

ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発

分担研究者 山田光彦 国立精神・神経センター精神保健研究所 部長

研究要旨

我々はこれまでに、実験動物を用いた行動試験によりオピオイド δ 受容体作動薬 SNC80 が抗不安様作用、抗うつ様作用を示すことから、新規治療薬となる可能性を提案してきている。一方、嗅球部位を摘出し長期隔離飼育したラットは、正常ラットに比べ非常に激しい情動過多反応を示す。この情動過多反応の改善には既存の抗うつ薬の反復投与を必要とする。したがって、我々は本モデルを薬物の長期投与可能な動物モデルとして捉え、反復投与による抗うつ薬の作用機序を明らかにする有用なツールとして考えている。そこで本研究では、嗅球摘出ラット及び同処置に SNC80 または抗うつ薬のイミプラミンを反復投与したラットの脳内遺伝子発現プロファイルを比較検討した。その結果、SNC80 およびイミプラミンにより行動が改善したラットにおいて、共通して発現変化する遺伝子群を同定した。全く異なる作用機序の化合物によって共通した発現変化を示したこれらの遺伝子群は、抗うつ様作用メカニズムに深く関与すると考えられた。SSRI の代謝系、薬理作用を考慮したターゲット遺伝子の解析（CYP 系、セロトニン系、GABA 系、DA 系）に加え、我々が同定した抗うつ様作用メカニズムに関連する候補遺伝子について遺伝子多型を検索することにより、統合失調症及び気分障害の患者の個別化医療の実現、画期的治療薬開発そして発症脆弱性遺伝子解明に迫れるものと考ええる。

A. 研究目的

現在、新規抗うつ薬の開発は神経伝達物質の薬理学に基づいて行われており、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬などの開発が進み一定の成果を上げている。しかしながら、これらの抗うつ薬も、シナプス間隙におけるモノアミン濃度を増加させることにより抗うつ作用を発揮するという「モノアミン仮説」に基づく抗うつ薬の限界を超えるものではない。こうした急性薬理作用が脳内において直ちに起こるのに対して、臨床場面では治療効果の発現に数週間かかることが経験的にわかっており、抗うつ効果の作用機序を考える上で、急性の薬理作用と反復投与によって認められる神経化学的な脳内変化を区別して考える必要がある。我々は、抗うつ薬の反復投与によって認められる脳内変化こそが抗うつ薬の治癒機転であり、新規抗うつ

薬創薬のターゲット分子システムであると考えている。

選択的オピオイド δ 受容体作動薬である SNC80 は、強制水泳試験において用量依存的な無動時間の短縮、高架式十字迷路試験において壁無し走行路滞在時間の延長及び侵入回数の増加、さらに恐怖条件付けストレスモデルにおいてすくみ行動の緩解を示すことが報告されている。これらのことから、選択的オピオイド δ 受容体作動薬が抗不安様作用及び抗うつ様作用を有する新規治療薬となる可能性が考えられる。

一方、ラット脳内の嗅球を摘出し長期隔離飼育すると、正常ラットに比べ被刺激性、攻撃性が高まる等の情動過多反応を示す。また、高架式十字迷路試験においては、壁無し走行路への滞在時間の短縮を示す。これらの情動過多反応は、既存の抗うつ薬の反復投与により改善され

る。したがって、我々は本モデルを薬物の長期投与可能なうつ病の動物モデルとして捉え、反復投与による抗うつ薬の作用機序を明らかにする有用なツールとして考えている。

そこで本研究では、嗅球摘出 (OB) ラットを用い、SNC80 またはイミプラミン反復投与による行動変化に伴う脳内遺伝子発現プロファイルと比較検討することにより、抗うつ様作用メカニズムに関与する遺伝子を探索することを目的とした。

B. 研究方法

嗅球摘出ラットの作成

実験には、Wister 系雄性ラット (日本チャールズリバー) 7 週齢を用いた。ペントバルビタール (50 mg/ml/kg, 腹腔内) の麻酔下、左右嗅球部位 (bregma から前方に 7mm, 左右に 1.8mm) を吸引・除去した後、頭皮を縫合し、2 週間以上単独隔離飼育した。被刺激性の程度は Gomita ら (1983) の方法を基に作成した評価基準に従い採点を行い、各項目のスコアの合計が 14 点以上の動物を、情動過多を示した動物として選択した。これらの動物を 3 群に分け、溶媒、SNC80(10mg/kg) またはイミプラミン(10mg/kg) の反復投与を行った。

GeneChip 解析による抗うつ薬作用機序に関する遺伝子の探索

偽手術(sham)、嗅球摘出(OB)、OB ラットに SNC80 またはイミプラミン投与の 4 群 (各 4 匹) より total RNA を抽出し、Affymetrix 社 GeneChip expression analysis technical manual に従い増幅し、ビオチンラベルした cRNA を作成し、GeneChip rat genome 230 2.0 Array (Affymetrix) にハイブリダイズさせた。Streptavidin Phycoerythrin (SAPE) で染色し、蛍光画像をスキャナーで取り込み、その蛍光強度から各プローブの発現量を算出した。

(倫理面への配慮)

すべての動物実験は、動物愛護上十分な配慮をし、NIH ガイドラインに準拠した動物実験プロトコールに基づき、施設内審査委員会の規定に則り倫理性と科学性に十分配慮して実施した。

C. 研究結果

嗅球摘出ラットにおける情動過多評価基準は Gomita ら(1983)の方法を基に作成した。A)鼻先に差し出した棒に対する反応、B)空気を吹きかけたときの反応、C)捕獲や取り扱いに対する抵抗性、D)尾を鉗子で挟んだときの反応、E)テスト中の鳴き声の 5 項目についてそれぞれ無反応から激しい反応の 5 段階 (0 から 4 点) のスコアを採点し、合計スコアで判定した。ラット嗅球部位を摘出し長期隔離飼育したラット(OB)は、偽手術を施したラット(sham)に比べ情動過多スコアが有意な高値を示した。また、SNC80、イミプラミン反復投与により有意な低下を示し、情動過多反応が改善していることが示された。

そこでこれらの動物の前頭葉皮質より total RNA を抽出し、GeneChip rat genome 230 2.0 Array による遺伝子発現プロファイル解析を行った。発現が確認されたスポットは 18,509 遺伝子であった。OB と OB+ SNC80 群または OB+イミプラミン群におけるそれぞれの遺伝子の平均の発現比に 1.5 倍以上の差があり、さらに統計処理 (t-test 及び Benjamini test) により有意差が認められたものを「発現変化あり」と選別した。OB に比べて OB+ SNC80 群、OB+イミプラミン投与で共通して発現変化していた遺伝子が 589 遺伝子あった。これらの遺伝子について機能別分類を行ったところ、細胞接着や細胞骨格、細胞周期、細胞内情報伝達系等に関与する遺伝子が含まれていた。

D. 考察

現在用いられている抗うつ薬のモノアミン再取り込み阻害作用等の薬理作用は比較的短時間に認められるものの、実際の臨床現場では抗うつ効果発現までに数週間の反復投与が必要である。したがって、抗うつ効果の作用機序を考える上で、急性の薬理作用と反復投与によって認められる神経化学的な脳内変化を区別して考える必要がある。我々は、抗うつ薬の反復投与によって認められる脳内変化こそが抗うつ薬の治癒機転であり、新規抗うつ薬創薬のターゲット分子システムであると考えている。

選択的オピオイド δ 受容体作動薬である SNC80 は、オピオイド μ 及び κ 受容体に対する結合選択性の比が 500 倍、300 倍と優れた分離を示す化合物である。強制水泳試験において用量依存的な無動時間の短縮作用が認められ、その作用はオピオイド δ 受容体拮抗薬である naltrindole 前処置により完全に拮抗される。また、高架式十字迷路試験では、用量依存的な壁無し走行路滞在時間の延長及び侵入回数の増加を示すこと、その作用が naltrindole 前処置により完全に拮抗され、 μ 及び κ 受容体の拮抗薬では影響が認められないことが報告されている。さらに、心理的ストレス負荷により認められる行動抑制（すくみ行動）を指標とした恐怖条件付けストレスモデルにおいても、SNC80 が著明なすくみ行動の緩解作用を示すことが報告されている。これらのことから、オピオイド δ 受容体作動薬が抗不安様作用、抗うつ様作用を有する新規治療薬となる可能性を提案してきている。

一方、マウス絶望モデルは、逃避不可能な水槽中で強制的にマウスを水泳させ、泳いでいない状態（無動）を「うつ」と定義するもので、既存の抗うつ薬により無動時間の短縮が認められる。強制水泳試験法は、本モデルを用いて、薬物による無動時間の短縮を評価する方法で、薬物を簡便かつ迅速に評価できるだけでなく、

臨床での薬効比と動物モデルでの効力比が一致するという特徴も有することから、従来から薬物の抗うつ効果を評価するモデルとして数多くの報告がなされている。しかし、マウス絶望モデルにおける既存の抗うつ薬の無動時間短縮作用は単回投与でも認められることから、長期投与が必要なうつ病病態モデルとして十分であるとはいきれない。

嗅球を摘出したラットを長期隔離飼育する嗅球摘出モデルは、被刺激性・攻撃性が高じ、情動過多反応を示す。これらの情動過多反応の改善には既存の抗うつ薬の数週間の反復投与を必要とする。したがって、我々は本モデルを薬物の長期投与可能な動物モデルとして捉え、反復投与による抗うつ薬の作用機序を明らかにする有用なツールとして考えている。そこで本研究では、嗅球摘出 (OB) ラットを用い、SNC80 またはイミプラミン反復投与による行動変化に伴う脳内遺伝子発現プロファイルを比較検討することにより、抗うつ薬の作用機序に関与する遺伝子を探索した。全く異なる作用機序の化合物によって共通した発現変化を示したこれらの遺伝子群は、抗うつ薬の作用機序に深く関与すると考えられる。これらの候補遺伝子の多型を、SSRI の代謝系、薬理作用を考慮したターゲット遺伝子の解析 (CYP 系、セロトニン系、GABA 系、DA 系) に加え同定していくことにより、主任研究者が行う「統合失調症及び気分障害の患者の個別化医療の実現、画期的治療薬開発そして発症脆弱性遺伝子解明」に寄与するものと考えられた。

E. 結論

嗅球摘出ラットを用いて、オピオイド δ 受容体作動薬及び抗うつ薬の反復投与により情動過多反応の改善に伴い発現変化する遺伝子を同定した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究成果発表

1. 論文発表

Kamei J, Hirose N, Oka T, Miyata S, Saitoh A, Yamada M: Effects of Methylphenidate on the Hyperemotional Behavior in Olfactory Bulbectomized Mice by Using the Hole-Board Test. *J Pharmacol Sci* 103: 175-180, 2007.

Matsuzawa D, Hashimoto K, Miyatake R, Shirayama Y, Shimizu E, Maeda K, Suzuki Y, Mashimo Y, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Hata A, Sawa A, Iyo M: Identification of Functional Polymorphisms in the Promoter Region of the Human PICK1 Gene and Their Association With Methamphetamine Psychosis. *Am J Psychiatry* 164 : 1105-1114, 2007.

丸山良亮, 山田光彦: TREK-1 カリウムチャンネル: 抗うつ薬創出の新たなターゲット. *日本神経精神薬理学雑誌* 27: 147-151, 2007.

2. 学会発表

<第 30 回日本分子生物学会年会, 第 80 回日本生化学会大会合同大会 BMB2007, 横浜, 2007.12.11-15.>○Maruyama Y, Yamada M, Takahashi K, Yamada M: The RING finger domain of Kf-1 is required for ubiquitin ligase activity and subcellular redistribution.

<第 30 回日本分子生物学会年会, 第 80 回日本生化学会大会合同大会 BMB2007, 横浜, 2007.12.11-15.>○志田美子, 高橋弘, 山田美佐, 中野泰子, 戸部敏, 山田光彦: 抗うつ薬の作用メカニズムに関わる転写因子 ADRG701 が制御する下流遺伝子の探索.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案 なし
3. その他 なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
染矢俊幸, 高橋誠	診断と分類	佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平	統合失調症の治療	朝倉書店	東京	2007	7-14
染矢俊幸	抗うつ薬の副作用	山口徹, 北原光夫, 福井次矢	今日の治療指針 2007年版	医学書院	東京	2007	701-702
須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸	SSRIの薬物動態と代謝	小山司	SSRIのすべて	先端医学社	東京	2007	56-62

2. 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ozdemir V, Williams-Jones B, Cooper DM, Someya T, Godard B	Mapping translational research in the age of theragnostics: from molecular markers to personalized drug therapy	Pharmacogenomics	8(2)	177-185	2007
Ozdemir V, Williams-Jones B, Graham JE, Preskorn SH, Gripeos D, Glatt SJ, Friis RH, Reist C, Szabo S, Lohr JB, Someya T:	Asymmetry in scientific method and limits to cross-disciplinary dialogue: Toward a shared language and science policy in pharmacogenomics and human disease genetics.	J Invest Med	55(3)	130-141	2007
Fukui N, Suzuki Y, Sawamura K, Sugai T, Watanabe J, Inoue Y, Someya T	Dose-dependent effects of the 3435 C>T genotype of ABCB1 gene on the steady-state plasma concentration of fluvoxamine in psychiatric patients	Ther Drug Monit.	29(2)	185-189	2007
Yasui-Furukori N, Saito M, Inoue Y, Niioka T, Sato Y, Tsuchimine S, Kaneko S	Terbinafine increases the plasma concentration of paroxetine after a single oral administration of paroxetine in healthy subjects	Eur J Clin Pharmacol	63	51-56	2007
Iwashima K, Yasui-Furukori N, Kaneda A, Saito, M., Nakagami, T.,	No association between CYP2D6 polymorphisms and personality trait in Japanese	Br. J Clin Pharmacol	29(1)	96-99	2007

Tsuchimine, T., Kaneko, S					
Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T, Niioka T, Sato Y, Fujii A, Kaneko S	Different serum concentrations of valproic acid at steady state between two sustained-release formulations	Psychiatry Clin Neurosci	61(3)	308-312	2007
Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T, Sato Y, Kaneko S	Association between Multidrug Resistance 1 (MDR1) gene polymorphisms and plasma concentration of prolactin during risperidone treatment in schizophrenic patients	Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry	31(6)	1230-1234	2007
Katagai H, Yasui-Furukori N, Kikuchi A, Kaneko S	Effective ECT in a 92-year-old dementia patient with psychotic feature	Psychiatry Clin Neurosci	61	568-570	2007
Yasui-Furukori N, Kaneda A, Iwashima K, Saito, M., Nakagami, T., Tsuchimine, T., Kaneko, S	Association between CYP2C19 polymorphisms and Harm Avoidance in Japanese	Am. J Med Genetics	144B	724-727	2007
Yoshida K, Higuchi H, Kamata M, Takahashi H, Inoue K, Suzuki T, Itoh K, Ozaki N	The G196A polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and the antidepressant effect of milnacipran and fluvoxamine	J Psychopharmacol	21(6)	650-656	2007
Saito S, Takahashi N, Ishihara R, Ikeda M, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Iwata N, Yamada M, Yoshida K, Inada T, Ozaki N:	Association Study between Vesicle-Associated Membrane Protein 2 Gene Polymorphisms and Fluvoxamine Response in Japanese Major Depressive Patients	Neuropsychobiology	54(4)	226-230	2007
Kamei J, Hirose N, Oka T, Miyata S, Saitoh A, Yamada M	Effects of Methylphenidate on the Hyperemotional Behavior in Olfactory Bulbectomized Mice by Using the Hole-Board Test	J Pharmacol Sci	103	175-180	2007
Matsuzawa D, Hashimoto K, Miyatake R, Shirayama Y, Shimizu E, Maeda K, Suzuki Y,	Identification of Functional Polymorphisms in the Promoter Region of the Human PICK1 Gene and Their Association With Methamphetamine Psychosis	Am J Psychiatry	164	1105-1114	2007

Mashimo Y, Sekine Y, Inada T, Ozaki N , Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M , Sora I, Ujike H, Hata A, Sawa A, Iyo M					
Sato Y, Yasui-Furukori N, Moriyama T, Kaneko S	New-onset diabetic ketoacidosis in a schizophrenic patient with multiple autoimmune disease during treatment with risperidone	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	32	577-578	2008
Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H, Kamata M, Sato K, Inoue K, Suzuki T, Itoh K, Ozaki N	Influence of the tyrosine hydroxylase val81met polymorphism and catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism on the antidepressant effect of milnacipran	Hum Psychopharmacol			in press
Ji X, Takahashi N, Saito S, Ishihara R, Maeno N, Inada T, Ozaki N	Relationship between three serotonin receptor subtypes (HTR3A, HTR2A and HTR4) and treatment-resistant schizophrenia in the Japanese population	Neurosci Lett			in press
Tanaka M, Kobayashi D, Murakami Y, Ozaki N , Suzuki T, Iwata N, Haraguchi K, Ieiri I, Kinukawa N, Hosoi M, Ohtani H, Sawada Y, Mine K	Genetic polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene and p aroxetine-induced nausea	Int J Neuropsychopharmacol		1-7	in press
Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N , Kato T, Takeda M, Kunugi H, Koyama T	A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry			in press

福井直樹, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸	薬物動態および薬力学(臨床効果, 副作用)の予測, オーダーメイド 薬物治療	月刊 Mebio	24(2)	108-117	2007
渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 福井直樹, 小野信, 染矢俊幸	精神疾患とメタボリックシンド ローム	臨床精神薬理	10(3)	387-393	2007
小野信, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸	選択的セロトニン再取り込み阻 害薬の治療反応性および副作用 出現の予測に関する分子薬理遺 伝学的研究	脳と精神の医学	18(1)	27-33	2007
湯川尊行, 渡部雄一郎, 小泉暢大栄, 染矢俊幸	Olanzapine から aripiprazole への置 換によりメタボリックシンドロ ームと高プロラクチン血症が改 善した統合失調症の1例	臨床精神薬理	10(9)	1757-1762	2007
丸山良亮, 山田光彦	TREK-1 カリウムチャネル: 抗うつ薬創出の新たなターゲッ ト	日本神経精神薬理学雑誌	27	147-151	2007

IV. 研究成果の刊行物・別刷

『精神分裂病の治療』

—臨床と基礎—

1. 精神分裂病の概念

2. 症候学と診断

2-1. 診断と分類

新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

染矢俊幸、高橋 誠

はじめに

精神疾患の国際的診断基準として現在広く受け入れられているのは、米国精神医学会(APA)が発表した精神疾患の分類と診断の手引(DSM-IV)、および世界保健機構(WHO)による国際疾病分類第10改正(ICD-10)である。本稿ではまず DSM-III 以降の診断分類の歴史的経緯を振り返り、精神分裂病の診断について DSM-IV と ICD-10 を中心に概説する。

診断分類の歴史的経緯

1980年、APA用語統計委員会より DSM-III が発表された。ここで世界の精神科診断学に画期的な影響を及ぼしたいくつかの方法論的改革が導入されている。すなわち、①明確な診断基準の設定、②多軸システム、③病因論に関して中立を貫こうとする記述的方法などである¹⁰⁾。その後、DSM-III を実施した経験から、このようなシステムでも多数の不一致や基準の不明確な箇所が指摘された。そこで APA は DSM-III 改訂のための実行委員会を任命し、多くの改訂や訂正が加えられて、1987年に DSM-III-R¹⁾が出版された。

WHOのICD-10に関する活動は、DSM-IIIの刺激を受けて1980年に再開された⁷⁾。ICD-10がDSMと異なる最大の特徴は、各国における分類との整合性を重視している

点で、「国によっては他の国にはない独自の低位分類をもっている場合もあるが、それらが翻訳可能であれば、国際的レベルにまでもちあげて取り込むよう努めた」とされ、その結果、さまざまな伝統的診断名が包含された構成となった^{6,7)}。

DSM-IVの作成にあたっては、以下の基本原則が採用された。すなわち、①専門家の合意ではなく、広範囲の文献資料や実地試行といった実証的データに基づくこと、②DSM-III-Rをできるだけ踏襲すること、③ICD-10との共通性をできるだけ高めること、である^{11,12)}。またその目的は、①治療に役立つ指針になること、②研究を促進し、臨床家や研究者間の意見交換を改善すること、③DSM-IVの使用により臨床情報の収集を促進し、精神病理の教育手段として役立つこと、と述べられている²⁾。実際、DSM-III以降急速に積み重ねられた膨大な臨床データが検討され、一部のカテゴリーでは診断基準が変更されたものもある。しかし、こうした診断基準の細部にわたる変更以上に重要なことは、実証的データを丁寧に検討してそれを集大成した点にある^{5,6)}。DSM-IVでは、診断的特徴、関連する検査所見、文化・年齢・性別に関する特徴、有病率、病型と経過、家族発現様式、鑑別診断などに関する豊富なデータが盛り込まれている。2000年にはその後のデータの蓄積をもとに修正された DSM-IV-TR³⁾も出版されており、これまでの知識を集大成した教科書といった感を呈している。国際的疫学研究には、伝統的診断名を多く含合して過去との整合性を重視した ICD-10 を、一方、研究や臨床にはデータが豊富な DSM-IV をといわれる所以である。

ICD-10 および DSM-IV における精神分裂病の位置づけ

精神分裂病は、ICD-10¹³⁾では「F2 精神分裂病、分裂病型障害および妄想性障害」の中に、DSM-IV²⁾では「第 5 章精神分裂病および他の精神病性障害」の中に分類されている。ICD-10 では、精神分裂病の他に、分裂病型障害、持続性妄想性障害、急性一過性精神病性障害、感応性妄想性障害、分裂感情障害、DSM-IV では分裂病様障害、妄想性障害、分裂感情障害、短期精神病性障害、共有妄想性障害というカテゴリーが含まれた。これらのカテゴリーに共通するものは、「精神病性」という用語でまとめられる特徴であり、ICD-10 では「精神病性」の定義として、「精神力動的なメカニズムとはかわりなく、単に幻覚や妄想あるいは明らかに異常な行動の中である限定された型が存在していることを示唆しているに過ぎない¹³⁾と述べている。DSM-IV では「精神病性」という用語は、精神分裂病、分裂病様障害、分裂感情障害、および短期精神病性障害では、妄想、何らかの顕著な幻覚、解体した会話、解体したまたは緊張病性の行動を示し、一般身体疾患による精神病性障害や物質誘発性精神病性障害では、妄想または洞察を伴わない幻覚のみを示している。また、妄想性障害や共有精神病性障害では精神病性とは妄想的であることと同義である²⁾と述べており、両システムとも症状記述的用語として使用していることがわかる。このような症状に基づいた定義とは異なり、機能障害の強さに焦点をあてた定義(例えば能力をひどく妨げるほどの障害を来した場合に精神病性とする、など)もあるが、そのような立場はここでは採用されていない。また、単に陰性症状だけでは精神病性と言えないことにも注意が必要である。

精神分裂病の診断基準

(1) 特徴的症状

DSM-IV では基準 A として 5 項目の特徴的症状が挙げられており、これらは陽性と陰性という 2 つの大きなカテゴリーに分けて概念化されている(表 1)。また陽性症状には 2 つの異なる次元があって、「精神病性の次元」には妄想と幻覚が含まれ、「解体化の次元」には解体化した会話や行動が含まれる。陰性症状には感情表現の範囲や強度の制限(感情の平板化)、思考や会話の流暢性と生産性の制限(思考の貧困)、目的志向性の行動を開始することの制限(意欲の欠如)が含まれた。

基準 A としては少なくとも 1 ヶ月間に 5 項目のうち少なくとも 2 つが同時に存在することが要求される。この期間は「活動期」と呼ばれ、活動期の症状が治療に反応して 1 ヶ月以内に寛解したという状況では、もし効果的な治療がなければ症状が 1 ヶ月間続いていたと臨床家が判断すれば、やはり基準 A は満たされていたと判断する。また、もし妄想が奇異なものであったり、幻覚が「逐一説明する声」や「会話する声」であれば、1 項目が存在するだけでよい。奇異な妄想とは、妄想が明らかに受け入れがたく、理解不能で、通常の日常体験からはかけはなれている場合で、Schneider の「一級症状」に含まれているような妄想は一般に奇異とされ、これには思考奪取、思考吹入、被支配妄想などがあると説明されている。

これに対し ICD-10 では(a)から(i)の 9 項目の症状が記載されている。診断のためには(a)から(d)の中から少なくとも 1 つのきわめて明らかな症状か、(e)から(i)の中から少なくとも 2 つの症状が必要とされる(表 2)。活動期の症状持続期間は 1 ヶ月で DSM-IV と同じであるが、ICD-10 では「治療的関与にかかわらず」としており、若干厳しい基準となっている。また、特徴的症状の中身は、ICD-10 の方が一級症状を重視しているかのようにみえる。しかし、DSM-IV の奇異

な妄想は実際には ICD-10 の(a)(b)(d)にほぼ相当し、注に記されている幻聴は(c)に相当するので、両システムで重視している症状の内容にはほとんど差がないといえる。 ICD-10 の(f)(g)(h)もそれぞれ DSM-IV の(3)(4)(5)に相当しており、実質的にはほとんど差のないことがわかる。しいて違いをあげるとすれば、(a)~(e)に合致しないような幻覚と妄想をもつ患者の場合、DSM-IV では基準を満たすが、ICD-10 では不十分ということになる。

(2) 全体的機能の変化

DSM-IV では、基準 B として社会的または職業的機能の低下が挙げられている。障害のはじまり以降、1 つまたはより多くの領域(たとえば、対人関係、仕事や教育、身の回りの始末など)で機能不全のあることが必要である。ICD-10 には、このような機能変化に関する規定がない。

(3) 持続期間

全体的な持続期間について DSM-IV では、少なくとも連続した 6 ヶ月以上とされている(基準 C)。この中には前駆期または残遺期を含むこともあり、その期間には陰性症状のみか、基準 A にあげられた症状の 2 つまたはそれ以上が弱められた形で存在する。これに対し ICD-10 では、前駆期にさかのぼって発病の時点をきめることは困難であるとの理由から、診断には活動期の症状が 1 ヶ月持続すればよい。その結果、「分裂病にとって慢性というのが必須だという仮説を避け」るかたちとなっている¹³⁾。

以上より、全体的機能の変化と持続期間という点では DSM-IV の方が厳しい基準になっていることが分かる。

(4) DSM-IV と DSM-III-R の比較

DSM-IV の本文には 2000 年に修正が加え

られ、DSM-IV-TR として出版された。精神分裂病の診断基準について、この修正に伴う変更はない。しかし DSM-III-R が DSM-IV へ改訂される過程ではいくつかの変更が加えられているので、この点について確認しておきたい。

DSM-III-R の精神分裂病の診断基準に関しては、多くの文献検討から、①最も狭義の診断基準の一つである、②活動期の症状持続期間が 1 週間と短いので疑陽性を増加させてしまう、③陰性症状に十分な注意が払われていない、④奇異な妄想や特定の幻聴を重視しすぎている、⑤症状基準のセットが煩雑、という問題点が提示されていた。これらの点を踏まえて作成された DSM-IV の主な変更点は、活動期の症状の必要とされる持続期間が 1 週間から 1 ヶ月に長くなったこと、基準 A の特徴的な症状の提示が単純化されたことなどである。

さらに、ICD-10 に追随して思考の貧困を復活させ、意欲欠如も新たに採用された。これは明らかに陰性症状を重視した結果である。一方、非気分性の著明な幻聴は、DSM-III および III-R では 1 項目だけでも A 基準を満たしていたが、DSM-IV では重点症状からはずされた。また、DSM-III で採用されていた「思考の貧困+感情平板化」という組み合わせだけは DSM-IV でも復活されなかった。これは単純型や破瓜型の一部に相当するものである。全体としては、思考の貧困と意欲欠如を加えた DSM-IV が特徴的症狀について最も広い基準であるが、それでも「陰性症状だけではだめ」という立場であって、Bleuler への回帰というには程遠い。依然一級症状とそれを含む奇異な妄想を重視した構成といえよう。DSM-III および III-R で使用されていた不適切な感情は、DSM-IV では基準には使用されなかったものの、解体した行動と感情の平板化の項でこの解釈が説明されており²⁾、ここでの適

用が可能になっている。

精神分裂病の病型と経過に関する特定用語

DSM-IV では病型について以下のように説明している。「精神分裂病の病型は、評価時点での優勢な症状によって定義される。病型の特定診断は、最も最近の診察、または治療を開始するに至った臨床像に基づいてなされ、それ故経過中に変化することもある」。病型の選択は、次の方式による(表3)。: 顕著な緊張病症状が存在する場合には(他の症状が存在することと関係なく)、緊張型とする。; 解体した会話や行動、平板化、たまには不適切な感情が顕著な場合は(ただし、緊張型ではない場合)、解体型とする。; 妄想へのとらわれや、頻繁な幻覚が顕著な場合は(ただし、緊張型や、解体型でない場合)、妄想型とする。鑑別不能型は、顕著な活動期の症状を示すが、緊張型、解体型、妄想型のいずれの基準をも満たさないような状態を記述するための残遺的なカテゴリーである。残遺型は、障害の持続的証拠があるが、活動期の症状の基準は、もはや満たさないものである。

ICD-10 との比較では、ICD-10 の破瓜型は DSM-IV の解体型に比べると、解体の次元が低く、陰性の次元が高いものも含まれており、こうした症例は DSM-IV では鑑別不能型に分類される。このいわゆる陰性型の取り扱いをめぐっては解体型に含めない DSM-IV と解体型と一緒にして破瓜型とする ICD-10 の間にかなりの相違があり、将来的には、互いに陰性型(欠陥型)を独立させ、陽性型(妄想型)、陰性型(欠陥型)、解体型、緊張型、鑑別不能型という構成になる可能性がある。

さらに、ICD-10 の病型分類が DSM-IV と大きく異なるのは、「F20.4 分裂病後抑うつ」と「F20.6 単純型分裂病」を病型として採

用した点である。これは DSM-IV では「精神分裂病の精神病後うつ病性障害」、「単純荒廃性障害」という名称で「付録 B 今後の研究のための基準案と軸」にあげられているものに相当するが、前者は、①症状、重症度、抑うつ期間、分裂病の残遺期症状や薬物の副作用との区別をどう定義するのが最良か、②分裂病あるいは分裂病様障害の活動期症状と抑うつとの時間的な関係をどう定義するのが最良か、③分裂感情障害との境界がどこにあるのか、などについて十分な資料がないこと、陰性症状と抑うつとの鑑別困難のためにこのカテゴリーが誤用されて抗うつ薬の過剰投与が懸念されることなどの理由から、採用が見送られた⁹⁾。また一つの病型というよりは、どの病型にも生じうる临床上留意すべき状態として特定されるべきであるという指摘もなされている⁴⁾。後者は、①分裂病の定義が膨らみすぎる、②どのように定義すべきか十分な実証的データが不足している、③慢性の物質常用障害や気分変調症あるいは分裂病型人格障害などとオーバーラップしている非特異的な診断の可能性がある、④社会から逸脱した人や貧困の結果にスティグマを押すような重大な誤用・乱用の危険性がある、などの理由から採用が見送られた。この点については、ICD-10 のガイドラインにおいても診断が困難なため慎重に使用するよう注意が明記されている。

経過に関する特定用語は、以下の通りである。これらの用語は、活動期の症状の始まりから少なくとも1年が経過した後、初めて適応できる。即ち最初の1年間は、経過を特定する用語は用いられない。

挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの
挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの
持続性

単一エピソード、部分寛解
単一エピソード、完全寛解
他のまたは特定不能の型

精神分裂病と他の精神病性障害

精神分裂病とそれ以外の精神病性障害の分類についても、ICD-10 と DSM-IV では若干の相違がみられる (表 4)。まず注目されるのは ICD-10 の分裂病型障害であり、これは DSM-IV では分裂病型人格障害に相当する。DSM-IV がより記述的立場を重視し、かつ「十分な理由がなければ変更すべきでない」と変更のための閾値を高く設定して、従来的人格障害という分類を引き継いだのに対し、ICD-10 では遺伝学的所見を重視してこれを分裂病スペクトラムとして分類した⁴⁾。しかしガイドラインにも「この診断は単純型分裂病、分裂病質性あるいは妄想性的人格障害から、明確に区別しがたいので、一般的な使用は勧められない」¹³⁾と述べており、今後の検討の必要性が示唆されている。また DSM-IV では、精神分裂病と診断するための持続期間の基準として 6 ヶ月を採用しているため (ICD-10 では 1 ヶ月)、同様の症状で持続が 1 ヶ月以上 6 ヶ月未満の状態に対して、分裂病様障害というカテゴリーが用意されている。その他の疾患に関しては、使用されている用語や、基準の詳細で若干の相違はあるものの、カテゴリー的には同一の内容といて差し支えない。各疾患の DSM-IV での説明は以下の通りである。

分裂感情障害：気分エピソードと精神分裂病の活動期の症状が同時に生じ、それに先行または引き続いて、妄想または幻覚が顕著な気分症状なしに少なくとも 2 週間認められる障害である。

妄想性障害：少なくとも 1 ヶ月間、奇異

でない妄想が存在するが、その他の精神分裂病のその他の活動期の症状が存在しないことで特徴づけられる。

短期精神病性障害：1 日より長く持続するが 1 ヶ月未満で寛解する精神病性障害である。

共有精神病性障害：確立された妄想を持つ他者に影響され、それと同様の内容が個人に発展する障害である。

一般身体疾患による精神病性障害：精神病性の症状は一般身体疾患の直接的な生理学的結果であると判断される。

物質による精神病性障害：精神病性の症状は乱用薬物、投薬、毒物への曝露の直接的な生理学的結果であると判断される。

特定不能の精神病性障害：精神病性の症状が存在するが、本章のどの特定の精神病性障害の基準も満たさないもの、または精神病性の症状で情報が不十分もしくは矛盾しているものを分類するために設けられている。

診断方式の問題と今後の可能性

DSM-IV はカテゴリー的分類であって、精神疾患を、それを定義する特徴を記した基準の組合せに基づいて病型に分けている。このようなカテゴリーの命名法は情報を構成し伝達するための伝統的方法であり、医学の診断システムのすべてに用いられる基本的方法である。カテゴリー式分類法は、①ある一つの診断分類の全員が均質であるとき、②各分類間の境界が明確なとき、③他の分類とは相互背反的であるとき、最も有効である。しかし、精神疾患の各カテゴリーが完全に分かれた単位であって他の精神疾患から区別されるはっきりとした境界線が存在することは稀である。また、同じ精神疾患をもっていると記載されたすべての個体が、すべての主な面で類似している

わけでもない。したがって、こうしたカテゴリー的分類を使用する者は、①一つの診断が下される人達はその診断的特徴に関してさえも不均一でありがちであること、②境界的な症例は確率的方法以外のどんなやり方でも診断するのが困難であることを理解しなければならない。

DSM-IV では、カテゴリー方式よりもディメンジョン方式の採用が検討された²⁾。ディメンジョン方式は、臨床症状を各カテゴリーに割り付けるよりも各要素の数量化に基づいて分類するので、分散が連続的で明瞭な境界をもたない現象を記述するのに最も良い。精神分裂病では古典的な病型分類に限界があるとして、現在および生涯の症状を記述するための3因子次元モデル(精神病性、解体性、および陰性)が提案された。精神病性因子には、妄想と幻覚が含まれる。解体性の因子には、解体した会話、解体した行動、および不適切な感情が含まれる。陰性の因子には、種々の陰性症状が含まれる。これらの3因子のそれぞれに含まれる各症状の重症度は、横断的にも縦断的にも共に変化する傾向があるが、各因子間では各々の症状にその傾向はより少ないことが研究によって示唆されている。臨床場面では、この3つの次元の重症度が様々に組合わさっており、他の両次元とも完全に存在しないで1つの次元だけが存在することは比較的まれである。DSM-IVの病型、経過に関する特定用語と、提案された次元記述案を含む例は以下の通りである。

295.30 精神分裂病、妄想型、持続型

現在:

精神病性の次元: 重度

解体性の次元: 存在しない

陰性の次元: 中等度

生涯:

精神病性の次元: 軽度

解体性の次元: 存在しない

陰性の次元: 軽度

ディメンジョン方式は信頼性が高くなり、より多くの臨床情報を伝達できるが、①使用するべき最良のディメンジョンについて合意が得られていないこと、②診断名に親しみが乏しくやや新奇に過ぎるなどの問題があり、採用は先送りとされた。しかしながら、今後ディメンジョン方式についての研究増加や慣れにより、臨床情報伝達手段として広く受け入れられるようになる可能性もあると思われる。

文献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition-revised. APA, Washington DC (1987) --高橋三郎(訳): DSM-III-R 精神障害の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京 (1988)
- 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition. APA, Washington DC (1994) --高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸(訳): DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京 (1996)
- 3) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition-text revision. APA, Washington DC (2000) --高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸(訳): DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京 (2001)
- 4) 藤原妙子, 岡崎祐士: 精神分裂病と妄想性障害の診断基準. 精神科MOOK 高橋三郎ほか(編), 第28巻, 精神科診断基準, pp101-112, 金原出版, 東京 (1992)
- 5) 古川壽亮: DSM-IVにおける気分障害—evidence-based psychiatry への小さな一

- 歩一. 精神科診断学 4: 411-425 (1993)
- 6) 大野裕: DSM-IV をめぐって—不安, 身体表現性, 解離, 人格, 性障害を中心に— 臨床精神医学 25: 285-291 (1996)
 - 7) Sartorius N: ICD-10 歴史, 特徴とその応用をめぐって. 精神医学 36: 452-457 (1994)
 - 8) Sartorius N, Mezzich JE, 中根允文 他: 精神疾患の新しい診断分類 ICD-10 および DSM-IV. 精神医学 36: 487-497 (1994)
 - 9) 高田浩一, 中根允文: DSM-IV の精神病的障害. 精神科診断学 4: 401-410 (1993)
 - 10) 高橋三郎, 山根秀夫, 花田耕一 他: DSM-III 診断基準の適用とその問題点, その 1. DSM-II から DSM-III へ. 臨床精神医学 9: 1097-1105 (1980)
 - 11) 高橋三郎, 染矢俊幸: DSM-IV 作成の基本原則. 精神医学 36: 471-478 (1994)
 - 12) 高橋三郎, 染矢俊幸: DSM-III, DSM-III-R そして DSM-IV. 臨床精神医学 25: 269-273 (1996)
 - 13) World Health Organization: The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. WHO, Geneva (1992) --融道男, 中根允文, 小見山実(監訳): ICD-10 精神および行動の障害 臨床記述と診断ガイドライン. 医学書院, 東京 (1993)

表1 DSM-IVの精神分裂病診断基準

- A. 特徴的症状：以下の2つ（またはそれ以上）、各々は、1ヵ月の期間（治療が成功した場合はより短い）ほとんどいつも存在。
 (1) 妄想
 (2) 幻覚
 (3) 解体した会話（例：頻繁な脱線または減裂）
 (4) ひどく解体したまたは緊張病性の行動
 (5) 陰性症状、すなわち感情の平板化、思考の貧困、または意欲の欠如
 注：妄想が奇異なものであったり、幻聴がその者の行動や思考を逐一説明するものか、または2つ以上の声互いに話しているものである時には、基準Aの症状1つを満たすだけでよい。
- B. 社会的または職業的機能の低下：障害のはじまり以降の期間の大部分で、仕事、対人関係、自己管理等の面で1つ以上の能力が病前に獲得していた水準より著しく低下している。（または小児期や青年期の発症の場合、期待される対人的、学業的、職業的水準にまで達しない）
- C. 期間：障害の持続的な徴候が少なくとも6ヵ月存在する。この6ヵ月間には、基準Aを満たす各症状は少なくとも1ヵ月間（または治療が成功した場合はより短い）存在しなければならないが、前駆期または残遺期の症状の存在する期間を含んでもよい。これらの前駆期または残遺期の期間では、障害の特徴は陰性症状のみか、もしくは基準Aにあげられた症状の2つまたはそれ以上が弱められた形（例えば、風変わりな信念、異常な知覚体験）で表されることがある。
- D. 分裂感情障害と気分障害の除外：分裂感情障害と気分障害、精神病性の特徴を伴うものが、以下の理由で除外されていること。
 (1) 活動期の症状と同時に、大うつ病、躁病、または混合性のエピソードが、発症していない。
 (2) 活動期の症状中に気分のエピソードが発症していた場合、その持続期間の合計は、活動期および残遺期の持続期間の合計に比べて短い。
- E. 物質や一般身体疾患の除外：障害は、物質（例：乱用薬物、投薬）または、一般身体疾患の直接的な生理学的作用によるものではない。
- F. 広汎性発達障害との関係：自閉性障害や他の広汎性発達障害の既往歴があれば、精神分裂病の追加診断は、顕著な幻覚や妄想が少なくとも1ヵ月（治療が成功した場合は、より短い）存在する場合にのみ与えられる。

表2 ICD-10の精神分裂病診断ガイドライン

- (a)から(d)までにあげられた中のいずれか1つに属するもので、少なくとも1つのきわめて明らかな症状(十分明らかでなければ、ふつう2つ以上であること)、あるいは(e)から(h)にあげられた中から少なくとも2つからなる症状が、1ヵ月以上の期間、ほとんどいつも明らかに存在していなければならない。
- (a) 考想化声、考想吹入あるいは考想奪取、考想伝播。
 (b) 支配される、影響される、あるいは抵抗できないという妄想で、身体や四肢の運動や特定の思考、行動あるいは感覚に明らかに関連づけられているもの、および妄想知覚。
 (c) 患者の行動にたえず注釈を加えたり、仲間たちの中で患者のことを話題にしたりする幻声、あるいは身体のある部分から発せられるという他のタイプの幻声。
 (d) 宗教的あるいは政治的な身分、超人的な力や能力といった、文化的に不適切でまったく不可能な、他のタイプの持続的な妄想(たとえば、天候をコントロールできるとか別世界の宇宙人と交信しているといったもの)。
 (e) どのような種類であれ、持続的な幻覚が、明らかな感覚的内容を欠いた浮動性の妄想か部分的な妄想、あるいは持続的な支配観念をとまったり、あるいは数週間か数ヵ月間毎日継続的に生じているとき。
 (f) 思考の流れに途絶や挿入があり、その結果、まとまりのない、あるいは関連性を欠いた話し方をしたり、言語新作がみられたりするもの。
 (g) 興奮、常同姿勢あるいはろう屈症、拒絶症、緘黙、および昏迷などの緊張病性行動。
 (h) 著しい無気力、会話の貧困、および情動的反応の鈍麻あるいは不適切さのような、ふつうには社会的引きこもりや社会的能力の低下をもたらす、「陰性症状」。これらは抑うつや向精神薬の投与によるものでないことが明らかでなければならない。
 (i) 関心喪失、目的欠如、無為、自分のことだけに没頭した態度、および社会的引きこもりとして明らかになる、個人的行動のいくつかの局面の全般的な質にみられる、著明で一貫した変化。
- (治療の有無とは関係なく)持続期間が1ヵ月に達していないものは、まず急性分裂病様精神病性障害(F23.2)と診断しておき、さらに症状が長く続くならば分裂病と再分類すべきである。
 (j)は単純型分裂病(F20.6)の診断にだけ該当させ、少なくとも1年間の持続が必要である。
 1ヵ月の持続という基準は、上記の特定の症状にだけ適用し、いかなる非精神病的な前駆期にはどのようなものであっても適用しない。
 著しい抑うつあるいは躁症状があり、分裂病性の症状が感情障害に先行したことが明らかでないような場合には、分裂病と診断すべきではない。
 明らかな脳疾患が存在したり、薬物中毒あるいは薬物からの離脱状態にある場合も、分裂病と診断すべきではない。

表3 DSM-IVの精神分裂病病型分類

■妄想型の診断基準
以下の各規準を満たす精神分裂病の一病型：
A. 1つ、またはそれ以上の妄想、または頻繁に起こる幻聴にとらわれていること。
B. 以下のどれも顕著ではない：解体した会話、解体したまたは緊張病性の行動、平板化したまたは不適切な感情。

■解体型の診断基準
以下の各規準を満たす精神分裂病の一病型：
A. 以下のすべてが顕著にみられる：
(1) 解体した会話
(2) 解体した行動
(3) 平板化した、または不適切な感情
B. 緊張型の基準を満たさない。

■緊張型の診断基準
以下の少なくとも2つの優勢である臨床像をもつ精神分裂病の一病型：
(1) カタレプシー(ろう屈症を含む)または昏迷として示される無動症。
(2) 過度の運動活動性(明らかに無目的で外的刺激に影響されないもの)。
(3) 極度の拒絶症(あらゆる指示に対する明らかな動機のない抵抗、あるいは動かそうとする試みに対する硬直した姿勢の保持)あるいは無言症。
(4) 姿勢(意図的に不適切なまたは奇異な姿勢をとること)、常同運動、顕著な衝動性、顕著なしかめ面などとして示される自発運動の奇妙さ。
(5) 反響言語または反響動作

■鑑別不能型の診断基準
基準Aを満たす症状が存在するが、妄想型、解体型、緊張型の基準は満たさない精神分裂病の一病型。

■残遺型の診断基準
以下の規準を満たす精神分裂病の一病型：
A. 顕著な妄想、幻覚、解体した会話、ひどく解体したまたは緊張病性行動などの欠如。
B. 陰性症状の存在、または精神分裂病の基準Aの症状が2つ以上、弱められた形(例：風変わりな信念、普通でない知覚体験)で存在することによって示される障害の持続的証拠がある。

表4 ICD-10,DSM-IVにおける精神病性障害の分類

ICD-10 F2 精神分裂病、分裂病型障害および妄想性障害	DSM-IV 5章 精神分裂病および他の精神病性障害
F20 精神分裂病	295.x 精神分裂病
F20.0 妄想型分裂病	295.30 妄想型
F20.1 破瓜型分裂病	295.10 解体型
F20.2 緊張型分裂病	295.20 緊張型
F20.3 鑑別不能型分裂病	295.90 鑑別不能型
F20.4 分裂病後抑うつ	295.60 残遺型
F20.5 残遺型分裂病	295.40 分裂病様障害
F20.6 単純型分裂病	295.70 分裂感情障害
F20.8 他の精神分裂病	297.1 妄想性障害
F20.9 精神分裂病, 特定不能のもの	298.8 短期精神病性障害
F21 分裂病型障害	297.3 共有精神病性障害
F22 持続性妄想性障害	293.xx 一般身体疾患による精神病性障害
F23 急性一過性精神病性障害	29x.xx 物質誘発性精神病性障害
F24 感応性妄想性障害	298.9 特定不能の精神病性障害
F25 分裂感情障害	
F28 他の非器質性精神病性障害	
F29 特定不能の非器質性精神病	

今日の治療指針 2007 年版（山口徹，北原光夫，福井次矢編）

抗うつ薬の副作用

side effects of antidepressant

染矢俊幸 新潟大学大学院教授・精神医学

病態と診断

従来用いられてきた三環系抗うつ薬は種々の受容体を阻害するため、口渇、排尿障害、便秘などの抗コリン作用や眠気、めまいなどを発現しやすい。また、大量服用時に QT 延長や急激な徐脈などの致死的な不整脈をきたす可能性がある。それに対して四環系抗うつ薬では抗コリン作用や心毒性が比較的弱い。一方、SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)や SNRI(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)は抗コリン作用を生じにくく、大量服薬時の安全性も高い。しかし SSRI であるフルボキサミン、パロキセチンはセロトニン受容体を刺激するため、投与初期の不安、焦燥や不眠の惹起、性機能障害などを生じることがある。また、肝臓の薬物代謝酵素チトクローム P450 の阻害による薬物相互作用をきたしやすく、セロトニン症候群や薬物中止による離脱症状の可能性もある。また、パロキセチンが 18 歳未満の大うつ病性障害患者において自殺念慮、自殺企図のリスクを増加させるとの報告があり、これらの患者に対しては慎重投与となっている。SNRI であるミルナシプランはチトクローム P450 の阻害作用がなく、薬物相互作用の危険性が少ないが、SNRI はノルアドレナリンを増加させ、末梢の $\alpha 1$ 受容体を介して排尿障害を悪化させる可能性があるため、特に前立腺疾患を有する患者には使用禁忌である。

治療方針

副作用が軽微であり、患者の苦痛がごく軽度である場合には、抗うつ薬を減量せずに経過観察が可能なこともある。また、口渇や起立性低血圧に対しては、適度に口腔内を湿らせる、起床時には無理な行動をしないなどの対処法も有効であるが、副作用が顕著な場合には原因薬剤の漸減・中止および他の抗うつ薬への切り替えが原則となる。副作用に対する安易な併用療法は避けなければならない。

抗うつ薬の減量・中止時には抑うつ症状の増悪、再燃の危険性や離脱症状出現の可能性があるので、事前に減量時の危険性を十分説明し、患者や家族に対して理解を求めること、良好なコンプライアンスを維持することが重要であり、そのうえで、慎重に漸減中止を行う必要がある。

Part 2 SSRI の臨床薬理

4. SSRI の薬物動態と代謝

—フルボキサミン、パロキセチンを中心に—

はじめに

わが国における抗うつ薬治療において、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor : SNRI) などが、従来の三環系抗うつ薬に代わり、第一選択薬として使用されるようになったことは今さらいうまでもない。SSRI は従来の三環系抗うつ薬にくらべて同等の臨床効果を有しながら、抗コリン作用や心毒性といった有害作用が少なく、安全性において高い評価を得ている。

一般に、同一薬剤、同一用量であっても個人間で薬物血中濃度に大きなばらつきがあることが知られている。臨床効果や副作用の出現などを用量のみで予測することは困難であり、薬物血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring : TDM) を利用して治療計画を立てることが望まれているが、三環系抗うつ薬に関しては TDM に関する研究が蓄積され、その有用性が認められているのに対し、SSRI や SNRI に関しては TDM の有用性はまだ確立しておらず、臨床レベルで利用されるまでには至っていない。

また高齢者では種々の身体疾患を合併し多くの薬物を併用していることや、組織での薬物に対する感受性が高まっていることなどから、副作用の発現が多い。さらに肝疾患や腎疾患など種々の病態下における薬物の体内動態に著しい変化があることも知られている。臨床医は精神症状の改善や副作用を臨床的に評価するだけでなく、使用する薬剤についてさまざまな状況における体内薬物動態・代謝、他の薬剤との相互作用についても熟知しておく必要がある。

ここではフルボキサミンとパロキセチンを中心に、SSRI の薬物動態と代謝について概説する。

1. 体内薬物動態・代謝

まずはじめに、本稿で概説する各種 SSRI の体内薬物動態的パラメータ (表①)¹⁾ および主要な代謝酵素 (表②)²⁾ をそれぞれ示す。

1) フルボキサミン

①吸収・分布・代謝・排泄

経口投与されたフルボキサミンは、食事などの影響を受けずにそのほとんど (約 94%) が消化管より吸収される。その後、肝臓で代謝され、