有効性を示す十分なエビデンスは示されていない。

## 2.7. モノアミンオキシダーゼ阻害薬 (monoamine oxidase inhibitor; MAOI)

MAOIは心血管障害や体重増加等の副作用や薬物相互作用や食事制限の必要性など患者の負担は大きく、エビデンスの乏しさも相まって、APA Practice Guidelinesでは第一選択、第二選択の治療戦略の効果が臨床的に不十分な場合に、エビデンスはほとんどないと注釈の上で、治療選択肢の一つとして挙げられている(III)。

NICEでは合併症がない限りは通常使用すべきではないとしている(C)。

WFSBP guidelinesではphenelzine\*はプラセボ対象の二重盲検で有効性はなく、推奨はされていない(エビデンスレベルB、推奨グレード2-)。

S3ではドイツ国内で承認されているtranylcypromineやmoclobemideのOCDへの適用や適用外使用は承認されておらず、OCD治療に対しての適応はないとしている。

phenelzine\*に対するプラセボとfluoxetineとを比較したRCT(N=64)<sup>16)</sup>やclomipramineと比較したRCT(N=30)<sup>17)</sup>など小規模な報告があるが、前者では有効性が示されず、後者ではclomipramineと同等の有効性が報告されている。

## 2.8. ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(Selective Noradrenaline Reuptake Inhibitor; NRI)

NRI は APA Practice Guidelines、NICE、S3、WFSBP guidelines において推奨はない。本邦では、ADHD 治療薬として atomoxetine\*が上市されているが、OCD を対象とした atomoxetine\*に対する RCT は現時点では存在しない。

### **2.9. ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬(Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant; NaSSA)**

NaSSA は、S3 では非推奨、APA Practice Guidelines では第二選択、WFSBP guidelines では mirtazapine\*に関してエビデンスレベル B、推奨グレードは limited recommend となっている。NICE では推奨はない。本邦ではうつ病治療薬として、mirtazapine\*が上市されている。

NaSSA である mirtazapine\*に対する 1 件の小規模な RCT があり、プラセボよりも有意な改善が報告<sup>18)</sup>されている。

### **2.10. 可逆的モノアミンオキシダーゼ A 阻害薬 (Reversible inhibitors of monoamine oxidase type-A ; RIMA)**

RIMA は APA Practice Guidelines、NICE、S3、WFSBP guidelines において推奨はない。RIMA は本邦では未上市である。RIMA の OCD に対する RCT はこれまでに行われておらず、有効性の検証はなされていない。

### **2.11. セロトニン遮断再取り込み阻害薬 (Serotonin 2 Antagonist and Reuptake Inhibitor; SARI)**

先行するガイドラインでは、SARI に関して推奨されていない。SARI として本邦では抗うつ薬として trazodone\*が上市されているが、OCD に対する RCT はこれまでに行われておらず、有効性の検証はなされていない。

### **2.12. セロトニン 1A 受容体部分作動薬 (5-HT1A partial agonists)**

bupirone\*(本邦未発売)は S3 では使用すべきではないと非推奨 (A) となっている。

APA Practice Guidelines では、第一選択、第二選択の治療戦略の効果が臨床的に不十分な場合の増強療法として推奨 (III) されている。NICE では推奨はされていない。

bupirone\*に対する小規模な RCT は 1 件 (N=18) あり、clomipramine と同等の有効性が報告されている。<sup>19)</sup>

### **2.13. その他の薬物**

その他の抗うつ薬である vortioxetine\*の OCD に対する RCT はこれまでに行われておらず、有効性の検証はなされていない。

APA Practice Guidelines では第一選択、第二選択の治療戦略の効果が臨床的に不十分な場合にエビデンスはほとんどないと注釈の上で D-amphetamine\*、tramadol\*、ondansetron\* の単剤療法が推奨（Ⅲ）されている。

#### 2.14. 抗精神病薬による増強療法以外の薬物併用（Coadministration）療法及び増強（Augmentation）療法

先行のガイドラインでは、SSRI の単剤療法が第一選択として推奨されており、薬物併用療法は第二選択以降の SSRI への反応が乏しい、もしくは反応がない場合にエビデンス、推奨度ともに低いレベルではあるが推奨されている。

APA Practice Guidelines では第一選択、第二選択の治療戦略の効果が臨床的に不十分な場合の増強療法として SSRI+clomipramine もしくは、buspirone\*、pindolol\* morphine sulfate\*、inositol\*、a glutamate antagonist（例 riluzole, topiramate）\*が推奨（Ⅲ）されている。

S3 では 2 種類以上の SSRI、clomipramine を十分用量を十分期間（最低 12 週間）用いて効果がない場合には SSRI+ clomipramine が推奨（0）されている。

WFSBP guidelines では SSRI 治療抵抗性の症例に対して、memantine\*、ondansetron\*、granisetron\*、celecoxib\*、lamotrigine\*、pindolol\* の SSRI への追加療法が推奨されている（エビデンスレベル A、推奨グレード 2）

NICE では併用療法の推奨はされていない。

最近の治療抵抗性の OCD を対象とした SSRI の増強療法についての NMA<sup>20</sup>では、増強療法として抗精神病薬またはグルタミン酸作動薬の使用を支持される結果が報告され、topiramate\*、lamotrigine\*、aripiprazole\*、olanzapine\*、risperidone\*、memantine\*、quetiapine\* が代替増強薬として挙げられたが、最適な薬剤についての結論は出ていない。

OCD に対して、SSRI と clomipramine\* 以外の薬剤の単剤療法や併用療法についてのエビデンスの強さは非常に弱く、検討する場合には適応に留意しつつ、リスクとベネフィットを考慮して慎重に行っていくべきである。

#### 参考文献

- 1) Pallanti, S. & Quercioli, L. (2006). Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(3), 400-412.
- 2) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2005). Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. Clinical guideline [CG31]. (Last reviewed: 11 July 2024)

- 3) Koran, L. M. et al. (2007). Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 164(7 Suppl): 5-53.
- 4) Vonderholzer U. et al. (2022). S3-Leitlinie Zwangsstörungen–Langversion. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/038\\_0171\\_S3\\_Zwangsstörungen\\_2022-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/038_0171_S3_Zwangsstörungen_2022-07.pdf)
- 5) Bandelow, B. et al. (2023). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders– Version 3. Part II. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 24 (2), 118-135.
- 6) Skapinakis, P. et al. (2016) "Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis." *The Lancet Psychiatry* 3(8): 730-739.
- 7) Van Ameringen, M. et al. (2006). Topiramate augmentation in treatment - resistant obsessive-compulsive disorder: a retrospective, open - label case series. *Depression and anxiety*, 23(1), 1-5.
- 8) Mowla, A. et al. (2010). Topiramate augmentation in resistant OCD: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *CNS spectrums*, 15(11), 613-617.
- 9) Berlin, H. A. et al. (2010). Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(5), 4816.
- 10) Afshar, H. et al. (2014). Topiramate augmentation in refractory obsessive-compulsive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(10), 976.
- 11) Mowla, A., & Ghaedsharaf, M. (2020). Pregabalin augmentation for resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *CNS spectrums*, 25(4), 552-556.
- 12) Connor, K. M. et al. (2005). The use of aripiprazole in obsessive-compulsive disorder: preliminary observations in 8 patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(1), 49-51.
- 13) Hewlett, W. A. et al. (1992). Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 12(6), 420-430.
- 14) Hollander, E. et al. (2003). A double-blind, placebo-controlled trial of clonazepam in obsessive-compulsive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 4(1), 30-34.
- 15) Stein, D. J. et al. (1992). Comparison of clomipramine, alprazolam and placebo in the treatment of obsessive—compulsive disorder. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 7(6), 389-395.

- 16) Jenike, M. A. et al. (1997). Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry*, 154(9), 1261-1264.
- 17) Vallejo, J. et al. (1992). Clomipramine versus phenelzine in obsessive-compulsive disorder: A controlled clinical trial. *The British Journal of Psychiatry*, 161(5), 665-670.
- 18) Koran, L. M. et al. (2005). Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(4), 515-520.
- 19) Pato, M. T. et al. (1991). Controlled comparison of buspirone and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry*, 148(1), 127-129.
- 20) Zhou, D. D. et al. (2019). Augmentation agents to serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A network meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 90, 277-287.

### 3 OCD に併存症がある場合の薬物療法

OCD は米国での大規模な疫学調査では OCD の生涯有病率は 2.3%、12 か月の有病率は 1.2%と報告<sup>1)</sup>されている。また、他の精神疾患の併存率の高さが明らかとなり、9282 人の成人を対象に行われた疫学調査では、OCD の診断を満たした 90%が他の精神疾患が併存し、併存率は不安症 (79.6%)、気分障害 (63.3%)、衝動制御障害 (55.9%)、物質使用障害 (38.6%)と報告されている。オッズ比が最も高いものは不安症(1.6~6.9)と気分障害 (3.5~7.4)、特に双極性障害 (7.4) が高いことが示されている。OCD 患者や強迫症状のある患者は、強迫症状のない一般群患者と比べて併存疾患の割合が 3 倍高いとの報告<sup>2)</sup>がある。OCD 患者には併存症が多いことで、OCD の薬物療法の選択がより困難となると考えられ、OCD に併存症がある場合の薬物療法を検討する。(本邦で未上市あるいは OCD および併存疾患に対して適応外の薬剤については薬剤名に\*を付記する)

#### 3.1 双極性障害を併存した場合の薬物療法

前述したように、OCD の併存症には、不安症だけでなく、うつ病や双極性障害といった気分障害が多い。逆にうつ病の併存症という観点からの大規模疫学調査においても、うつ病における他の精神疾患の生涯有病率は 78.5%で、最も多いのが不安症 (OCD を含む) で、67.8%と大部分を占めている<sup>3)</sup>。

うつ病が併存すれば、OCD 患者の行動、あるいは認知面に重大な影響が生じ、例えば嫌悪刺激の脅威とその危機が生じる確率や結果への過大評価、あるいは不確実性に対する耐性の低さなどがより強調される<sup>4)</sup>。これに伴い、OCD 自体の臨床症状も重症化して、生活能力や社会的機能、QOL などがさらに低下し<sup>5)</sup>、希死念慮や自殺企図に至る割合が増加する<sup>6)</sup>。また初診時の MDD 併存は OCD の長期予後に有意な悪影響を及ぼす<sup>7, 8)</sup>。

うつ病を併存した OCD の治療について、カナダの Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) の「The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders」<sup>9)</sup>では、うつ病に不安症 (OCD を含む) が併存している場合、薬物療法を変更するエビデンスはなく、SSRI/SNRI を第一選択薬として支持し、少量より投与開始し、ゆっくり増量し、投与開始 12 週間以内に最高量まで増量することが推奨されている。また、CBT の導入を考える患者の場合には、うつ病が重症の場合にはうつ病治療を優先し、OCD の治療はその後に行うこと、逆にうつ病が軽～中等症の場合、OCD に対して CBT を先行させ、その治療成功後、再発リスクを減らすために、二次的な抑うつエピソードについて直接的な治療やうつ病の残存症状を寛解状態にまで軽減すべきだとしている。

S3 ではうつ病が CBT による OCD の治療を著しく複雑にしている患者では、まず OCD の治療の前に、併存する精神疾患のガイドラインに準拠した治療を受けるべきであるとし、APA Practice Guidelines も併存するうつ病が OCD に対する SRI の反応に悪影響はないが、うつ病が SRI に反応しない場合にはうつ病患者の治療ガイドラインの治療戦略の適用を勧めている。これには、うつ病の治療に有効な心理療法 (対人関係療法、CBT、短期精神力動療法) の使用、SRI の増量、他のクラスの抗うつ薬の追加、増強剤の追加、または重症の治療抵抗性うつ病や自殺傾向うつ病の患者では ECT の利用が含まれる。

双極性障害治療では代表的なガイドラインである、アメリカの American Psychiatric Association Practice Guidelines<sup>10)</sup>、カナダの Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)<sup>11)</sup>、イギリスの National Institute for Health and Care Excellence<sup>12)</sup>、世界生物学的精神医学会 (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) guidelines<sup>13)</sup>では、うつ病相であったとしても抗うつ薬の単剤療法は推奨されていない。最新のガイドラインである CANMAT では、双極性障害に不安症が併存する場合には、治療は段階的に考え、まずは気分の安定化を優先することが勧められている。

OCD の症状は、双極性障害の有効な治療中に寛解することがあり、気分安定薬単独または非定型抗精神病薬との併用で OCD の併存症状を十分に解消できる。大多数の患者には抗うつ薬は必要ないかもしれず、抗うつ薬を使用する場合、SSRI が望ましいが、躁転の潜在的リスクがあるため、開始前に予防的抗躁薬を最適化すべきとしている。

APA Practice Guidelines の OCD の治療ガイドラインも特定の薬物療法の推奨はないが、いくつかの治療方針を挙げている。

OCD と双極性障害の両方を持つ患者の治療には、軽躁状態や躁状態を誘発または増悪させる可能性のある SRI のような薬剤による治療を開始する前に、気分を安定させるための手段を含むべきである。双極性障害を安定化させるためには、lithium\*、抗けいれん薬、第二世代抗精神病薬などの併用が必要かもしれない。

OCD 併存の双極性障害患者では、clomipramine\*よりも SSRI の方が軽躁状態や躁状態を誘発しにくいようである。Clomipramine\*、fluoxetine\*、fluvoxamine、paroxetine、sertraline\*と他の薬剤との併用が考慮される場合は、薬物相互作用の可能性を注意深く考慮すべきであるとしている。

薬物療法としては、現時点では OCD 併存の双極性障害に対する介入の有効性に関するエビデンスは限られており、症例報告や症例シリーズでは、この併存疾患に対して lithium\*、抗けいれん薬、olanzapine\*、risperidone\*、quetiapine\*、または aripiprazole\*が示唆されている。

双極性障害患者に併存する OCD に対し、通常処方(lithium + clonazepam)) に aripiprazole\*を増強療法で使用した場合 (N=56)<sup>14)</sup>、あるいは quetiapine\*による増強療法を行った場合 (N=47)<sup>15)</sup>の各々 RCT では、両薬剤共に強迫症状に対する有効性が報告されている。

また、OCD を含めた不安症が併存した双極性障害患者を対象とした olanzapine\*あるいは lamotrigine\*を lithium\*に付加投与する増強療法に関しての小規模 RCT (N=47)<sup>16)</sup>では、両剤とも不安症状が有意に改善し、低下の度合いは olanzapine\*の効果が有意に大きかった。また limitation として olanzapine\*が治療期間中に強迫症状を悪化させる可能が挙げられている。

以上のように、OCD に双極性障害が併存する場合の薬物療法についてはエビデンスに乏しく、双極性障害の不安症状に対する治療の知見を参考にしながら経験的な薬物療法を行わざるを得ないのが現状である。OCD に双極性障害が併存あるいは疑われる場合には、双極性障害の薬物療法に準拠し、まず気分安定薬あるいは第二世代抗精神病薬によりうつ病相および（軽）躁病相の安定化をはかるべきである。気分安定薬である valproate\*、lamotrigine\*や、quetiapine\*、aripiprazole\*等の第 2 世代抗精神病薬では強迫症状を低減する可能性がある。

双極性障害の病相が安定しているにもかかわらず、強迫症状が問題となっている場合には、SSRI の使用が選択肢となるが、気分安定薬あるいは第二世代抗精神病薬との併用を考慮すべきである。

### 3.2. 統合失調症を併存した場合の薬物療法

DSM-5 では統合失調症において OCD とパニック症の罹患率は、一般人口に比べて高いとの記載がある。OCD が併存する慢性非情動性精神病に対する薬物療法のレビューでは、統合失調症患者の 2.5%~51%に強迫症状が見られ、10%~24%に OCD の併存が認められ、精神病と OCS (Obsessive-compulsive symptoms) /OCD の併発には神経生物学の根拠があり、セロトニンが深く関与していると考えられること、第 2 世代の抗精神病

薬は症状の改善と悪化の両方を引き起こし、最も関与が疑われる抗精神病薬は clozapine であることが報告<sup>17)</sup>されている。

強迫症状が併存する統合失調症患者は、顕著な精神病症状や時には治療抵抗性の症状を示すことが多く、さらに、特異的な神経認知障害が報告されている。医療サービスをより頻繁に利用し、不安や抑うつレベルが高まり、自殺傾向のリスクが増加する。これらの顕著な障害は疾患の負担を増大させ、社会的・職業的機能の低下や全体的な予後の悪化につながるとの報告<sup>18)</sup>もある。

統合失調症に併存する OCD に対する治療について、APA Practice Guidelines では推奨はないものの、これまでの報告から、SRI は通常忍容性が高く、有益であるが、精神病の増悪にも関連するため、薬物療法の併用と同様に、潜在的な薬物相互作用を念頭に置くべきであるとした上で olanzapine\*単剤療法、fluvoxamine、fluoxetine\*、paroxetine、sertraline\*の併用も有用であることが示唆されている。第二世代抗精神病薬によって強迫症状が誘発された場合、数週間以内に消失することがあるが、消失しない場合は、SRI を追加する、別の第二世代抗精神病薬に切り替える、CBT を試みるなどの治療法が記載されている。

小規模ではあるが fluvoxamine の併用療法に対するオープンランダム化対照試験 (N=30) では、強迫症状の改善が報告<sup>19)</sup>されている。

抗精神病薬に対する SSRI 増強療法等、OCD と統合失調症の併存に対する治療についてのエビデンスは現状では乏しい。

### 3.3. 自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder; ASD) を併存した場合の薬物療法

ASD 患者における OCD の併存率について、2019 年のメタ解析では 9% (95% CI 7–10) との報告<sup>20)</sup>がある。ASD 患者に併存した OCD に対する行動療法および認知行動療法の Cochrane Library の SR<sup>21)</sup>では、ASD 患者における OCD の併存率は 4%～最大 50%とばらつきがあるが、ASD 患者は OCD の診断基準を満たす可能性が高く、一方 OCD と診断された人は自閉症の特徴や ASD を持つ可能性が高いことが報告されている。

ASD と OCD は反復行動が共通しており、精神病理学上の分類をまたぐ可能性がある。侵入的で不安を引き起こす思考や強迫観念を伴わない反復行動 (ASD の一部) と、そうした思考や強迫観念を伴う反復行動 (OCD の一部) を区別することが重要である<sup>22)</sup>。

ASD の常同行為に対しての薬物療法について現状では、SSRI が常同行為を減少させる可能性がある。

APA は OCD と ASD 併存症例に対しての推奨はないが、これまでの報告から、SRI は自閉症に伴う反復思考や反復行動の治療に有効<sup>23)</sup>であり、自閉症児を対象とした 2 つの研究<sup>24,25)</sup>では、clomipramine\*は desipramine\*や placebo よりも反復行動や強迫行動の軽減

に有効であった。ある対照研究では、成人の自閉症患者において、fluvoxamine が placebo よりも反復行動と攻撃性の減少に有意に優れていた<sup>26)</sup>。アスペルガー症候群の小児を対象としたランダム化比較試験では、CBT は強迫症状および他の形態の不安の軽減に有効であった<sup>27)</sup>ことが記載されている。

### 3.4. 注意欠如多動症 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD) を併存した場合の薬物療法

成人 OCD 患者における ADHD の有病率は 5.5%~52%と報告されている<sup>28)</sup>。一方成人の ADHD 患者では、特にうつ病、不安障害、物質関連障害など、さまざまな併存疾患を伴うことが多く<sup>29,30)</sup>、成人 ADHD 患者が OCD を併存する割合は、3%~44%<sup>31)</sup>と大きな幅を認める。

本邦における OCD と ADHD の併存率や臨床的特徴についての報告では、日本の成人 OCD 患者における ADHD の生涯有病率は 16.1%であり、重度の精神病理学的特徴を示す可能性が高く、6 か月間の治療結果に様々な悪影響を及ぼし著しく不良であった<sup>28)</sup>。

ADHD 治療薬として、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である atomoxetine\* や神経刺激薬である methylphenidate\*があげられ、methylphenidate\*については治療抵抗性の OCD に対する fluvoxamine への増強療法について RCT (N=44) が行われ、methylphenidate\*徐放製剤の増強群が placebo 群よりも顕著に改善されたとの報告<sup>32)</sup>がある。

ADHD を併存した成人の OCD に対する薬物療法について、ADHD の第一選択治療として神経刺激薬が推奨されているが、OCD でその使用が OCD の症状を悪化させる可能性があることが症例報告やケーススタディで報告されている。これらの報告は、methylphenidate\*e の使用が副作用として OCD 症状を引き起こす可能性があることを示したものもあれば<sup>33,34,35)</sup>、methylphenidate\*使用下で OCD の症状が軽減したと報告しているもの<sup>36,37)</sup>もあり、薬物の相互作用を考慮する必要がある。一方で OCD や不安症などの併存のある児童・思春期および成人期の ADHD 患者に対する atomoxetine\*の有効性についての文献レビュー<sup>38)</sup>では、併存疾患は atomoxetine\*の有効性に悪影響を与えず、atomoxetine\*は併存疾患を悪化させないことが報告されている。

ADHD と併存疾患のどちらを優先して治療を行うかについて、精神病、双極性障害、薬物乱用、重度のうつ病、重度の不安症など最も重篤な疾患が優先されるが、軽度の気分障害や不安障害、情緒不安定は ADHD の治療に反応する可能性があり、ADHD と同時に治療でき<sup>39)</sup>、本邦の ADHD の診断・治療ガイドライン<sup>40)</sup>では併存する精神疾患がある ADHD への薬物療法は、ADHD に対する薬物療法から開始すること、また、薬物療法として atomoxetine\*の使用が推奨されている。

### 3.5. チック症 (Tic Disorder; TD) を併存した場合の薬物療法

児童・青年期 OCD 患者においては TD の併存率は 20～59%と高率である<sup>41,42,43,44</sup>。しかしながら、成人 OCD 患者を対象とした場合、TD やトゥレット症などの 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<sup>44,45</sup>。

TD 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、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運動性 (motoric) タイプの特徴を呈しやすい<sup>5</sup>チック関連 OCD 患者が有する強迫症状について、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<sup>46</sup>、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、OCD の典型例である不安、あるいは苦痛の意図的制御を目的とする強迫観念の先行や認知的な不安増強プロセスが明確である認知的

(cognitive) タイプとは異なる臨床像や経過を認めることが多い<sup>21,30</sup>。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 TD, ADHD などは、相互に併存する場合が少なくなく<sup>47</sup>、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。

SSRI への反応が乏しい場合の抗精神病薬の追加付与については、risperidone\*と aripiprazole\*が推奨されている<sup>48</sup>。

いずれにしても、OCD に他の精神疾患が併存した場合の薬物療法の知見はほとんどなく、薬物療法は未だ確立されていない。OCD の標準治療、併存精神疾患の標準治療を考慮しながら、経験に基づいて薬物選択を行わざるを得ないのが現状である。

## 文献

- 1) Ruscio, A. M. et al. (2010). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular psychiatry*, 15 (1), 53-63.
- 2) Adam, Y. et al. (2012). Obsessive-compulsive disorder in the community: 12-month prevalence, comorbidity and impairment. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 47, 339-349.
- 3) Kessler R. C. et al. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 289 (23): 3095-105
- 4) 松永寿人ら. (2012) . 強迫性障害の典型例. *精神科治療学*, 27 : 929-934.
- 5) Fontenelle, I. S. et al. (2010). Quality of life and symptom dimensions of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*, 179 (2), 198-203.
- 6) Torres, A. R. et al. (2006). Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *American*

- Journal of Psychiatry, 163(11), 1978-1985.
- 7) Marcks, B. A. et al. (2011). Longitudinal course of obsessive-compulsive disorder in patients with anxiety disorders: a 15-year prospective follow-up study. *Comprehensive psychiatry*, 52(6), 670-677.
  - 8) Steketee, G. et al. (1999). Predictors of course in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 89(3), 229-238.
  - 9) Schaffer, A. et al. (2012). The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry*, 24(1), 6-22.
  - 10) American Psychiatric Association. (2002). Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *American Psychiatric Pub.* Apr; 159 (4 Suppl): 1-50.
  - 11) Yatham, L. N. et al. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 20(2), 97-170.
  - 12) National Collaborating Centre for Mental Health. (2006). *Bipolar disorder: The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care.* British Psychological Society.
  - 13) Grunze, H. et al. (2013). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 14(3), 154-219.
  - 14) Sahraian, A. et al. (2018). Aripiprazole as an adjuvant treatment for obsessive and compulsive symptoms in manic phase of bipolar disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 84, 267-271.
  - 15) Sahraian, A., et al. (2022). Is quetiapine effective for obsessive and compulsive symptoms in patients with bipolar disorder? A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *CNS spectrums*, 27(5), 634-638.
  - 16) Maina, G. et al. (2008). Olanzapine or lamotrigine addition to lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: a randomized, single-blind, pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(4), 609.
  - 17) Udo, I. et al. (2021). Pharmacological management of comorbid obsessive-compulsive disorder and chronic non-affective psychosis. *BJPsych Advances*, 27(4), 230-242.
  - 18) Zink, M. (2014). Comorbid obsessive - compulsive symptoms in schizophrenia: Insight into pathomechanisms facilitates treatment. *Advances in medicine*, 2014(1), 317980.
  - 19) Reznik, I., & Sirota, P. (2000). Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: a randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics. *Journal of clinical psychopharmacology*, 20(4), 410-416.

- 20) Lai, M. C. et al. (2019). Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 6(10), 819-829.
- 21) Elliott, S. J. et al. (2021). Behavioural and cognitive behavioural therapy for obsessive compulsive disorder (OCD) in individuals with autism spectrum disorder (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9).
- 22) Lai, M. C. et al. (2014). Autism. *Lancet*, 383(9920), 896-910.
- 23) McDougle, C. J. et al. (2000). Repetitive thoughts and behavior in pervasive developmental disorders: treatment with serotonin reuptake inhibitors. *Journal of autism and developmental disorders*, 30, 427-435.
- 24) Gordon, C. T. et al. (1992). Differential response of seven subjects with autistic disorder to clomipramine and desipramine. *The American Journal of Psychiatry*, 149(3), 363-366.
- 25) Gordon, C. T. et al. (1993). A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 50(6), 441-447.
- 26) McDougle, C. J. et al. (1996). A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Archives of general psychiatry*, 53(11), 1001-1008.
- 27) Sofronoff, K., et al. (2005). A randomised controlled trial of a CBT intervention for anxiety in children with Asperger syndrome. *Journal of child psychology and psychiatry*, 46(11), 1152-1160.
- 28) Miyauchi, M. et al. (2023). A prospective investigation of impacts of comorbid attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on clinical features and long-term treatment response in adult patients with obsessive-compulsive disorder (OCD). *Comprehensive Psychiatry*, 125, 152401.
- 29) Katzman, M. A. et al. (2017). Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC psychiatry*, 17, 1-15.
- 30) Sobanski, E. (2006). Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 256, i26-i31.
- 31) Abramovitch, A., et al. (2015). Comorbidity between attention deficit/hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder across the lifespan: a systematic and critical review. *Harvard review of psychiatry*, 23(4), 245-262.
- 32) Zheng, H. et al. (2019). Combined fluvoxamine and extended-release methylphenidate improved treatment response compared to fluvoxamine alone in patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *European Neuropsychopharmacology*, 29(3), 397-404.
- 33) Jhanda, S. et al. (2016). Methylphenidate-induced obsessive-compulsive symptoms: A case report and review of literature. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 11(4), 316-318.
- 34) Kouris, S. (1998). Methylphenidate-induced obsessive-compulsiveness. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37, 135-135.

- 35) Serby, M. (2003). Methylphenidate-induced obsessive-compulsive symptoms in an elderly man. *CNS spectrums*, 8(8), 612-613.
- 36) King, J. et al. (2017). Methylphenidate in the treatment of an adolescent female with obsessive-compulsive disorder and attention deficit hyperactivity disorder: a case report. *Australasian Psychiatry*, 25(2), 178-180.
- 37) Gürkan, K. et al. (2010). Depression, anxiety and obsessive-compulsive symptoms and quality of life in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) during three-month methylphenidate treatment. *Journal of Psychopharmacology*, 24(12), 1810-1818.
- 38) Clemow, D. B. et al. (2017). A review of the efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adult patients with common comorbidities. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 357-371.
- 39) Kooij, J. J. S. et al. (2019). Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European psychiatry*, 56(1), 14-34.
- 40) ADHD の診断治療指針に関する研究会, 齊藤万比古 (編) (2016) : 注意欠如・多動症—ADHD—の診断・治療ガイドライン. 東京, じほう.
- 41) Bloch, M. H. et al. (2006). Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 160(1), 65-69.
- 42) Eichstedt, J. A., & Arnold, S. L. (2001). Childhood-onset obsessive-compulsive disorder: a tic-related subtype of OCD?. *Clinical psychology review*, 21(1), 137-157.
- 43) 金生由紀子. (2009). チック障害との関連による OCD の検討. *精神神経学雑誌= Psychiatria et neurologia Japonica*, 111(7), 810-815.
- 44) Matsunaga, H., & Seedat, S. (2007). Obsessive-compulsive spectrum disorders: cross-national and ethnic issues. *CNS spectrums*, 12(5), 392-400.
- 45) Denys, D. et al. (2004). Axis I and II comorbidity in a large sample of patients with obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*, 80; 155-162
- 46) Leckman, J. F. et al. (1997). Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 154(7), 911-917.
- 47) Huisman-van Dijk, H. M. et al. (2016). 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 research*, 237, 138-146.
- 48) Rothenberger, A., & Roessner, V. (2019). Psychopharmacotherapy of obsessive-compulsive symptoms within the framework of Tourette syndrome. *Current neuropharmacology*, 17(8), 703-709.

CQ1-2：SSRIによる治療に十分な反応を示さないOCDに対して、薬物療法の対応（第二選択）

1. 本CQの基になった既存のネットワークメタ解析（network meta-analysis; NMA）について

Zhou D. D.らが2019年に報告した **Comparative efficacy and tolerability of antipsychotics as augmentations in adults with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder; A network meta-analysis<sup>1)</sup>**を参照し、それ以降の報告をシステマティックレビューにより精査して、Zhouらのものが推奨の根拠となることを確認した。彼らの有効性に関するNMAの中で、本邦で使用可能な薬剤に関する結果は下記の表の通りであり、これらの忍容性はプラセボに比し、有意に問題になるものはなかった。

Aripiprazole							
0.18 (-7.47, 7.82)	Haloperidol						
-0.26 (-4.16, 3.65)	-0.43 (-7.92, 7.05)	Quetiapine					
-0.40 (-3.96, 3.16)	-0.58 (-8.08, 6.93)	-0.14 (-4.17, 3.89)	Risperidone				
-1.45 (-6.55, 3.66)	-1.62 (-9.66, 6.41)	-1.19 (-6.24, 3.86)	-1.05 (-5.58, 3.48)	Olanzapine			
-2.81 (-12.28, 6.65)	-2.99 (-14.21, 8.23)	-2.56 (-11.89, 6.78)	-2.41 (-11.77, 6.94)	-1.37 (-11.15, 8.42)	Paliperidone		
-4.91 (-8.24, -1.59)	-5.09 (-11.97, 1.79)	-4.66 (-7.60, -1.72)	-4.51 (-7.50, -1.52)	-3.47 (-7.62, 0.68)	-2.10 (-10.96, 6.67)	Placebo	

Zhou D. D.ら (2019) の表を参考にシステマティックレビューチームにより作成

しかしこの中で **quetiapine** による増強療法に関しては、他のメタ解析において、その有効性を否定するものも認められる<sup>2,3)</sup>。

このため「risperidone および aripiprazole を用いた SSRI 抵抗性例への増強療法は、その有用性を支持するエビデンスはある。しかし国内での保険適用を有していないこと、国内での有効性・安全性検証が少なく、特に肥満や高脂血症といった代謝性の副作用リスクにも注意が必要なため<sup>4)</sup>、リスク・ベネフィットのバランスで、必ずしもベネフィットが上回っているとは言い難い」と考えた。その上で、本邦における保険適用やエビデンス、あるいは忍容性の程度などを考慮し、推奨を決定した。

参考文献

- 1) Zhou, D. D. et al. (2019). Comparative efficacy and tolerability of antipsychotics as augmentations in adults with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a network meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 111, 51-58.
- 2) Dold, M. et al. (2015). Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-

resistant obsessive-compulsive disorder: an update meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(9), pyv047.

- 3) Veale, D. et al. (2014). Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*, 14, 1-13.
- 4) Matsunaga H. et al. (2009) A Long-Term Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotic Agents in Augmenting SSRI-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 70(6)863-868

## CQ1-1,1-2 補足

### ● OCD に対する SSRI の有効性について

OCD の薬物療法において、clomipramine\*はプラセボならびに他剤（amitryptiline\*, desipramine\*, imipramine\*, nortriptyline\*, clorgyline\*, phenelzine\*, clonazepam\*）と比較して有意に有効であることが示されている<sup>1,2)</sup>。SSRI は clomipramine\*との間に有意な有効性の差は確認されない<sup>3)</sup>ことから、SSRI はこれらの薬剤と比較して有意に有効であると考えられる。OCD の治療では SSRI の効果は概して用量—反応関係を認める<sup>4,5)</sup>。つまり忍容性が確認されれば、積極的な増量が推奨される<sup>4,5)</sup>。

### ● 本邦で適応を有する Fluvoxamine と paroxetine の用量について

SSRI の効果を調査している RCT において fluvoxamine は最大 300mg/日<sup>6-11)</sup>、paroxetine は最大 50-60mg/日<sup>12-15)</sup>で使用されている。各薬剤における本邦の添付文書において、fluvoxamine は「1日 150mg まで増量し、年齢・症状に応じて適宜増減する」、paroxetine は「症状により 50mg/日を越えない範囲で増減する」とされており留意すること。

### ● Fluvoxamine と paroxetine の治療効果を判定する投与期間について

上記の RCT は投与開始 8~12 週で治療効果を判定している。初期用量から漸増し患者が忍容可能な最大用量(fluvoxamine:300mg/日、paroxetine:60mg/日（本邦では上限が 50mg/日）)を維持しつつ、最大用量となった 5~9 週後に治療効果を判定している。海外のガイドラインでは投与開始から 12 週間（かつ最大用量で 4~6 週）は投与を継続し治療効果を判定するように述べられていることに留意すること<sup>5,16,17)</sup>。

### ● 国内で適応を有さない他の SSRI について

他の SSRI については保険適用がない点で二次選択となるが基本的には有効性、忍容性ともに fluvoxamine、paroxetine と差がない。Sertraline\*の治療効果を調査した RCT において、その最大用量は 200mg/日となっている<sup>18-20)</sup>。Escitalopram\*においては 10~20mg/日となり、20mg/日の方が治療反応及び症状寛解の割合が高かったと報告されている<sup>21)</sup>。

- **Clomipramine** について

Clomipramine\*については効果という点では SSRI と同等であるが、副作用の点で明らかに忍容性の差があることから、SSRI を 2 種類以上用いてなお反応不十分、いわゆる SSRI 治療抵抗性 (CQ-1-2 補遺参照) の場合に使用を検討すべきであろう。この際、CQ-1-2 で述べる抗精神病薬による増強療法とどちらを選択するかについては、現時点でエビデンスはなく、治療者の判断に委ねられている。Clomipramine\*の用量は 50~300mg/日となっている<sup>22-28)</sup>。

**【CQ-1-2 補遺】**

- **SSRI 治療抵抗性の定義**について

海外においては、SSRI 投与開始から 12 週間 (最大用量で 4-6 週間) は継続し十分な改善が得られなかった場合 (Y-BOCS 総得点改善率が 25%もしくは 35%以上)、さらに最低 2 種類の SSRI を別々に、十分量で 10 週間以上試行することが推奨されており<sup>5,16)</sup>、それでも十分な治療反応性が得られない場合を「SSRI 治療抵抗性」とされている。本ガイドラインで示された抗精神病薬の有用性は、あくまでこの SSRI 治療抵抗性症例への増強療法に対するものであり、OCD 症例全般に適用したり、抗精神病薬を単独で用いたりすることを推奨するものではないことに十分留意する。

- **Risperidone, aripiprazole の用量**について

本ガイドラインで参照した NMA<sup>29)</sup>に含まれる RCT においては risperidone\*: 0.5~4mg/日、aripiprazole\*:2.5~15mg/日で使用されていることに留意すること。

- **Quetiapine 除外の根拠**について

Zhou ら<sup>29)</sup>の NMA では有効性が示された quetiapine\*に関しては、Dold ら<sup>30)</sup>、Veale ら<sup>31)</sup>らなど、他のメタ解析では有効性が示されていない。この不一致には、以下に示す Diniz ら<sup>32)</sup>の結果を含めるか否かが大きく影響している<sup>31)</sup>。

Study	Placebo Mean (SD)	Quetiapine Mean (SD)	Weighted mean difference (95% Confidence Interval)
Denys, 2004	1.8 (6.51)	9.0 (6.65)	7.20 (3.17, 11.23)
Carey, 2005	7.2 (7.28)	7.1 (7.82)	-0.10 (-4.56, 4.36)
Fineberg, 2005	1.4 (5.01)	3.4 (7.15)	2.00 (-2.29, 6.29)
Kordon, 2008	3.85 (4.58)	5.22 (6.57)	1.37 (-1.47, 4.21)
Diniz, 2011	6.7 (5.62)	0.1 (7.31)	-6.60 (-10.27, -2.93)

Veale D.ら (2014)の表を参考にシステマティックレビューチームにより作成

この Diniz ら<sup>32)</sup>の報告では、fluoxetine\*投与量がプラセボ群 (80mg/日)と quetiapine\*付加群 (40mg/日)とで異なることから、Zhou ら<sup>29)</sup>の NMA での包含基準に合致せず除外されている。このように quetiapine\*の有効性に関する従来の見解が一貫していないこと、また (エビ

デンスの強さは低い)国内での長期予後研究<sup>33)</sup>において、risperidone\*と比較し、耐糖能や脂質系には差がなかったものの有意な体重増加が見られたことなどの忍容性 (tolerability)も考慮して、quetiapine\*は推奨から外すこととした。

- **抗精神病薬以外の二次選択治療について**

これまでに lithium\*や clonazepam\*の有効性、あるいは clomipramine\*静脈投与の治療効果に関するエビデンスが示されており<sup>34)</sup>、近年では glutamate 調節薬による増強療法の有効性も示されつつある<sup>34, 35)</sup>。また、生物学的治療という点では、反復経頭蓋磁気刺激法<sup>36, 37)</sup>や電気けいれん療法<sup>38)</sup>、脳深部刺激療法<sup>39)</sup>などの有効性を示した報告も見られる。しかしながらこれらの治療の有効性についてはエビデンスが十分とは言えず、また現時点で保険適用も有さないことから二次選択としては推奨されない。

#### 文献

- 1) Piccinelli M. et al. (1995). Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Br J Psychiatry*. 166(4):424-443.
- 2) Hewlett W.A. et al. (1992). Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 12(6):420-430.
- 3) Skapinakis P. et al. (2016). Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 3(8):730-739.
- 4) Bloch M. H. et al. (2010). Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 15(8):850-855.
- 5) Denys D. (2006) Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 29(2):553-584, xi.
- 6) Goodman W. K. et al.(1989). Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. A double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry*. 46(1):36-44.
- 7) Jenike M. A. et al. (1990). A controlled trial of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: implications for a serotonergic theory. *Am J Psychiatry*. 147(9):1209-1215.
- 8) Goodman W. K. et al. (1996). Treatment of obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 11(1):21-29.
- 9) Hollander E. et al. (2003). A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of controlled-release fluvoxamine in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 64(6):640-647.
- 10) Mundo E. et al. (2001). Fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: similar efficacy but superior tolerability in comparison with clomipramine. *Hum Psychopharmacol*. 16(6):461-468.
- 11) Mundo E. et al. (1997). Efficacy of fluvoxamine, paroxetine, and citalopram in the treatment

- of obsessive-compulsive disorder: a single-blind study. *J Clin Psychopharmacol.* 17(4):267-271.
- 12) Hollander E. et al. (2003). Acute and long-term treatment and prevention of relapse of obsessive-compulsive disorder with paroxetine. *J Clin Psychiatry.* 64(9):1113-1121.
  - 13) Kamijima K. et al. (2004). Paroxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled study in Japanese patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 58(4):427-433.
  - 14) Denys D. et al. (2003). A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 23(6):568-575.
  - 15) Zohar J. et al. (1996). Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry.* 169(4):468-474.
  - 16) Koran LM, Hanna GL, Hollander E, et al. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 2007;164(7 Suppl):5-53.
  - 17) Bandelow, B. et al. (2023). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders– Version 3. Part II. *The World Journal of Biological Psychiatry,* 24 (2), 118-134.
  - 18) Greist J. H. et al. (1995). A 1 year double-blind placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 10(2):57-65.
  - 19) Kronig M. H. et al. (1999). Placebo-controlled, multicenter study of sertraline treatment for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 19(2):172-176.
  - 20) Chouinard G. et al. (1990). Results of a double-blind placebo controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull.* 26(3):279-284.
  - 21) Stein D. J. et al. (2007). Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. *Curr Med Res Opin.* 23(4):701-711.
  - 22) The Clomipramine Collaborative Study Group. (1991). Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 48(8):730-738.
  - 23) Albert U. et al. (2002). Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(11):1004-1009.
  - 24) Ananth J. et al. (1981). Double-blind comparative study of clomipramine and amitriptyline in obsessive neurosis. *Prog Neuropsychopharmacol.* 5(3):257-262.
  - 25) Bisslerbe J. et al. (1997). A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry.* 12(2):82-93.
  - 26) Freeman C. P. et al. (1994). Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive

- compulsive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, parallel group comparison. *J Clin Psychiatry*. 55(7):301-305.
- 27) Thoren P. et al. (1980). Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry*. 37(11):1281-1285.
  - 28) Zohar J. et al. (1996). Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry*. 169(4):468-474.
  - 29) Zhou D. D, Zhou XX, Lv Z, et al. Comparative efficacy and tolerability of antipsychotics as augmentations in adults with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A network meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2019;111:51-58.
  - 30) Dold M. et al. (2015). Antipsychotic Augmentation of Serotonin Reuptake Inhibitors in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: An Update Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. Jul; 18(9): pyv047.
  - 31) Veale D. et al. (2014). Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 14:317 <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/14/317>
  - 32) Diniz J. B. (2011). A double-blind, randomized, controlled trial of fluoxetine plus quetiapine or clomipramine versus fluoxetine plus placebo for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacology* 31:763–768.
  - 33) Matsunaga H. et al. (2009). A long-term trial of the effectiveness and safety of atypical antipsychotic agents in augmenting SSRI-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 70(6):863–868.
  - 34) Katzman M. A. et al. (2014). Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 14 Suppl 1:S1.
  - 35) Zhou D. D. et al. (2019). Augmentation agents to serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A network meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 90:277-287.
  - 36) Rehn S. et al. (2018). Meta-Analysis of the Effectiveness of Different Cortical Targets Used in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). *Psychiatr Q*. 89(3):645-665.
  - 37) Carmi L. et al. (2019). Efficacy and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Prospective Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 176(11):931-938.
  - 38) Fontenelle L.F. et al. (2015). Electroconvulsive therapy for obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 76(7):949-957.
  - 39) Alonso P. et al. (2015). Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Predictors of Response. *PLoS One*. 10(7):e0133591.

## CQ2 典型的なOCD患者に有効な精神療法は特にERPによるCBTか

### 1.本CQの基になった既存のネットワークメタ解析（network meta-analysis; NMA）について

2016年度に発表された Skapinakis P ら<sup>1)</sup>による Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults; a systematic review and network meta-analysis を参照し、それ以降に反映すべき RCT の報告がないかを調査した。その結果、Skapinakis P らの報告が、そのまま推奨の参照になることを確認した。その結果は下記の表の通りであり、

	Number of trials	Number of patients	Mean Y-BOCS difference	
			Full network	Excluding waiting list <u>controlled trial</u>
Drug placebo	23	1515	Reference	Reference
Waiting list	6	97	5.62 (0.91 to 10.26)	Not applicable
Psychological placebo	6	196	-4.15 (-8.65 to 0.49)	-1.90 (-5.62 to 1.91)
Behavioral Therapy	11	287	-14.48 (-18.61 to -10.23)	-10.41 (-14.04 to -6.77)
CBT	9	231	-5.37 (-9.10 to -1.63)	-7.98 (-11.02 to -4.93)
Cognitive Therapy	6	172	-13.36 (-18.40 to -8.21)	-9.45 (-13.75 to -3.88)

CBT, Cognitive Behavioral Therapy

Skapinakis P.ら (2016)をもとにシステマティックレビューチームにより作成

この中で、行動療法的および認知療法的技法を含む CBT は、行動療法、認知療法に比べて有効性が弱く、心理的プラセボと変わらなかったが、waiting list control と比較した研究を除外すると、CBT は心理プラセボより有効で、BT、CT と同等の効果が得られた。

このため、

- 1) エビデンスの蓄積の多さから、ERP、または ERP を含む CBT の実施を選択することが望ましい。
- 2) 認知療法は、ERP と同等の効果を持つことが報告されており、ERP に次いで推奨される。

と考えた。

他の精神療法に関して RCT を検索したところ、以下のような結果が得られたが、いずれも知見が十分数あるとはいえ、また group あるいは internet CBT に関しては、その方法の統一性は現時点では見られないため、今回の推奨からは外すこととした。

Psychotherapy	Number of RCT
Mindfulness	3
Motivational Interview	3
ACT	2
Music Therapy	1
Group CBT	8
Internet CBT	13
Self Help	4
EMDR	2
Exercise	2
Unified Protocol	1
Others	9

ACT, Acceptance and Commitment Therapy;  
EMDR, Eye Movement Desensitization and Reprocessing

その上で、本邦におけるエビデンス、手順の標準化や普及、accessibility の程度などを考慮し、特に BT, CT に関しては、この標準化や有効性検討は不十分と判断して、以上のように推奨を決定した。

## 参考文献

- 1) Skapinakis, P. et al. (2016). Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* 3.8: 730-739.

## 2. 推奨にあがらなかった精神療法（心理的介入）について

2016 年度に発表された Skapinakis P ら<sup>1)</sup>による Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults; a systematic review and network meta-analysis を参照し、CBT（行動療法的小および認知療法的技法を含む）、認知療法、ERP など BT が、OCD に対して効果が得られることが示された。さらに、本邦におけるエビデンス、手順の標準化や普及、accessibility の程度などを考慮し、CT と BT に関し

では、手順の標準化や有効性の検討が不十分であると判断した。その結果、ガイドラインでは、エビデンスの強さは CBT（行動療法的および認知療法的技法を含む）が最も強いと評価した上で、CBT（行動療法的および認知療法的技法を含む）、CT、BT を同等の推奨度として最も高くした。

この補遺では、今回の推奨からは、いずれも知見が十分であるとは言えないために除外した、CBT（行動療法的および認知療法的技法を含む）・CT・BT 以外の精神療法について、主な論文を参照し、概観する。

### 1) Acceptance and Commitment Therapy (ACT)

Acceptance and Commitment Therapy (ACT) と Progressive Relaxation Training (PRT) とを 8 セッションの治療後と 3 カ月後の追跡調査時の改善度を比較した RCT では、ACT は PRT と比較して治療後、追跡調査時の Y-BOCS が臨床的に大きな改善を示したことが報告されている<sup>2)</sup>。

ERP 単独療法と ERP と ACT の併用療法群を 16 セッションの治療後と 6 カ月の追跡調査時とを比較した RCT では、両群ともに、治療後、追跡調査時に Y-BOCS の臨床的に有意な改善を示していたが、両群間での改善率に有意な群間差は認められなかったとの報告もある<sup>3)</sup>。

### 2) マインドフルネス (Mindfulness)

CBT を受けた後に OCD 症状が残存していた患者を対象として、mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) 群と psychoeducation 群とに無作為割り付けし比較した RCT では、3 か月の治療介入後と 6 カ月の経過観察後において、両群で Y-BOCS の改善に有意な差は認められなかった<sup>4)</sup>。

Mindfulness-based ERP と ERP を比較した RCT では、治療後と 6 か月後の追跡調査において両群ともに Y-BOCS-II のスコアは改善したが、両群間で有意な差は認められなかったと報告されている<sup>5)</sup>。

CBT を完了した経過後も OCD 症状が残存する患者を対象として、mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) 群と waitlist control 群とに無作為割り付けし比較した 8 週の RCT では、waitlist control 群と比較して MBCT 群において自己記入式 Y-BOCS スコアが臨床的に有意な改善を示したことが報告されている<sup>6)</sup>。

### 3) Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR)

EMDR と CBT (ERP を含む) を比較した RCT では、6 か月後の経過観察において両群とも臨床的に有意な改善を示し、両群間に有意差はなく、EMDR が CBT と同等の効果を示したことが報告されている<sup>7)</sup>。

EMDR と Citalopram とを比較した 12 週の RCT では、両群ともに Y-BOCS の臨床的に有意な改善を示し、EMDR が Citalopram よりも有意な改善を示したことが報告されている<sup>8)</sup>。

### 4) 動機づけ面接 (Motivational Interviewing)

ERP 単独治療群と ERP と motivational interviewing の併用療法群を比較した 18 セッションの RCT では両群ともに Y-BOCS の重症度は臨床的に有意な改善を示し、両群間での改善率や ERP のアドヒアランスの程度に有意な差はなかったとの報告がある<sup>9)</sup>。

#### 5) 家族介入 (Family Intervention)

ERP 単独と ERP と brief family intervention (短期間の家族介入) の併用療法群を比較した RCT の予備的研究では、Family Accommodation Scale (家族の巻き込み尺度) と Y-BOCS-II が単独療法群と比較して併用療法群が 8 週目で有意に大きな改善を示したことが報告されている<sup>10)</sup>。

また、安定した SRI を服用している患者を ERP と brief family intervention (短期間の家族介入) を併用した群 (BFI) と relaxation exercises を行った群 (RE 群) とに無作為化し比較した RCT では 3 カ月の追跡調査時には、RE 群に比べ BFI 群でより高い強迫症状の改善率がみられ、Y-BOCS、CGI、The Family Emotional Involvement and Criticism Scale、Family Accommodation Scale の有意な改善が認められたことを報告している<sup>11)</sup>。

#### 6) 有酸素運動 (Aerobic Exercise)

現在薬物療法または CBT のいずれかによる OCD の治療を受けているにもかかわらず、臨床的に有意な症状 (Y-BOCS $\geq$ 16) をまだ経験している 18 歳から 65 歳の成人を対象に、補助的介入として Aerobic Exercise (AE) と Health Education (HE) との比較を行った 12 週の RCT では、AE 群と HE 群と比較して、Y-BOCS の改善度に有意な差は認められなかったが、AE 群が HE 群と比べて治療反応が向上する傾向があったことが報告されている<sup>12)</sup>。

#### 7) インターネット CBT (Internet CBT)

インターネット CBT の効果を検証したメタ解析 では、インターネット、ウェブカメラ、電話等の遠隔コミュニケーションを用いた CBT を包括的に technology-delivered CBT (T-CBT) と分類し、6 つの臨床試験を検証した。その結果、T-CBT は強迫症状に対してコントロール群よりも効果を示した。セラピストが行う従来の CBT との比較では、従来の CBT の方がより優れていたが統計学的に有意な差を認めなかった<sup>13)</sup>。

#### ◆ 以下に Dettore, D.らによる meta-analysis に含まれなかった RCT を参照する。

サポートがあるコンピューターによる CBT (supported computerised cognitive-behavioural therapy (cCBT)) とガイド付きのセルフヘルプ (guided self-help) による 2 種類の低強度 CBT と、高強度 CBT の waiting list で効果と費用対効果を比較した RCT では、低強度の介入による症状の有意な改善は認めなかったが、低強度の CBT では、その後に高強度の CBT に移行した例が少なく、また費用対効果に優れていることが示唆された<sup>14,15)</sup>。

30 名を 12 週の videoconference-assisted ERP (VCT)、セルフヘルプ ERP、wait-list に 10 名ずつ割り付け、効果を検証した RCT では、VCT が他の 2 群に比べて効果が得られた<sup>16)</sup>。

Internet CBT を受けた患者が、その後に再発予防のための internet-based booster program を受ける群と受けない群で再発率に変化があるかどうかを調べた RCT では、4 か月目と 7 か月目には受けた群により効果が見られたが、12 か月後と 24 か月後では変化がなかった<sup>17)</sup>。

Internet-based CBT を waiting-list と比較した RCT では、Internet-CBT が有意な効果を示した<sup>18, 19)</sup>。

標準的な CBT を毎週 3 カ月間行うグループと、標準的な CBT に加えて、患者がコンピューターによる心理教育ツールを行ないセッションの最後にセラピストに報告したグループを比較した RCT では、どちらのグループも同等の効果が得られた<sup>20)</sup>。

コンピューターによるセルフヘルプ CBT を個人で行なうグループ、非専門家による指導を行うグループ、経験のある CBT セラピストによる指導を行うグループの間で効果を検証した RCT では、3 群ともに強迫症状を改善し、3 群の間に差は見られなかった<sup>21)</sup>。

Internet based CBT (iCBT) と、セラピストが支援するインターネットによるリラクゼーショントレーニング (Therapist-assisted internet-based standard progressive relaxation training, iPRT) の間で効果を検証した RCT では、iCBT は iPRT に比べ有意に効果が得られた<sup>22)</sup>。

## 8) 集団 CBT (Group CBT)

巻き込みに関して家族構成員に短い介入を行う cognitive-behavioral group therapy (CBGT)(12 セッションのうち 2 セッションを家族構成員と一緒に行う) と waiting list を比較した RCT では、CBGT 群で、OCD 症状と家族への巻き込みが有意に改善した<sup>23)</sup>。

神経心理学的機能に着目し、CBGT と waiting list 比較した RCT では、CBGT グループで、強迫、不安、うつ症状が有意に改善したが、CBGT から 3 か月後の神経心理学的検査では有意な差が見られなかった<sup>24)</sup>。

CBGT に Motivational Interviewing (MI) と Thought Mapping (TM) を追加したグループと、CBGT 単独のグループに分け、効果を比較した RCT では、どちらのグループでも OCD 症状は改善されたが、CBGT に MI と TM を追加したグループでは症状の軽減と寛解が有意に高かった<sup>25)</sup> (Meyer, E.ら, 2010a)。

症状ディメンジョンによる治療効果の差異を見るために、CBGT に Motivational Interviewing (MI) と Thought Mapping (TM) を追加したグループと、CBGT 単独のグループに分け、the Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS) で評価を行った RCT では、DY-BOCS の合計点、汚染、攻撃性に有意な差が見られた<sup>26)</sup>。

Group CBT または individual CBT を受けた患者を 6 か月後、12 か月後に評価した結果、どちらのグループでも治療効果は維持されていた<sup>27)</sup>。

Group CBT と individual CBT をそれぞれの waiting list と比較した予備的研究では、どちらのグループも waiting list よりは効果が高かった。individual CBT は Group CBT よりも有意に強迫症状を改善したが、ドロップアウト率は 2 倍高かった<sup>28)</sup>。

患者を Group CBT、individual CBT、waiting list に分け、効果を比較した RCT では、どちらのグループも waiting list に比べて大きな効果を示した<sup>29)</sup>。

## 9) セルフヘルプ (Self Help)

セルフヘルプによる治療アプローチ (AS ; Association splitting) と waiting list を比較した RCT では、AS グループは Y-BOCS での評価で 25%以上の改善があった<sup>30)</sup>。

患者を自ら ERP を行なうグループとセラピストと ERP を行なうグループに分けた RCT では、どちらのグループも有意に症状が改善したが、セラピストと行う ERP のグループはより強迫症状と自己申告による機能障害の改善が優れていた<sup>31)</sup>。

#### 10) 音楽療法 (Music Therapy)

患者を、標準治療 (薬物療法と CBT) と、標準治療+12 セッションの個人音楽療法のグループに分けて効果を比較した RCT では、標準治療+音楽療法のグループは標準治療のグループに比べ、強迫観念が有意に改善していた<sup>32)</sup>。

#### 11) 統一プロトコル (Unified Protocol : UP)

広場恐怖症、全般性不安症、OCD、または社交不安症を伴うまたは伴わないパニック障害の診断を受けた 223 人の患者が、UP、単一障害のプロトコル (SDP; single-disorder protocols)、waiting list に割り当て、治療効果を the clinician-rated Clinical Global Impression–Severity scale と Clinical Global Impression–Improvement scale により評価した RCT では、UP と SDP では同等の効果が得られた<sup>33)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Skapinakis, P. et al. (2016). Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* 3.8: 730-739.
- 2) Twohig, M. P. et al. (2010). A randomized clinical trial of acceptance and commitment therapy versus progressive relaxation training for obsessive-compulsive disorder. *Journal of consulting and clinical psychology*, 78(5), 705.
- 3) Twohig, M. P. et al. (2018). Adding acceptance and commitment therapy to exposure and response prevention for obsessive-compulsive disorder: A randomized controlled trial. *Behaviour research and therapy*, 108, 1-9.
- 4) Külz, A. K. et al. (2019). Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) and residual symptoms after cognitive behavioral therapy (CBT): a randomized controlled trial. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 269(2), 223-233.
- 5) Strauss, C. et al. (2018). Mindfulness-based exposure and response prevention for obsessive compulsive disorder: Findings from a pilot randomised controlled trial. *Journal of anxiety disorders*, 57, 39-47.
- 6) Key, B. L. et al. (2017). Mindfulness-based cognitive therapy as an augmentation treatment for obsessive-compulsive disorder. *Clinical psychology & psychotherapy*, 24(5), 1109-1120.
- 7) Marsden, Z. et al. (2018). A randomized controlled trial comparing EMDR and CBT for obsessive-compulsive disorder. *Clinical psychology & psychotherapy*, 25(1), e10-e18.
- 8) Nazari, H. et al. (2011). Comparison of eye movement desensitization and reprocessing with

- citalopram in treatment of obsessive–compulsive disorder. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 15(4), 270-274.
- 9) Simpson, H. B. et al. (2010). Challenges using motivational interviewing as an adjunct to exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Behaviour research and therapy*, 48(10), 941-948.
  - 10) Thompson-Hollands, J. et al. (2015). A randomized clinical trial of a brief family intervention to reduce accommodation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Behavior therapy*, 46(2), 218-229.
  - 11) Baruah, U. et al. (2018). A randomized controlled study of brief family-based intervention in obsessive compulsive disorder. *Journal of affective disorders*, 225, 137-146.
  - 12) Abrantes, A. M. et al. (2017). A pilot randomized controlled trial of aerobic exercise as an adjunct to OCD treatment. *General hospital psychiatry*, 49, 51-55.
  - 13) Dèttore, D. et al. (2015). Efficacy of technology-delivered cognitive behavioural therapy for OCD versus control conditions, and in comparison with therapist-administered CBT: meta-analysis of randomized controlled trials. *Cognitive behaviour therapy*, 44(3), 190-211.
  - 14) Lovell, K. et al. (2017). Clinical effectiveness, cost-effectiveness and acceptability of low-intensity interventions in the management of obsessive–compulsive disorder: the Obsessive–Compulsive Treatment Efficacy randomised controlled Trial (OCTET). *Health Technology Assessment*, 21(37), 1-132.
  - 15) Lovell, K. et al. (2017). Low-intensity cognitive-behaviour therapy interventions for obsessive-compulsive disorder compared to waiting list for therapist-led cognitive-behaviour therapy: 3-arm randomised controlled trial of clinical effectiveness. *PLoS medicine*, 14(6), e1002337.
  - 16) Vogel, P. A. et al. (2014). A pilot randomized controlled trial of videoconference-assisted treatment for obsessive-compulsive disorder. *Behaviour research and therapy*, 63, 162-168.
  - 17) Andersson, E. et al. (2014). Long-term efficacy of Internet-based cognitive behavior therapy for obsessive–compulsive disorder with or without booster: a randomized controlled trial. *Psychological medicine*, 44(13), 2877-2887.
  - 18) Herbst, N. et al. (2014). No talking, just writing! Efficacy of an internet-based cognitive behavioral therapy with exposure and response prevention in obsessive compulsive disorder. *Psychotherapy and psychosomatics*, 83(3), 165-175.
  - 19) Andersson, E. et al. (2012). Internet-based cognitive behaviour therapy for obsessive–compulsive disorder: a randomized controlled trial. *Psychological medicine*, 42(10), 2193-2203.
  - 20) Morgiève, M. et al. (2016). Can the efficacy of behavioral and cognitive therapy for obsessive compulsive disorder be augmented by innovative computerized adjuvant?. *L'Encephale*, 42(5), 402-409.
  - 21) Kobak, K. A. et al. (2015). Computer-assisted cognitive behavior therapy for obsessive-compulsive disorder: a randomized trial on the impact of lay vs. professional coaching. *Annals of*

- general psychiatry, 14(1), 10.
- 22) Kyrios, M. et al. (2018). Therapist-Assisted Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy Versus Progressive Relaxation in Obsessive-Compulsive Disorder: Randomized Controlled Trial. *Journal of medical Internet research*, 20(8), e242.
  - 23) Gomes, J. B. et al. (2016). Impact of cognitive-behavioral group therapy for obsessive-compulsive disorder on family accommodation: a randomized clinical trial. *Psychiatry research*, 246, 70-76.
  - 24) Braga, D. T., Abramovitch, A., Fontenelle, L. F., Ferrão, Y. A., Gomes, J. B., Vivan, A. S., ... & Trentini, C. M. (2016). Neuropsychological Predictors Of Treatment Response To Cognitive Behavioral Group Therapy In Obsessive-compulsive Disorder. *Depression and anxiety*, 33(9), 848-861.
  - 25) Meyer, E. et al. (2010). A randomized clinical trial to examine enhancing cognitive-behavioral group therapy for obsessive-compulsive disorder with motivational interviewing and thought mapping. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 38(3), 319-336.
  - 26) Meyer, E. et al. (2010). Adding motivational interviewing and thought mapping to cognitive-behavioral group therapy: results from a randomized clinical trial. *Revista brasileira de psiquiatria*, 32(1), 20-29.
  - 27) Jaurrieta, N. et al. (2008). Individual versus group cognitive behavioral treatment for obsessive-compulsive disorder: follow up. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 62(6), 697-704.
  - 28) Jaurrieta, N. et al. (2008b). Individual versus group cognitive-behavioral treatment for obsessive-compulsive disorder: a controlled pilot study. *Psychotherapy Research*, 18(5), 604-614.
  - 29) Anderson, R. A. & Rees, C. S. (2007). Group versus individual cognitive-behavioural treatment for obsessive-compulsive disorder: a controlled trial. *Behaviour Research and Therapy*, 45(1), 123-137.
  - 30) Moritz, S. & Jelinek, L. (2011). Further evidence for the efficacy of association splitting as a self-help technique for reducing obsessive thoughts. *Depression and anxiety*, 28(7), 574-581.
  - 31) Tolin, D. F. et al. (2007). A randomized controlled trial of self-directed versus therapist-directed cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder patients with prior medication trials. *Behavior therapy*, 38(2), 179-191.
  - 32) Bidabadi, S. S. & Mehryar, A. (2015). Music therapy as an adjunct to standard treatment for obsessive compulsive disorder and co-morbid anxiety and depression: A randomized clinical trial. *Journal of affective disorders*, 184, 13-17.
  - 33) Barlow, D. H. et al. (2017). The unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders compared with diagnosis-specific protocols for anxiety disorders: A randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 74(9), 875-884.

CQ-3; 成人のOCD患者に薬物療法、精神療法それぞれの単独療法と併用療法のうち推奨される治療法

1. 本CQの基になった既存のネットワークメタ解析 (network meta-analysis; NMA) について

2016年度に発表された Skapinakis P ら<sup>1)</sup>による Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults; a systematic review and network meta-analysis を参照し、それ以降に反映すべき RCT の報告がないかを調査した。その結果、Skapinakis P らの報告に加え、以下の2本のRCT

1. Samantaray, N. N., Chaudhury, S., & Singh, P. (2018). Efficacy of inhibitory learning theory-based exposure and response prevention and selective serotonin reuptake inhibitor in obsessive-compulsive disorder management: A treatment comparison. *Industrial psychiatry journal*, 27(1), 53.
2. Fineberg, N., Baldwin, D., Drummond, L., Wyatt, S., Hanson, J., Gopi, S., ... & Pampaloni, I. (2018). Optimal Treatment for OCD (OTO): A randomized controlled feasibility study of the clinical-and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy (CBT), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and their combination in the management of obsessive compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*.

について、バイアスリスクや非直接性のない点を確認し、参照すべきと判断した。この中で、まず Skapinakis P らの結果は以下の通りであり、

	Number of trials	Number of patients	Mean Y-BOCS difference	
			Full network	Excluding waiting list <u>controlled</u> trial
Drug placebo	23	1515	Reference	Reference
Waiting list	6	97	5.62 (0.91 to 10.26)	Not applicable
Psychological placebo	6	196	-4.15 (-8.65 to 0.49)	-1.90 (-5.62 to 1.91)
CBT and fluvoxamine	1	6	-7.50 (-13.89 to -1.17)	-8.81 (-13.75 to -3.88)
BT and clomipramine	1	31	-12.97 (-19.18 to -6.74)	-11.68 (-16.73 to -6.65)

CBT, Cognitive Behavioral Therapy; BT, Behavioral Therapy

Skapinakis P. ら (2016) の表を参考にシステマティックレビューチームにより作成

いずれもプラセボに比しての有効性は示されたが、併用療法では、CBT 単独、ERP 単独との有意差はなく、「併用療法については重度の OCD 患者には有益と考えられるが、費用対効果などさらなる研究の必要性があり、エビデンスは不十分である。」とされた。

次に Samantaray ら (2018) の RCT の結果は以下の表に示すようであるが<sup>2)</sup>、

Assessments	Group	n	Mean (SD)	t-test	df	Significant
Pre	SSRI	14	28.71 (3.10)	1.151	26	0.404
	SSRI + ILT-based ERP	14	27.21 (3.77)			
Post	SSRI	14	20.00 (3.09)	3.952	26	0.102
	SSRI + ILT-based ERP	14	13.86 (4.93)			
Follow-up 3 months	SSRI	14	21.21 (3.09)	7.752	25	0.001
	SSRI + ILT-based ERP	14	13.46 (3.20)			
Follow up 6 months	SSRI	14	22.00 (3.39)	7.846	25	0.002
	SSRI + ILT-based ERP	14	14.15 (3.87)			

ERP, Exposure and response prevention; ILT, Inhibitory learning theory; SD, standard deviation; SSRI, Selective serotonin reuptake inhibitor

Samantaray. ら (2018) の表を参考にシステマティックレビューチームにより作成

ここでは「SSRI (フルオキセチン、フルボキサミン) 単独療法と inhibitory learning theory-based (制止学習理論に基づいた) ERP との併用とを比較した 3 カ月の RCT では、制止学習理論に基づく ERP+SSRI 併用療法群が SSRI 単独療法群と比較し、当初は有意差を認めなかったものの、3 か月後、6 か月後のフォローアップ評価において併用療法群で有意に治療効果が維持されたこと」が示された。

最後に、Fineberg ら (2018) が SSRI (セルトラリン) と ERP を含む CBT との単独療法と併用療法の治療効果と費用対効果を比較した 52 週の RCT の結果によれば、16 週目までは併用療法が最も改善を示し、中程度の効果量であった<sup>3)</sup>。しかし 16 週以降は、併用療法の優越性は継続せず、32 週目および 52 週目では SSRI (セルトラリン) が CBT 単独療法と併用療法を凌いで最も改善を示していた。また、治療に係る費用対効果についても、SSRI (セルトラリン) が最も費用対効果が高かった。

このように併用療法の有効性に関する検討はいまだ少ないが、先に挙げた 3 本を参照し、また本邦におけるエビデンス、手順の標準化や普及、accessibility の程度などを考慮して、以下のように推奨を決定した。

SSRI と CBT (ERP、BT、CT を含む) のそれぞれ単独療法と併用療法を比較すると、Y-BOCS の改善率は併用療法の方が優れている傾向にあるが、エビデンスは不十分であり、費用対効果も単独療法と比較して低い。これらを勘案し推奨を決定した。

## 文献

- 1) Skapinakis, P. et al. (2016). Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 3 (8), 730-739.
- 2) Samantaray, N. N. et al. (2018). Efficacy of inhibitory learning theory-based exposure and response prevention and selective serotonin reuptake inhibitor in obsessive-compulsive disorder management: A treatment comparison. *Industrial psychiatry journal*, 27 (1), 53.
- 3) Fineberg, N. et al. (2018). Optimal Treatment for OCD (OTO): A randomised controlled feasibility study of the clinical-and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy (CBT), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI and their combination in the management of obsessive compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*. 33 (6), 334-348.

## 2.Skapinakis et al (2016) の NMA に含まれる、薬物療法、精神療法の併用療法に関する研究知見の詳細

推奨の根拠となった Skapinakis et al (2016) の Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults; a systematic review and network meta-analysis において、併用療法については CBT と fluvoxamine の組み合わせが 1 つ、BT と clomipramine の組み合わせが 1 つ、計 2 つの研究が示されている。

以下に個々の研究の概要を示す。

Foa, E B., et al. (2005) <sup>1)</sup>は 122 名の強迫症患者を対象に、exposure and ritual prevention (ERP) 群 (29 名)、clomipramine 群 (36 名)、ERP と clomipramine の併用療法群 (31 名)、プラセボ群 (26 名) とを比較した double-blind RCT では、4 週間の集中的な ERP+8 週間の維持セッションを行った ERP 群、12 週間の clomipramine 投与群 (最大用量 250mg/日)、併用療法群の 3 群はプラセボ群と比較して有意に Y-BOCS スコアの改善が示された。ERP 群と併用療法群は clomipramine 群よりも有意に優れた改善を示したが、ERP 群と併用療法群の間には有意な差は認められなかった。

Shareh, H., et al. (2010) <sup>2)</sup>は 21 名 (内 19 名が研究を完了) の OCD 患者を対象に、Metacognitive Therapy (MCT)群 (7 名)、Fluvoxamine 群 (6 名)、MCT と Fluvoxamine を併用する群 (6 名) の比較を行った 10 週間の RCT では、3 群とも有意な Y-BOCS スコアの改善を示した。Fluvoxamine 群と比較して、MCT 群と併用療法群はよ

り顕著な改善を示したが、MCT 群と併用療法群との間には有意な差は認められなかった。

※MCT は Wells'の metacognitive model of OCD を基に作られた療法であるが、治療プロトコルには認知療法の技法と行動療法の技法が含まれている。

## 文献

- 1) Foa, E. B. et al. (2005). Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of psychiatry*, 162 (1), 151-161.
- 2) Shareh, H. et al. (2010). Metacognitive therapy (MCT), fluvoxamine, and combined treatment in improving obsessive-compulsive, depressive and anxiety symptoms in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD). *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*, 4 (2), 17-25.

### 3.併用療法を用いる基準と国内での状況について

併用療法の適応についてはエビデンスが乏しく、十分な基準は示されていないが、「症状が重度」または「単独療法での治療反応が不十分」の場合には選択肢として挙げられることが示唆されている。

一方、国内で報告されている治療指針をみれば、「薬物・あるいは CBT の単独療法による治療反応が不十分」については以下の定義が一つの基準として挙げられる。このように、本邦において、両者の併用療法は、ある程度臨床場面において普及しているものと考えられるが、RCT などでの効果検証は乏しく、その明確な基準を含めて今後の課題である。

- SSRI では投与開始から 12 週間、最大用量で 4~6 週間は継続し、効果を判定することが望ましい。その上で反応性が乏しい場合には、CBT (BT、CT) の併用を検討する<sup>1)</sup>。
- ERP を中心とした個人認知行動療法を週 1 回 (あるいは週 2 回) で、合計 30 時間 (15~30 回) 行い、反応性に乏しい場合には、SSRI の併用を検討する<sup>2)</sup>。

## 参考文献

- 1) 松永寿人. (2013). 強迫性障害の臨床像・治療・予後: 難治例の判定, 特徴, そして対応 (特集 強迫性障害の難治性: その病像や基準, 対応を考える). *精神神経学雑誌*, 115(9), 967-974.
- 2) 清水栄司. (2013). 強迫性障害の認知行動療法の治療抵抗性の定義の検討 (特集 強迫性障害の難治性: その病像や基準, 対応を考える). *精神神経学雑誌*, 115(9), 975-980.

## その他の補遺

### 1. セカンドラインの治療：

最初の治療が無効、または部分反応であった場合、特に最初の治療が薬物療法で SSRI を選択し、その十分量・十分期間の投薬に対して、中等度以上の反応性が得られない場合には、risperidone あるいは aripiprazole などの非定型抗精神病薬の付加的投与を弱く推奨する(CQ1-2 参照)。一方、この場合に薬物療法と精神療法の併用が推奨されるかについてはエビデンスが乏しく、推奨はなく、今後の研究が必要とされる。

強迫症ガイドライン作成委員会からは、エビデンスのないエキスパートオピニオンとして以下の提案が行われた。

- 適切な一連の個人認知行動療法を受けたにもかかわらず十分な改善を示さなかった場合には、個人認知行動療法に薬物療法を追加（併用）することを提案する。ただし、薬物療法の益と害について十分説明した上で、患者の好みに沿って行う必要がある。
- 10～12 週間の選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）による治療を受けたにもかかわらず十分な改善を示さなかった場合には、SSRI に個人認知行動療法を追加（併用）することを提案する。ただし、個人認知行動療法を施行可能な医療機関への通院および費用負担への十分な説明を行った上で提案する必要がある。

### 2. 18 歳未満への治療：

今回は 18 歳未満への治療についての検討は行っていない。若年者は SSRI での有害事象が成人より多く認められる傾向があり、薬物療法についてはより慎重な対応が必要である。

### 3. 併存疾患による治療選択の変更：

併存疾患によって、薬物療法と精神療法の併用が推奨されるかについてはエビデンスが乏しく、推奨はない。