

- without psychotic features. *Journal of Affective Disorders*, 73, 283–287.
- Kasai, K., Yamada, H., Kamio, S., Nakagome, K., Iwanami, A., Fukuda, M., et al. (2003). Neurocognitive correlates of impaired automatic categorical perception of speech sounds in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 59, 159–172.
- Kawasaki, T., Tanaka, S., Wang, J., Hokama, H., & Hiramatsu, K. (2004). Abnormalities of P300 cortical current density in unmedicated depressed patients revealed by LORETA analysis of event-related potentials. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 58, 68–75.
- Knuutila, J. E. T., Ahonen, A., Hämäläinen, M. S., Kajola, M. I., Laine, P. P., Louvasmaa, O. V., et al. (1993). A 122-channel whole-cortex SQUID system for measuring brain's magnetic field. *IEEE Transactions on Magnetics*, 29, 3315–3320.
- Kok, A. (2001). On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*, 38, 557–577.
- Kreitschmann-Andermahr, I., Rosburg, T., Meier, T., Volz, H. P., Nowak, H., & Sauer, H. (1999). Impaired sensory processing in male patients with schizophrenia: A magnetoencephalographic study of auditory mismatch detection. *Schizophrenia Research*, 35, 121–129.
- Kujala, T., Tervaniemi, M., & Schröger, E. (2007). The mismatch negativity in cognitive and clinical neuroscience: Theoretical and methodological considerations. *Biological Psychology*, 74, 1–19.
- Lehmann, D., & Skrandies, W. (1980). Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 48, 609–621.
- Lepistö, T., Soiminen, M., Čeponienė, R., Almqvist, F., Näätänen, R., & Aronen, E. T. (2004). Auditory event-related potential indices of increased distractibility in children with major depression. *Clinical Neurophysiology*, 115, 620–627.
- Lyytinen, H., Blomberg, A. P., & Näätänen, R. (1992). Event-related potentials and autonomic responses to a change in unattended auditory stimuli. *Psychophysiology*, 29, 523–534.
- McGee, T. J., King, C., Tremblay, K., Nicol, T. G., Cunningham, J., & Kraus, N. (2001). Long-term habituation of the speech-elicited mismatch negativity. *Psychophysiology*, 38, 653–658.
- Näätänen, R. (1992). The mismatch negativity (MMN). In R. Näätänen (Ed.), *Attention and brain function* (pp. 136–200). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Näätänen, R., Gaillard, A. W., & Mäntysalo, S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica*, 42, 313–329.
- Oades, R. D., Wild-Wall, N., Juran, S. A., Sachsse, J., Oknina, L. B., & Ropeke, B. (2006). Auditory change detection in schizophrenia: Sources of activity, related neuropsychological function and symptoms in patients with a first episode in adolescence, and patients 14 years after an adolescent illness-onset. *BMC Psychiatry*, 6, 7.
- Ogura, C., Nageishi, Y., Fukao, K., Shimoi, Y., Hirano, K., Hokama, H., et al. (1991). Deviate N200 component of event-related potentials in shuchaku-seikaku, a premorbid personality of depression. *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, 45, 641–651.
- Ogura, C., Nageishi, Y., & Omura, F. (1995). Reduced mismatch negativity and hyperactivation of N2b in depression. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Supplement*, 44, 218–223.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97–113.
- Papageorgiou, C. C., Alevizos, B., Ventouras, E., Kontopantelis, E., Uzunoglu, N., & Christodoulou, G. (2004). Psychophysiological correlates of patients with delusional misidentification syndromes and psychotic major depression. *Journal of Affective Disorders*, 81, 147–152.
- Pekkonen, E. (2000). Mismatch negativity in aging and in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Audiology & Neuro-otology*, 5, 216–224.
- Pekkonen, E., Katila, H., Ahveninen, J., Karhu, J., Huottilainen, M., & Tiihonen, J. (2002). Impaired temporal lobe processing of preattentive auditory discrimination in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 28, 467–474.
- Roschke, J., & Wagner, P. (2003). A confirmatory study on the mechanisms behind reduced P300 waves in depression. *Neuropsychopharmacology*, 28(Suppl 1), S9–12.
- Schroeder, M. M., Ritter, W., & Vaughan, H. G., Jr. (1995). The mismatch negativity to novel stimuli reflects cognitive decline. *Annals of the New York Academy of Science*, 769, 399–401.
- Tervaniemi, M., Kujala, A., Alho, K., Virtanen, J., Ilmoniemi, R. J., & Näätänen, R. (1999). Functional specialization of the human auditory cortex in processing phonetic and musical sounds: A magnetoencephalographic (MEG) study. *NeuroImage*, 9, 330–336.
- Tham, A., Engelbrektson, K., Mathé, A. A., Johnson, L., Olsson, E., & Åberg-Wistedt, A. (1997). Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, 26–29.
- Trejo, L. J., Ryan-Jones, D. L., & Kramer, A. F. (1995). Attentional modulation of the mismatch negativity elicited by frequency differences between binaurally presented tone bursts. *Psychophysiology*, 32, 319–328.
- Umbricht, D., Koller, R., Schmid, L., Skrabo, A., Gröbel, C., Huber, T., et al. (2003). How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? *Biological Psychiatry*, 53, 1120–1131.
- Umbricht, D., & Krjles, S. (2005). Mismatch negativity in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 76, 1–23.
- Umbricht, D. S., Bates, J. A., Lieberman, J. A., Kane, J. M., & Javitt, D. C. (2006). Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 59, 762–772.
- Urrutavizcaya, M., Moreno, I., Benloch, L., Cardoner, N., Serrallonga, J., Menchon, J. M., et al. (2003). Auditory event-related potentials in 50 melancholic patients: Increased N100, N200 and P300 latencies and diminished P300 amplitude. *Journal of Affective Disorders*, 74, 293–297.
- Veiel, H. O. (1997). A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 587–603.
- Woldorff, M. G., Hillyard, S. A., Gallen, C. C., Hampson, S. R., & Bloom, F. E. (1998). Magnetoencephalographic recordings demonstrate attentional modulation of mismatch-related neural activity in human auditory cortex. *Psychophysiology*, 35, 283–292.
- Yucel, G., Petty, C., McCarthy, G., & Belger, A. (2005). Graded visual attention modulates brain responses evoked by task-irrelevant auditory pitch changes. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17, 1819–1828.
- Zakzanis, K. K., Leach, L., & Kaplan, E. (1998). On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 11, 111–119.

(RECEIVED October 17, 2007; ACCEPTED April 21, 2008)

## Novel Augmentation Therapy with Cilostazol for the Geriatric Major Depressive Disorder Patient with Deep White Matter Hyperintensities on T<sub>2</sub>-Weighted Brain MRI: A Case Report

K. Takahashi<sup>1</sup>, A. Oshima<sup>1</sup>, K. Inoue<sup>2</sup>, H. Takeyoshi<sup>1</sup>, M. Fukuda<sup>1</sup>, M. Mikuni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Human Behavior, Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma, Japan

<sup>2</sup>Gunma Prefectural Psychiatric Medical Center, Gunma, Japan

In our search of a new augmentation therapy for geriatric patients with intractable depression, we administered cilostazol, an antiplatelet agent, in addition to conventional antidepressants to a patient with persistent major depressive disorder showing deep white matter hyperintensities on a T<sub>2</sub>-weighted magnetic resonance image and evaluated cerebral blood flow before and after the administration of cilostazol by <sup>99m</sup>Tc-ethylcysteinate dimer single photon emission computed tomography. This patient showed improvements of depressive symptoms as well as an increase in cerebral blood flow. These findings suggest a potential efficacy of cilostazol as a new drug for use in augmentation therapy for depressed patients with deep white matter hyperintensities.

### Introduction

It has been reported that patients with geriatric depression exhibit a higher percentage of cerebrovascular disorder including asymptomatic cerebral infarction than the non-depressed population [5]. Cerebrovascular disorder has been considered to be deeply related to the condition of geriatric depression, and Alexopoulos et al. [1] and Krishnan et al. [6] proposed the concept of vascular depression in 1997. Thus, the importance of cerebrovascular lesions has been emphasized for understanding the pathophysiology of mood disorder in the elderly. Treatment of depressed patients with cerebrovascular lesions including asymptomatic ones is often difficult because many patients with this condition respond poorly to antidepressants, frequently develop side effects, and are more susceptible to chronicity or recurrence. Therefore, a new therapeutic approach that takes into account cerebrovascular factors is required. Cilostazol is an antiplatelet agent with a vasodilating effect that results in an enhancement of cerebral blood flow [7]. The drug has mainly been used for chronic arterial occlusion but also for preventing recurrent cerebral infarction because its effectiveness to prevent recurrence of cerebral infarction has been demonstrated in a large-scale study [2]. To the best of our knowledge, however, there has been no report yet of its efficacy in depressed patients with asymptomatic cerebrovascular lesions. In this study, we examined the possibility of a new augmentation therapy by concomitantly administering cilostazol and conventional antidepressants to a patient with a major depressive disorder and a silent cerebrovascular disorder.

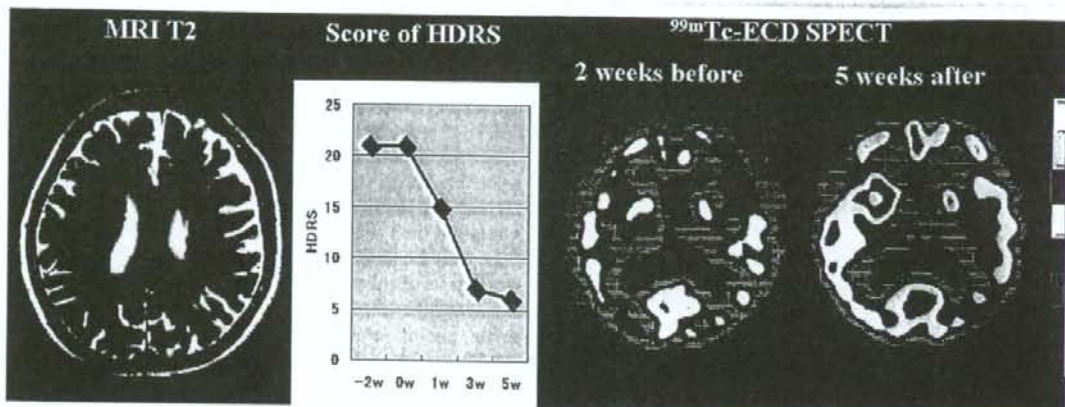
### Case Presentation

The subject is a 79-year-old female patient who was diagnosed as having recurrent major depressive disorder for 22 years on the basis of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR); she showed deep white matter hyperintensities on a T<sub>2</sub>-weighted magnetic resonance image (MRI), no microhemorrhage on T<sub>2</sub>\*-weighted MRI of the brain, and presented with persistent depressive symptoms for 3 years in the current episode. Somatic complications were excluded by regular physical examination and laboratory tests at the time of admission, and the patient was free from any other medications. Brain <sup>99m</sup>Tc-ethylcysteinate dimer single photon emission computed tomography (<sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT) images were obtained prior to cilostazol administration and five weeks after its initiation. The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Japanese version of the Structured Interview Guide for the HDRS (SIGH-D) [8]) was used to evaluate the symptoms. The Institutional Review Board of Gunma University Hospital approved this study. The subject gave her written consent to participate after procedures and possible side effects were explained to her.

In the current episode, the patient was hospitalized to our department after a suicide attempt. Despite antidepressant and anxiolytic medication, the patient continued to present with hypochondriacal complaints, hypobulia, and suicidal ideation, and adverse reactions often emerged due to abnormal activity of the metabolic liver enzyme cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), which was discovered later. The drug treatment remained difficult and did not lead to remission. Although ECT relieved her depressed condition transiently, delirium arose and worsened, making it difficult to continue the ECT. After improvement of the delirium, hypochondriacal complaints, anxiety, restlessness, and diminished activity persisted. The doses of the drugs used at this point (15 mg/day, milnacipran; 250 mg/day, carbamazepine; 2.5 mg/day, olanzapine; and 50 mg/day, tiapride) were fixed 4 weeks prior to cilostazol administration, and brain MR imaging and <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT studies were conducted. T<sub>2</sub>-weighted brain MRI showed many deep white matter hyperintensities, and the pre-cilostazol <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT showed a decrease in cerebral blood flow (Fig. 1). The HDRS score 2 weeks prior to cilostazol administration was 21. The concomitant treatment with cilostazol at 50 mg/day reduced the hypochondriacal complaints, improved activity, and decreased the HDRS score from 21 (at treatment initiation) to 15 (1 week later), and further to 6 (5 weeks later); thus, the patient was discharged. Mean cerebral blood flow (mCBF: mL/100 g/min) measured by <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT improved from 36.52 (2 weeks before cilostazol) to 40.14 (5 weeks after cilostazol). The plasma concentration of carbamazepine was 5.6 µg/mL (at treatment initiation) and 5.5 µg/mL (5 weeks later).

### Discussion

We report here a case with difficult-to-treat major depressive disorder with asymptomatic deep white matter hyperintensities on the brain T<sub>2</sub>-weighted MRI. The concomitant administration of cilostazol was effective in this patient. Cilostazol improves cerebral blood flow in patients with chronic cerebral infarction, and has been reported to improve cerebral function evaluated by P300 event-related potential [7], and the



**Fig. 1** This case showed broad deep white matter hyperintensities on the T<sub>2</sub>-weighted brain MRIs. The HDRS score cerebral blood flow as shown by <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT, improved after cilostazol administration.

enhancing effect on cerebral blood flow may have led to the improvement of depressive symptoms in this case. Moreover, cilostazol inhibits PDE3; it has been confirmed in platelets [4] and vascular smooth muscle cells [11] that cilostazol inhibits the degradation of cAMP to AMP and increases the intracellular cAMP concentration. Moreover, in the white matter of rats with artificial chronic cerebral ischemia, increases in phosphorylated cAMP response element binding protein (CREB), Bcl-2, and COX-2 expression levels were reported in the cilostazol-treated group compared with the control group [12]. Furthermore, recent studies have revealed that chronic administration of antidepressants facilitates CREB phosphorylation [10] and transcription of target genes such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [9] in the rat brain. Taken together, it may be postulated that the activation of these intracellular signaling molecules by cilostazol enhances neural activity, resulting in an increased cerebral blood flow and the eventual recovery from a depressive episode.

There is also a possibility that the plasma level of cilostazol may be affected by drugs like carbamazepine which induce liver enzymes, because cilostazol undergoes extensive hepatic metabolism. However, this is unlikely in the present case, as the plasma concentrations of carbamazepine were almost identical and low (5.5–5.6 µg/mL) before and after cilostazol treatment, and liver enzyme induction may be rather weak at this level. In general, as in the case presented here, depressed patients with cerebrovascular lesions including asymptomatic lesions poorly respond to antidepressants and often develop adverse reactions, and the depressive symptoms tend to persist or recur [3]. For these major depressive disorder patients with cerebrovascular lesions, cilostazol may be promising as a new drug for augmentation therapy and merits further investigation.

#### Acknowledgments

We thank Dr. I. Ida, Dr. H. Kumano, Dr. M. Ito, Dr. M. Aihara, Dr. T. Majima, Dr. M. Amanuma, and Dr. K. Endo for their collaboration in this study. Funding for this study was provided by a Health and Labor Sciences Research Grant for Research on Psychiatric

and Neurological Diseases and Mental Health from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (MM).

#### References

- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. Vascular depression hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 915–922
- Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, Shinohara Y, Itoh E, Matsuda T, Sawada T, Yamaguchi T, Nishimaru K, Ohashi Y. Cilostazol Stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 147–157
- Kales HC, Maixner DF, Mellow AM. Cerebrovascular disease and late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 88–98
- Kimura Y, Tani T, Kanbe T, Watanabe K. Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis. *Arzneimittelforschung* 1985; 35: 1144–1149
- Krishnan KR, Goli V, Ellinwood EH, France RD, Blazer DG, Nemeroff CB. Leukoencephalopathy in patients diagnosed as major depressive. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 519–552
- Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 497–501
- Mochizuki Y, Oishi M, Mizutani T. Effects of cilostazol on cerebral blood flow, P300, and serum lipid levels in the chronic stage of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2001; 10: 63–69
- Nakane Y, Williams JBW. Japanese version of structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale (SIGH-D). *Jpn J Clin Psychopharmacol* 2003; 6: 1353–1368
- Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995; 15: 7539–7547
- Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 1996; 16: 2365–2372
- Tanaka T, Ishikawa T, Hagiwara M, Onoda K, Itoh H, Hidaka H. Effects of cilostazol, a selective cAMP phosphodiesterase inhibitor on the contraction of vascular smooth muscle. *Pharmacology* 1988; 36: 313–320
- Watanabe T, Zhang N, Liu M, Tanaka R, Mizuno Y, Urabe T. Cilostazol protects against brain white matter damage and cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke* 2006; 37: 1539–1545

received 29.06.2007  
revised 24.08.2007  
accepted 03.09.2007

**Bibliography**

DOI 10.1055/s-2007-993208

Pharmacopsychiatry 2008;

41: 37–39

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0176-3679

**Correspondence**

**K. Takahashi, MD, PhD**

3-39-22 Showa-machi

Maebashi

371-8511 Gunma

Japan

Tel.: +81/27/220 81 90

Fax: +81/27/220 81 87

tkelsuke@showa.gunma-u.ac.jp



## 抗精神病薬 (第1世代, 第2世代, その他)

西原 浩司・小澤 寛樹

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療学専攻展開医療科学講座精神神経科学  
(長崎大学医学部精神神経科)

Key words: 向精神薬, 抗精神病薬, 統合失調症, 副作用, 新薬, clozapine

### はじめに

抗精神病薬はメジャートランキライザーとも呼ばれ、向精神薬の中でも抗精神病作用や鎮静作用を有する薬物群である。主に統合失調症の治療に用いられ、幻覚や妄想などの陽性症状や無為・自閉、感情鈍麻などの陰性症状、認知機能障害といったさまざまな症状に対する効果を併せ持つ。いわゆる第2世代の抗精神病薬が次々と開発される中で、その多彩な薬理作用を応用して、統合失調症以外の疾患以外にも双極性障害、器質性精神障害、せん妄、認知症など多岐にわたる疾患に対して用いられている。本稿では抗精神病薬の処方とその注意点について概説する。

### I. 抗精神病薬の歴史

精神病に対する近代的な身体療法は進行麻痺へのマラリア発熱療法(1917年)に続き、持続睡眠療法、インスリンショック療法、電気けいれん療法などが開発されていた。発熱療法および精神外科(ロボトミー)の創始者はノーベル賞を受賞している。

そのような中であって、合成薬として最初の

抗精神病薬となったのが1950年にCharpentierが合成したクロロプロマジンである。クロロプロマジンをはじめとしたフェノチアジン系薬物は当初抗ヒスタミン薬として合成されていたが、フランスの外科医Laboritがこれを人工冬眠麻酔に応用し、1952年に精神科医Delayらがクロロプロマジンに精神病症状への効果があることを報告した。また同時期にはレセルピンがインド蛇木より単離されている<sup>1)</sup>。

これらを端緒として、抗精神病薬の福音は全世界へ広がることとなり、わが国でも1955年よりクロロプロマジンが市販されることとなった。1950年代後半にはブチロフェノン系薬物として鎮静作用のみならず強い抗精神病効果を持つハロペリドールが合成された。1957年に脳内ドパミンが発見され、その後1960年代に至る薬理学的研究よりドパミンD2遮断作用が抗精神病作用の本体であるとするドパミン仮説が提唱され、この後の薬物開発につながっていった。ただし、このドパミンD2遮断作用の代償として陰性症状の増悪や錐体外路症状、遅発性ジスキネジアが存在し、これらが臨床において影を落としていたところ、1970年代にclozapineが登場した。Clozapineは抗精神病効果

表1 一般的な抗精神病薬の一覧

	一般名	商品名	等価用量*	1日投与量 (mg)
<b>定型抗精神病薬</b>				
フェノチアジン系	クロロプロマジン	コントミン、ウインタミン	100	50~450
	レボプロマジン	ヒルナミン、レボトミン	100	25~200
	ペルフェナジン	ビーゼットシー	10	6~48
	フルフェナジン	フルメジン	2	1~10
ブチロフェノン系	ハロペリドール	セレネース、リントン	2	0.75~6
	プロムペリドール	インプロメン	2	3~18
	ピモジド	オーラップ	4	1~6
ベンザミド系	スルピリド	ドグマチール	200	150~600
	スルトプリド	バルネチール	200	300~600
チエピン系	ゾテピン	ロドピン	66	75~150
<b>非定型抗精神病薬</b>				
SDA (DSA)	リスベリドン	リスバダール	1	2~8
	ペロスピロン	ルーラン	8	12~48
	プロナンセリン	ロナセン	4	8~16
MARTA	オランザピン	ジブレキサ	2.5	5~20
	クエチアピン	セロクエル	66	50~600
DSS	アリピプラゾール	エビリファイ	4	6~24

\*: 等価用量: 一定の効果を得るために必要な相対的用量

を持ちながら、陰性症状の改善にも寄与し、かつ運発性ジスキネジアの改善も報告されたことから、その薬理作用である多受容体への関与およびその一つであるセロトニン5-HT<sub>2</sub>遮断作用が着目されることとなった。これが、近年の第2世代抗精神病薬のプロトタイプとなった。以後、リスベリドン、オランザピン、クエチアピンなどの薬剤が開発され、わが国においても大塚製薬が開発したアリピプラゾールが2006年に、大日本住友製薬が開発したプロナンセリンが2008年に上市されるなど、統合失調症治療の幅は広がってきている。

## II. 臨床で用いられる抗精神病薬のプロファイル

現在精神科臨床において一般に使用されている薬物を表1に示す。

従来広く臨床で使用されていたクロロプロマジンやハロペリドールなどの抗精神病薬を定型

抗精神病薬(第1世代抗精神病薬: first generation antipsychotics, 以下「FGA」と呼ぶの)に対し、1990年代以降に臨床導入されたリスベリドンやオランザピンなどの薬物群は非定型抗精神病薬(第2世代抗精神病薬: second generation antipsychotics, 以下「SGA」と総称される)。

FGAは、その力価に応じて低力価薬物(等価用量値の大きいもので、フェノチアジン系に多い)と高力価薬物(等価用量値の小さいもので、ブチロフェノン系に多い)に分けられる。一般的に低力価薬物は鎮静作用と自律神経系副作用が強く、錐体外路性副作用は弱い。対して高力価薬物は抗精神病効果と錐体外路性副作用が強く、自律神経系副作用は弱い<sup>1)</sup>。

SGAは、①陽性症状のみならず陰性症状に対しても効果がみられる、②パーキンソン症候群などの錐体外路性症状の出現が少ない、③血清プロラクチンの上昇が少ない、④定型抗精神病

表2 抗精神病薬と関係するドパミン経路とその遮断による臨床効果(文献<sup>34)</sup>を改変)

ドパミン経路	投射の経路	遮断による効果・副作用
中脳辺縁系 中脳皮質系	中脳腹側被蓋野→側坐核 中脳腹側被蓋野→辺縁皮質	抗精神病効果 意欲・活動抑制(陰性症状の悪化、 認知機能障害)
黒質線条体系 隆起漏斗系	黒質→基底核 視床下部→下垂体前葉	錐体外路症状 高プロラクチン血症

薬に反応しない症例にも効果がみられる、といった点でFGAと異なる特徴を持つとされている<sup>3)</sup>。

SGAは、主にセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体およびドパミンD<sub>2</sub>受容体を遮断する作用の強いセロトニン・ドパミン拮抗薬(serotonin dopamine antagonist: SDA)、さまざまな受容体を遮断する多受容体作用抗精神病薬(multi-acting receptor targeted antipsychotics: MARTA)、ドパミンD<sub>2</sub>受容体への部分アゴニスト作用を本態とするドパミン・システムスタビライザー(dopamine system stabilizer: DSS)などと分類される。SGA間での効果の違いはいまだコンセンサスが得られていないものも多く、さまざまな臨床研究で検討が加えられている。

現在臨床で用いられている抗精神病薬の効果は、ドパミンD<sub>2</sub>受容体を遮断することによる抗幻覚妄想作用に基づいていると考えられている。脳内ドパミン系ニューロンのうち、抗精神病薬の関係が深いと考えられる4経路を表2に示す。すなわち、ドパミン経路のうち、中脳辺縁系の遮断は抗精神病効果に、中脳皮質系の遮断は陰性症状の悪化や認知機能障害に、黒質線条体系の遮断は錐体外路症状に、隆起漏斗系の遮断は高プロラクチン血症に関与している<sup>4)</sup>。

SGAは中脳辺縁系よりも黒質線条体系に対する影響が少ないこと、ドパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用に比べてセロトニン5-HT<sub>2A</sub>遮断作用が強いことなどから、錐体外路症状などの副作用が少ないと考えられている。SGAは、FGAで頻繁に認められることの多かった錐体外路症状や遅発性ジスキネジアの出現が少なく、陰性

表3 抗精神病薬の適応(文献<sup>5)</sup>を改変)

- |  |
|--|
| 1. 精神症状に対して<br>疾患: 統合失調症<br>統合失調症様障害<br>短期精神病性障害<br>妄想性障害<br>統合失調感情障害<br>器質性精神障害<br>症状精神病<br>物質誘発性精神病<br>うつ病<br>双極性感情障害<br>パーソナリティ障害 |
| 2. 興奮、攻撃性、易怒性に対して<br>疾患: 統合失調症<br>双極性感情障害<br>精神発達遅滞<br>認知症のBPSD  |
| 3. 不安、緊張、焦燥感に対して   |
| 4. 小児の自閉症や精神遅滞に現れる異常行動、病的症状  |
| 5. Gilles de la Tourette 症候群、チック   |
| 6. Huntington 病、バリズム、ジストニアなどに現れる精神症状や異常運動  |
| 7. 癌末期の鎮痛、鎮静   |
| 8. 悪心・嘔吐、吃逆  |

症状(無為自閉や感情の平板化など)に対しても効果が期待されたことから、現在では新規で処方される抗精神病薬の大部分を占めるに至っている。

### III. 一般的に適応とされている疾患

抗精神病薬は主幹となる抗精神病効果以外にも鎮静作用をはじめとして多彩な効果を持つことから、さまざまな臨床場面で広く活用されている(表3)。保険適応疾患として統合失調症以外の例を挙げると、クロルプロマジンでは「躁病、神経症における不安・緊張・抑うつ、悪心・

表4 近年のFGAとSGAを比較した大規模臨床試験の一例(文献<sup>81-84</sup>を改変)

臨床試験	対象	プロトコール	主要評価項目と改善率
Emsleyら, 1999	183名の統合失調症、統合失調症様障害の症例	リスベリドン vs ハロペリドール, 6週間の二重盲検試験	PANSS得点の50%以上の改善: リスベリドン63%, ハロペリドール56%; 統計学的有意差なし
Liebermanら, 2003	160名の統合失調症、統合失調症様障害の症例	clozapine vs クロルプロマジン, 52週間の二重盲検試験	BPRS得点の50%以上の改善など: 1年でクロルプロマジン79%, clozapine 81%; 統計学的有意差なし
Liebermanら, 2003	263名の統合失調症、統合失調症様障害、統合失調感情障害の症例	オランザピン vs ハロペリドール, 二重盲検試験	PANSS得点の30%以上の改善など: 12週でオランザピン55%, ハロペリドール46%; 統計学的有意差なし
Schoolerら, 2005	555名の統合失調症、統合失調症様障害、統合失調感情障害の症例	リスベリドン vs ハロペリドール, 12週間の二重盲検試験	PANSS得点の20%以上の改善: リスベリドン74%, ハロペリドール76%; 統計学的有意差なし(ただし、再燃はリスベリドンで少なかった)
CATIE study, 2005	1,432名の慢性期統合失調症の症例	オランザピン vs クエチアピン vs リスベリドン vs ziprasidone vs ベルフェナジン, 18カ月の二重盲検試験	あらゆる理由による治療中断: 総じて74%が治療中断し、治療中断までの期間はオランザピンがリスベリドンやクエチアピンに有意に勝ったが、ベルフェナジンやziprasidoneとの有意差はなし。体重増加等による中断はオランザピンに多く、錐体外路症状による中断はベルフェナジンに多かった。
EUFEST, 2008	498名の初回エピソード統合失調症、統合失調症様障害、統合失調感情障害の症例	ハロペリドール vs amisulpride vs オランザピン vs クエチアピン vs ziprasidone, 1年間の無作為化対照比較試験	あらゆる理由による治療中断: いずれのSGAもハロペリドールに比べ治療中断率は有意に少なかったが、症状改善においては差がなかった。

PANSS: 陽性・陰性症状評価尺度 BPRS: 簡易精神症状評価尺度

嘔吐、吃逆、破傷風に伴うけいれん」、レボメプロマジンでは「躁病、うつ病における不安・緊張」、ベルフェナジンでは「術前・術後の悪心・嘔吐、メニエル症候群のめまい・耳鳴」、ハロペリドールでは「躁病」、オーラップでは「小児の自閉性障害、精神遅滞に伴う異常行動や精神症状」、スルピリドでは「(少量で)うつ病、胃・十二指腸潰瘍」、スルトプリドでは「躁病の興奮および精神病症状」などがわが国でも適応となっている。

### 1. 統合失調症

幻覚妄想などの陽性症状を改善する。SGAではFGAと比較して陰性症状や認知機能障害、精神病後抑うつ状態などに対しても一定の

効果があるとされる報告がある。

このことを反映して、わが国の統合失調症治療アルゴリズムでは、急性精神病エピソードに対して、オランザピン、クエチアピン、ペロスピロン、リスパダールのいずれかをを用いると記載されている<sup>2)</sup>(2006年出版時、アリピプラゾールは未承認であった)。

同様に、わが国以外の治療ガイドラインやアルゴリズムにおいても、統合失調症の初回エピソードに対してはSGAを用いることが推奨されており、アメリカ精神医学会のpractice guideline<sup>81)</sup>では、リスベリドン、オランザピン、クエチアピン、ziprasidone、アリピプラゾールといったSGAが、テキサス治療アルゴリズム



表5 主な抗精神病薬の副作用 (文献<sup>4)</sup>を改変)

中枢神経症状	錐体外路症状	急性ジストニア, パーキンソニズム, アカシジア, 遅発性ジストニア, 遅発性ジスキネジア, rabbit 症候群, Pisa 症候群, Meige 症候群など
	悪性症候群	発熱, 筋強剛, 自律神経症状 (頻脈, 高血圧) などを呈し, 死に至ることもある。CPK 上昇や白血球増加, ミオグロビン尿を呈する。診断されれば, ただちに抗精神病薬を中止し, 輸液やダントロレン投与を行う。
	鎮静 抑うつ症状 認知機能障害 けいれん発作	低力価薬による発作頻度は用量依存性に増加。
自律神経症状	抗コリン性副作用	口渇, 鼻閉, かすみ目, 眼圧上昇, 便秘, 排尿障害など
	抗ノルアドレナリン性副作用	起立性低血圧, ふらつき
心血管系症状	QTc 延長や torsades de pointes 起立性低血圧と代償性頻脈	
内分泌系症状	高プロラクチン血症 SIADH や水中毒	月経異常や乳汁分泌, 性機能異常など 重篤な低 Na 血症をきたすこともある。
代謝障害	糖尿病 高脂血症 体重増加	
その他の副作用	肝機能障害 血液異常 皮膚・眼症状	白血球減少, 無顆粒球症など 光過敏症など

プロジェクト (TMAP) の 2006 年改訂版<sup>7)</sup>でも同じく SGA が推奨されている。

しかし, 2005 年に発表され話題となった CATIE 試験をはじめ, FGA と SGA を比較した大規模臨床試験ではその有意差が明らかでない場合が多く (表 4), SGA の効果が副作用 (SGA の一部では血糖や脂質などの代謝異常が多い) や経済的な問題 (SGA は高価である) を凌駕するだけの根拠が十分か否かは疑問が残るところである。

## 2. 双極性感情障害 (躁うつ病)

双極性感情障害の躁状態に対して有効である。従来から抗精神病薬は躁病性興奮に対して用いられることが多かったが, オランザピンやアリピプラゾール, クエチアピンなどの SGA は双極性感情障害のうつ病相に対しての効果も報告されている。ペロスピロンはセロトニン 5-HT<sub>1A</sub> アゴニスト作用により抗うつ作用を

有するとされる。

## 3. せん妄

精神科以外の臨床でもしばしば遭遇する。ハロペリドール, リスベリドン, オランザピン, クエチアピン, あるいはチアプリドなどを少量より投与することにより, 鎮静効果や精神症状および睡眠障害の改善を得られる。内服困難時はハロペリドールの注射製剤を用いることも多い。具体的な処方パターンは「せん妄の治療指針」<sup>11)</sup>などに詳しい。

## IV. 抗精神病薬の副作用, 注意点

主な抗精神病薬の副作用を表 5 に示す。

致死的な副作用としては悪性症候群があり, 発現頻度は 0.02~3.23% 程度とされている。

その他の副作用に関しても腸閉塞, 無顆粒球症, 水中毒など致死的となり得るため, 治療経過中に検査を行うことでのリスクマネージメン

表6 SGAによくみられる副作用(文献<sup>12)</sup>を改変)

	高頻度の副作用	中等度の頻度の副作用	備考
リスベリドン	プロラクチン上昇、 性機能異常	起立性低血圧、頻脈、 体重増加、代謝異常	高用量で錐体外路症状
オランザピン	体重増加、 代謝異常	抗コリン作用	体重増加、糖代謝異常、 高脂血症のモニタリング が必要。糖尿病で禁忌。
クエチアピン	鎮静	起立性低血圧、頻脈、 体重増加、代謝異常	糖尿病で禁忌。
アリピプラゾール		過鎮静	

トが肝要である。

SGAに特に多くみられる副作用については表6に記した。代謝障害(食欲亢進、高血糖、高脂血症)は特に注意すべき副作用であり、オランザピンおよびクエチアピンは糖尿病あるいは糖尿病の既往のある患者へ投与禁忌となっている。

また近年、認知症の行動・心理症状(behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD)に対してはSGAが投与されることが多かったが、2005年4月に米国食品医薬品局(FDA)は「同症状へのSGA投与群がプラセボ群と比較して心疾患や感染症での死亡率が有意に高かった」といった臨床試験結果の検討から、SGA投与への注意喚起を要請した。FGAとSGAの比較などがなされない中でこの事案であったが、認知症のBPSDに対する投与には再考が必要となろう。

## V. その他、処方の際の留意点

### 1. 高齢者に対して

高齢者の場合に注意すべき点として、有害作用(特に循環器系)に敏感であることと、薬物の代謝が遅いことが挙げられる。用量および他薬剤との相互作用に考慮し、実際の診療においては、通常の半量など少量から投与を開始すべきことが多い。排泄半減期が、ペロスピロン、クエチアピン、リスベリドン、オランザピン、アリピプラゾールの順に長くなることも薬物選択の基準の一つとなるかもしれない<sup>13)</sup>。

### 2. 服薬アドヒアランスの不良な場合

アドヒアランス(が良い)とは「患者が積極的に治療方針の決定に参加し、治療を受ける」という意味である。アドヒアランスが不良な場合、まずはその要因を除去することが先決である。治療上必要な際には、リスベリドンでは内服液や口腔内崩壊錠(OD錠)、オランザピンでは口腔内崩壊錠(ザイディス錠)、ハロペリドールでは内服液といった錠剤以外の剤型を選択し、場合によってはデポ剤(時効性のある注射製剤)を導入することもある。

## VI. 現在開発中の抗精神病薬、新薬

リスベリドンおよびオランザピンに関しては注射製剤など異なる剤型のもが開発されている他、asenapineやペロスピロンの代謝産物であるlurasidoneは開発の途にある。また米国で承認申請が提出されたbifeprunoxはドパミンD2受容体部分作動薬であり、効果が期待されている<sup>14)</sup>。また、これまでの抗精神病薬が基本的にはドパミン仮説に基づくものであるのに対し、近年はグルタミン酸仮説に基づいてNMDA受容体やAMPA受容体をターゲットとした新薬の研究も進んでいる<sup>21)</sup>。

わが国での動向が最も注目されている薬物の一つとしてclozapineがあり、錐体外路性副作用が少なく治療抵抗性患者の陽性症状に高い効果を示すことから、承認への期待は大きい。Clozapineはドパミン(D1, D2, D3, D4, D5)、セロトニン(5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C)、ム

スカリン (M1, M2, M3, M5), アドレナリン ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ), ヒスタミン (H1) 受容体などへの拮抗作用を有し、ムスカリン (M4) 受容体の作動薬でもある。海外の治療アルゴリズムにおいては、治療抵抗性の強い場合や持続した攻撃性、敵意あるいは自殺念慮の存在する場合にも推奨されるが、無顆粒球症 (0.5~1%), けいれん発作 (約2%) を始め、体重増加や心筋炎、心筋症などの重篤で時に致死的な副作用を引き起こすことがあるため、慎重な投与が必要となるであろう<sup>1)</sup>。

### 最後に

抗精神病薬はそれぞれ多彩なプロファイルを持ち合わせており、近年報告されている神経保護作用や、ドパミン、セロトニン、グルタミン酸などへの多面的な効果を根拠として、今後もさまざまな臨床場面で応用されることが期待される。

紙幅の関係上、書き及ばぬところも多いが、薬剤の作用だけでなく副作用や代謝経路、さらには患者一人一人の背景を鑑みて、安全かつ効果的な治療選択をしていくことが最も肝要であると考えられる。

### 文 献

- 1) 大月三郎監修：抗精神病薬の使い方，pp1-15，メディカルトリビューン，2000。
- 2) 精神科薬物療法研究会（責任編集：林田雅希 他）編：統合失調症の薬物治療アルゴリズム，pp1-122，2006。
- 3) 上島国利 他監修：精神障害の臨床，日本医師会雑誌特別号 131(12)：84，2004。
- 4) Stahl SM, 仙波純一 翻訳：精神薬理学エッセンシャルズ—神経科学的基礎と応用，第2版，メディカ

ルサイエンスインターナショナル，2002。

- 5) 村崎光邦 他責任編集：臨床精神医学講座 14—精神科薬物療法，p59，中山書店，1999。
- 6) American Psychiatric Association. practice guidelines. schizophrenia ([http://www.psych.org/mainmenu/psychiatricpractice/practiceguidelines\\_1.aspx](http://www.psych.org/mainmenu/psychiatricpractice/practiceguidelines_1.aspx))
- 7) Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF et al : The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia : 2006 update. J Clin Psychiatry 68(11) : 1751-1762, 2007.
- 8) Robinson DG, Woerner MG, Delman HM et al : Pharmacological treatments for first-episode schizophrenia. Schizophr Bull 31 (3) : 705-722, 2005.
- 9) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al : Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. N Engl J Med 353 : 1209-1223, 2005.
- 10) Kahn RS, Fleischhacker W, Boter H et al : Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder : an open randomised clinical trial. Lancet 371 (Issue 9618) : 1085-1097, 2008.
- 11) 薬物療法検討小委員会（委員長：八田耕太郎）編：せん妄の治療指針，日本総合病院精神医学会治療指針 1，星和書店，2005。
- 12) 佐藤光彦 他監訳：米国精神医学会治療ガイドラインコンベンディウム，pp297-330，医学書院，2006。
- 13) 藤井久彌子 他：高齢者の薬物療法の問題点—精神科領域疾患，臨床薬理 39(1)：18-24，2008。
- 14) 中根允文：新薬展望 2008—統合失調症治療薬・抗精神病薬，医学ジャーナル 44(S-1)：487-492，2008。
- 15) 村崎光邦：抗精神病薬の歴史的動向 今後に期待される抗精神病薬開発の動向 Dopamine を越えて，臨床精神薬理 (1343-3474)11(6)：1089-1101，2008。

## うつ病

## はじめに

うつ病成因仮説はいわゆるモノアミン仮説から転写因子や栄養因子を介した神経細胞新生に基づく神経可塑性を背景にしたものに変遷してきている(表1)。長崎 WHO センターにおけるうつ病の5年後の長期転帰では、約3割のうつ病患者が慢性化しており、半数は社会機能が以前よりも低下している結果が得られている。また経過の中で特にイベントがなくうつ病を発症し、あるいは抗うつ薬により誘発される躁状態が臨床みられる場合もある。このように気分障害を長い経過でみると、再発再燃を繰り返す、あるいは経過の途中で情動スイッチの変化がおきる。特に再発再燃が繰り返されると、今まで有効だった抗うつ剤の効果が減弱し、症状の悪化を招く場合もある。従って、気分障害の長期経過の中で特徴的な躁転という急激な病相の変化や慢性化、治療抵抗性の解明が現在の気分障害における最重要課題である。その背景には神経幹細胞の存在とそれにより調節される神経細胞新生のメカニズムが詳細に検討され、うつ病の病態にも深く結びついていると考えられている。

表1を詳細すると、これまで開発された多くの抗うつ薬がモノアミン再取り込み阻害能やモノアミン酸化酵素(MAO)阻害能を有していることからモノアミンが低下した状態がうつ病と考えられるようになった(躁うつ病のモノアミン仮説)。しかしこの作用が短時間で生じることから臨床的效果と矛盾すると考えられた。そのため1970年代後半に大部分の抗うつ薬の慢性投与により $\beta$ , 5HT<sub>2</sub>受容体が減少することから受容体感受性亢進仮説が提唱された。しかし、気分障害の特徴的臨床経過を単一物質の増減(モノアミン仮説)ではなぜ同一の患者に両極の病態が存在するのかをうまく説明できず、気分障害では情動のスイッチの失調、すなわち脳情報伝達を亢進・減弱させたりする脳内の感情調節スイッチの障害が内在している可能性

おざわ ひろき 長崎大学大学院教授/医歯薬学総合研究科  
医療科学専攻展開医療科学講座精神神経科学  
もり たかふみ 長崎大学大学院/医歯薬学総合研究科  
医療科学専攻展開医療科学講座精神神経科学  
おざき あゆみ 同

0289-0585/08/¥500/論文/JCLS

小澤 寛樹 森 貴史 尾関 あゆみ

を推察させる。いわゆる急激な病相変化は説明できない。そこで多くの研究者の興味がモノアミン・受容体のレベルからより下流の領域へと関心が向いていった。われわれの研究を含めうつ状態ではcAMP系の低下が推察される。その更に下流の転写因子でcAMP response element binding protein (CREB)リン酸化を調べたところうつ病の方で低下している。このCREBが低下するとCREという転写部位を介して脳由来の成長因子BDNF(brain-derived neurotrophic factor)の産生が低下する。よって、このBDNFは通常子どもや胎児の脳の成長に深く関わっていると考えられているが、最近成人の脳でもこの成長因子が欠乏するとストレスに対する脆弱性が出現することが示されている。すなわち、ストレス下において神経の細胞死あるいは神経のネットワーク、神経回路網の破壊が生じ、それが気分障害の再発再燃・治療抵抗性に関与するのではないかと考えた。これを裏付けるような画像的研究では、再発再燃を何度も繰り返したうつ病患者、また幼少期の頃からPTSD的な環境に置かれた方に海馬が萎縮していることや前頭葉の血流が低下しているという報告がされている。すなわち、再発再燃を繰り返すことにより神経細胞死、神経ネットワークの破壊により治療抵抗性が形成されるパラダイムが成立する(神経可塑性仮説)と考えられる。

表1 気分障害の生物学的成因仮説の変遷

年代	成因仮説	気分障害治療薬作用機序
1960年代	モノアミン欠乏仮説	モノアミン利用率の亢進
1970年代	受容体感受性亢進仮説 NA-ACH不均衡仮説 受容体過感受性仮説	$\beta$ , 5HT <sub>2</sub> 受容体数の減少 NA系の増強・抗コリン作用 受容体機能の低下
1980年代	GABA仮説 ドーパミン仮説	GABA受容体数の増加 ドーパミン系の亢進
1990年代	2次メッセンジャー不均衡仮説 G蛋白機能不均衡仮説 神経可塑性仮説	2次メッセンジャーへの影響 G蛋白質への影響 転写因子への影響
2000年代	Stem cell disorder	神経成長因子の増強・抗アポトーシス効果 神経細胞新生

863

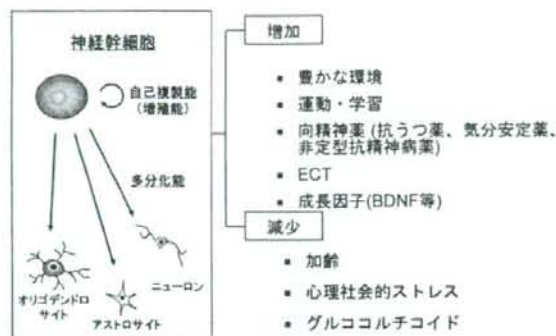


図1 成体脳におけるニューロン新生に影響する因子

### ストレス・うつ病と 神経細胞新生・神経幹細胞

この神経細胞新生を介した神経可塑性の基盤として神経幹細胞が注目されている。神経幹細胞とは、自己複製能と同時にニューロンやアストロサイトやオリゴデンドロサイトといったグリア細胞になることのできる多分化能を有する未分化な細胞と定義される。近年、哺乳類の成体脳においても、特に歯状回と側脳室下帯において神経細胞が新生していることが明らかになり、その分子メカニズムや機能的意義が注目されている。海馬歯状回では、顆粒細胞下層にて神経幹細胞が増殖し、顆粒細胞層に向かって遊走・分化し、ニューロンネットワークを形成する。一方、側脳室においては、側脳室下帯において神経幹細胞が増殖し、rostral migratory stream を通って嗅球の顆粒細胞層に神経幹細胞を供給している。成体におけるニューロン新生は、様々な要因によって影響を受けることが報告されている。学習や自発運動などの生理的な刺激によってもニューロン新生が影響を受けることや、心理社会的ストレスやストレスに関連する副腎皮質ホルモンがニューロンを低下させること、またさらに、抗うつ薬や気分安定薬などの向精神薬がニューロン新生を増加させることなどの知見から、精神疾患の病態形成において神経幹細胞が重要な役割を果たしていることが示唆される(図1)。

特に、ストレスや抗うつ治療、気分安定薬の、海馬歯状回における神経細胞新生に与える影響について、これまでに得られている報告を示す(表2)。ストレスに関しては、拘束ストレス、footshock, prenatal stress, 母子分離等のストレスで、いずれも海馬において神経細胞新生が抑制されると報告されている。一方、抗うつ治療に関しては、

表2 ストレスや抗うつ治療が歯状回のニューロン新生に与える影響

Treatment	Effect	Animal	Authors
<b>Stress</b>			
Restraint	Decrease	Rat	Pham et al 2003
Footshock	Decrease	Rat	Malberg and Duman 2003
Prenatal stress	Decrease	Rhesus	Coe et al 2003
Maternal deprivation	Decrease	Rat	Mirescu et al 2004
<b>Antidepressant treatment &amp; Mood stabilizer</b>			
Fluoxetine	Increase	Rat	Malberg et al 2000 ; Manev et al 2001
Imipramine	Increase	Mouse	Santarelli et al 2003
ECT	Increase	Rat	Madsen et al 2000 ; Malberg et al 2000
TMS	No effect	Rat	Czeh et al 2002
Lithium	Increase	Mouse	Manji et al 2000

SSRI、三環系抗うつ薬、ECTはいずれも神経細胞新生を亢進させるが、TMSについては効果を認めないとする報告がある。また、抗うつ薬に関しては、ストレスによる神経細胞新生の減少を抑制する効果もあると報告されている。気分安定薬に関しては、リチウムが海馬の神経細胞新生を亢進するということが確認されており、この他にも、気分安定薬であるバルプロ酸が *in vitro* の実験系において神経幹細胞の分化能を促進するという報告がある。

### 細胞内シグナル伝達系と神経細胞新生

このように、ストレスによる海馬歯状回での neurogenesis の低下や、抗うつ薬や気分安定薬による neurogenesis の促進作用が報告されており、気分障害の生物学的基盤として神経幹細胞を介した neurogenesis の関与が示唆されている。図2はこの背景となる細胞内シグナル伝達について示したものである。抗うつ薬は、セロトニンやノルアドレナリンの各種受容体に作用し、それぞれのセカンドメッセンジャーを介して CREB をリン酸化する。BDNF はトラック B(trkB) 受容体を介して MAP kinase 系シグナルを活性化させることにより CREB のリン酸化を引き起こし、リン酸化された CREB は標的遺伝子の CRE 領域に結合し、BDNF やアポトーシス抑制遺伝子である Bcl-2 など多数の遺伝子の発現を促進することによって神経保護的に作用すると考えられる。Mood stabilizer のリチウムやバルプロ酸は、この MAP kinase (mitogen-activated protein kinase) 系シグナルや PI-3 kinase (phosphatidylinositol-3 kinase)-Akt 系に作用すると考えられている。MAP kinase カスケードにおいて、アーク [extracellular signal regulated kinase (Erk)] によってラスク [ribosomal S6 kinase (Rsk)] が活性化され、これが CREB をリン酸化し活性化

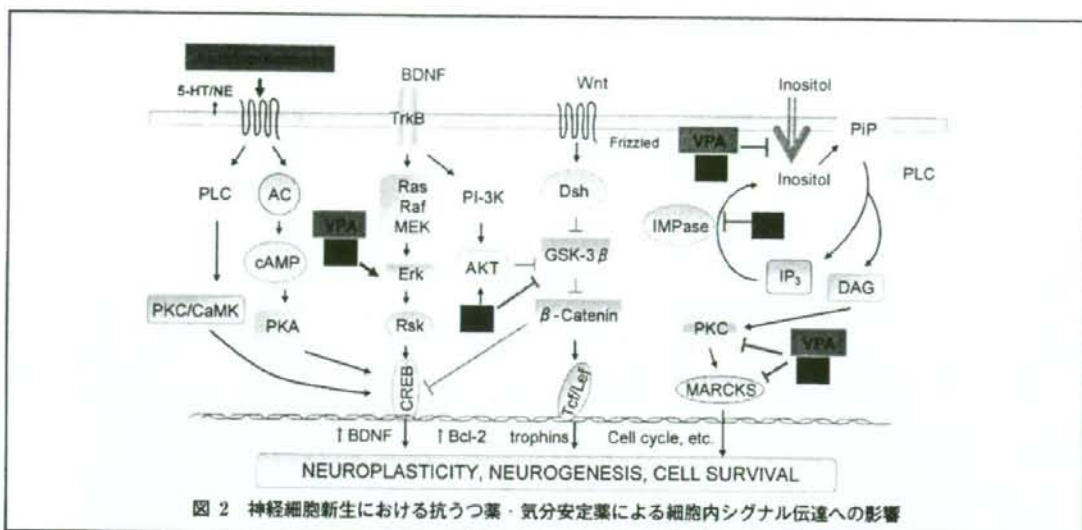


図2 神経細胞新生における抗うつ薬・気分安定薬による細胞内シグナル伝達への影響

させることで、シナプスの可塑性や cell survival が促進される。リチウムやバルプロ酸は、この Erk を活性化させることが知られている。

PI-3 kinase-Akt 系シグナルは、ニューロンの生存維持に主要な細胞内シグナルであると考えられ、Akt は Bcl-2 ファミリーである BAD 等をリン酸化し、アポトーシスシグナルを阻害することで細胞の生存を促していると考えられている。また、この PI-3 kinase-Akt 系はニューロンにおいて蛋白合成を上昇させるという報告もあり、細胞の生存だけでなくシナプスの可塑性にも関わっている可能性が示唆されている。一方、PI(フォスファチジルイノシトール)代謝系においては、リチウムは inositol monophosphatase (IMPase) の Mg<sup>2+</sup> 結合部位に拮抗することにより、非拮抗的に inositol monophosphatase を阻害し、また、リチウムやバルプロ酸はイノシトール自体の細胞内への流入も抑制する。これらの作用によって、IP<sub>3</sub> と PKC (phosphokinase C) のアクチベーターである diacylglycerol 系のシグナルが抑制される。また、リチウムやバルプロ酸の慢性投与は PKC や PKC の基質の一つである MARCKS (myristoylated alanine-rich C kinase substrate) の発現を海馬において減少させ、それによって神経の伸張が促進され、神経の可塑性に関わっていると考えられている。

また、mood stabilizer は、発生や形態形成など様々な生命現象に重要な役割を果たしている Wnt シグナル伝達経

路に対しても作用することが知られている。分泌性のリガンドである Wnt は、7 回膜貫通型受容体 frizzled に結合することによってシグナルが細胞内に伝達されると、Dsh (dishevelled) および GSK-3β (glycogen synthase kinase-3β) を介して β カテニンのリン酸化が抑制される。その結果、β カテニンは安定化して蓄積し、核へ移行して Tcf/Lef ファミリーの転写因子と複合体を形成する。β カテニンは抗アポトーシス作用を持ち、Tcf/Lef-1 のプロモーターを活性化することによって軸索新生 (axonogenesis) を促進するといわれている。リチウムは、Akt を介して GSK-3β を抑制する作用と直接的に GSK-3β を抑制する作用を持ち、β カテニンの安定化に寄与していると考えられている。

## むすび

うつ病の病態と神経細胞新生や神経幹細胞の病態の関連性は仮説的、理論的であり臨床の側面を表すにしか過ぎない。そのメカニズムとして細胞内シグナル伝達系と神経細胞新生や神経幹細胞の増殖・分化の関連を探ることは重要である。そして真の意味でのこの分野におけるトランスレーショナル研究が必要である。

## 参考文献

- 1) Gage FH. Mammalian neural stem cells. Science. 2000; 287: 1433-8.
- 2) Zhao C, Deng W, Gage FH. Cell. 2008; 132: 645-60.

## プライマリケア医のうつ病診療に関する実態調査

石田 康<sup>1)</sup> 長友 慶子<sup>1)</sup> 池田 学<sup>2)</sup> 内村 直尚<sup>3)</sup>  
 大内 清<sup>4)</sup> 小澤 寛樹<sup>5)</sup> 北村 俊則<sup>6)</sup> 近藤 毅<sup>7)</sup>  
 赤崎 安昭<sup>8)</sup> 佐野 輝<sup>9)</sup> 寺尾 岳<sup>10)</sup> 西村 良二<sup>11)</sup>  
 山田 茂人<sup>12)</sup> 神庭 重信<sup>13)</sup> 中村 純<sup>13)</sup>

- 1) 宮崎大学医学部臨床神経科学講座精神医学分野
- 2) 熊本大学大学院医学系学術研究部脳機能病態学分野 (神経精神科)
- 3) 久留米大学医学部神経精神医学講座
- 4) ハートフル心療内科
- 5) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析制御学講座精神病態制御学分野
- 6) 熊本大学大学院医学系学術研究部臨床行動科学分野
- 7) 琉球大学医学部高次機能医科学講座精神病態医学分野
- 8) 鹿児島大学大学院医歯薬学総合研究科健康科学専攻社会・行動医学講座精神機能病態学分野
- 9) 大分大学医学部脳・神経機能統御講座精神神経医学
- 10) 福岡大学医学部精神医学教室
- 11) 佐賀大学医学部精神医学講座
- 12) 九州大学大学院医学研究院精神病態医学
- 13) 産業医科大学医学部精神医学教室

九州・沖縄精神科ネットワークうつと不安 (Kyusyu Okinawa Psychiatrist Network Depression and Anxiety; 以下 KOPNDA) は、九州・沖縄8県におけるうつ病や不安障害に関する疾病啓発、診療連携を目指して活動しており、最終的には患者さんの quality of life (QOL) の向上に貢献すること、及び自殺者数の減少を目標としている。自殺対策の観点からも、うつ病の早期発見・早期治療は重要であり、精神科医や心療内科医以外の一般診療科の医師 (プライマリケア医) の啓発や、彼らと専門医との連携が必要である。今回 KOPNDA は、プライマリケア医を対象に、うつ病診療に関する講演会受講前と受講後の2回にわたりアンケート調査を実施した。プライマリケア医のうつ病診療の実態について、若干の考察を加えて報告する。

九神精医 54:120-126, 2008

## はじめに

九州・沖縄精神科ネットワークうつと不安 (Kyusyu Okinawa Psychiatrist Network Depression and Anxiety; 以下 KOPNDA) は、九州・沖縄8県において、うつ病及び不安障害の疾患概念の確立、診断・治療法・臨床評価等に関する研究、専門医ならびに専門医以外の医療従事者への啓発活動の推進をはかることを基本理念として、平成17年に設立された。標記活動を実施するにあたり、最終的には患者さんの quality of life (QOL) の向上に貢献すること、及び自殺者数の減少を目標としている。

平成10年 (1998年) 以降、国内の自殺者数が年間3万人を超える状況が続くなか、平成18年6月に自殺対策基本法が成立し、平成19年6月に自殺総合対策大綱が策定された。九州・沖縄における自殺者数は、平成17年は3,760人、平成18年は3,953人と増加傾向にある<sup>1)</sup>。自殺者の約3割が自殺する直前にうつ病などの気分障害に罹患している<sup>2)</sup>ことから、うつ病の早期発見・早期治療を目的として、精神科医や心療内科医以外の一般診療科の医師 (プライマリケア医) の啓発や彼らと専門医との連携が重視されている。

我々 KOPNDA は、プライマリケア医に対して、①自殺予防マニュアルによるうつ病・不安障害の診断普及、②大うつ病治療指針 (アルゴリズム)

〒839-1692 宮崎県宮崎郡清武町大字木原5200

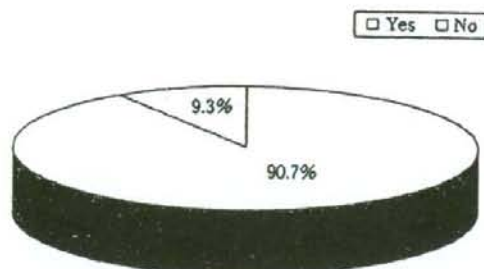


図1 講演会前のアンケートの質問

「うつ病と思われる患者さんを診察されることはありますか?」の回答 (n=192)

普及を進めるべく、各地域において上記2項目を主な内容とした講演会を開催した。この講演会に参加したプライマリケア医に対して、講演会受講前と受講後の2回にわたり、うつ病診療に関するアンケート調査を行った。本調査から明らかとなったプライマリケア医のうつ病診療の実態について、若干の考察を加えて報告する。

## 対象と方法

### 1. 対象

プライマリケア医 (延べ総数1,391名) を対象に平成17年2月～平成19年6月までの期間に、前記2項目 (①自殺予防マニュアルによるうつ病・不安障害の診断、②大うつ病治療指針) の普及を目的とした講演会を九州・沖縄各地で開催した。原則的に、各講演会の講師は、それぞれの開催地域で診療活動を行っている精神科医が担当した。講演会に参加した医師の90%以上は開業医であった。講演会前後ともにアンケートに回答したプライマリケア医は192名であった。精神科や心療内科を専門とする医師によるアンケートの回答は解析対象から除外した。192名のアンケート回答者 (医師) の専門分野 (診療科) の内訳は、以下のとおりであった。内科66%、外科10%、産婦人科7%、神経内科・小児科が各3%、泌尿器科・整形外科・脳外科・耳鼻科が各2%、麻酔科・皮膚科・リハビリテーション科が各1%であった。また192名の地域 (県) 別の内訳は、鹿児島58名 (30.2%)、宮崎35名 (18.2%)、福岡33名 (17.2%)、佐賀29名 (15.1%)、大分26名 (13.5%)、

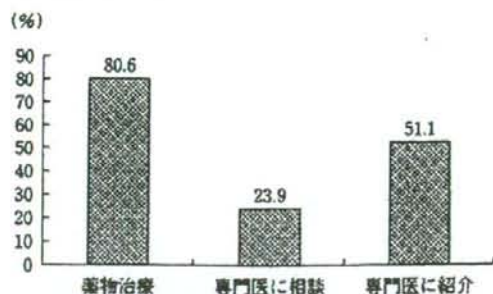


図2 講演会前のアンケートの質問

「うつ病と思われる患者さんにはどのような対処をされていますか?」(複数回答可)の回答 (n=180)

熊本8名 (4.2%)、長崎3名 (1.6%) であった。

### 2. 方法

うつ病診療の実態に関する内容のアンケート用紙 (記名式) を、講演会前 (講演会会場にて講演開始前に記載して頂いた) と講演会後 (講演会開催2～4週後に記載して頂いた) の2回に渡って配布・回収し、その結果を比較検討した。

## 結 果

### 1. プライマリケア医のうつ病診療の現状

#### (1) うつ病の診療経験

90.7%のプライマリケア医が、うつ病と思われる患者を診察した経験を持っていた (図1)。このような患者への対処法 (複数回答可) について、23.9%の医師が「専門医に相談する」、51.1%の医師が「専門医に紹介する」と回答し、80.6%の医師が「薬物療法を開始する」と回答した (図2)。

#### (2) うつ病に関する知識

うつ病の診断方法については「知っている」と回答した18.2%と「ある程度知っている」と回答した69.8%を合計すると、88.0%の医師がうつ病の診断方法を、少なくともある程度は知っている と回答した (図3)。

#### (3) 精神科医との連携その他

自殺に関する相談を患者さんや家族から受けた



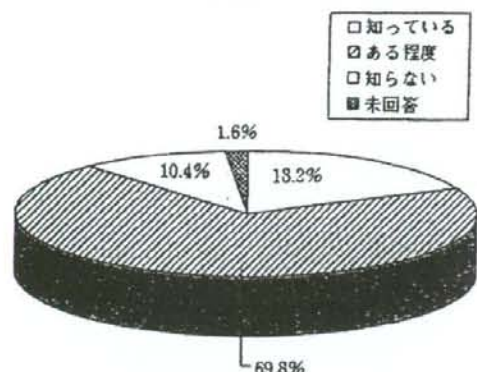


図3 講演会前のアンケートの質問「うつ病の診断方法をご存知ですか?」の回答 (n=192)

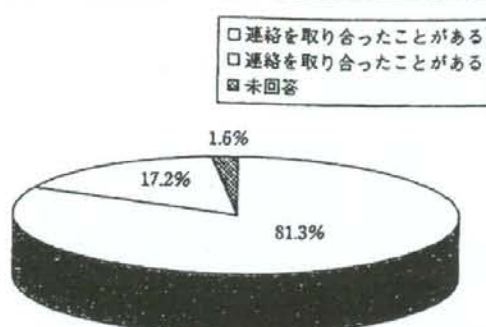


図5 講演会前のアンケートの質問「患者さんの病態で精神科医と連絡を取り合ったことがありますか?」の回答 (n=192)

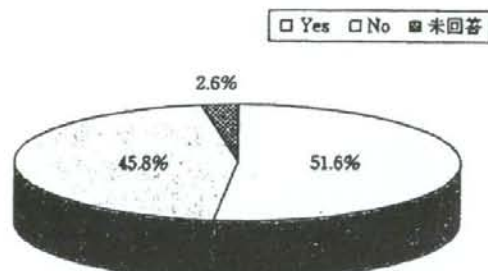


図4 講演会前のアンケートの質問「自殺の問題を患者さんもしくはご家族から相談を受けたことがありますか?」の回答 (n=192)

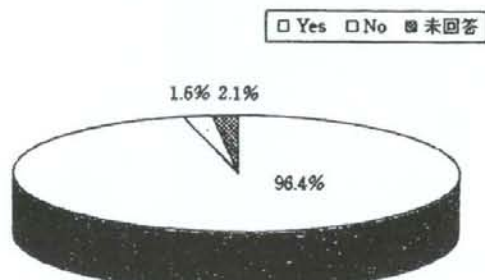


図6 講演会前のアンケートの質問「今後の診療で精神科医との連携を必要と思われるですか?」の回答 (n=192)

ことがあると回答した医師は51.6%であった(図4)。患者さんの病態について「精神科医と連絡を取り合ったことがある」と答えた医師は81.3%であった(図5)。「今後、精神科医との連携が必要である」と回答した医師は96.4%であった(図6)。当該講演会に参加した動機(複数回答可)として、「うつ病に興味」(54.2%)、「今後の勉強」(76.6%)と、うつ病を中心とした精神疾患に対する高い関心の存在が伺われた(図7)。

## 2. 講演会前後の比較

講演会前、うつ病と思われる患者さんは全患者の8.3%存在すると考えていたアンケート回答者であったが、講演会後には10%存在すると回答した(図なし)。

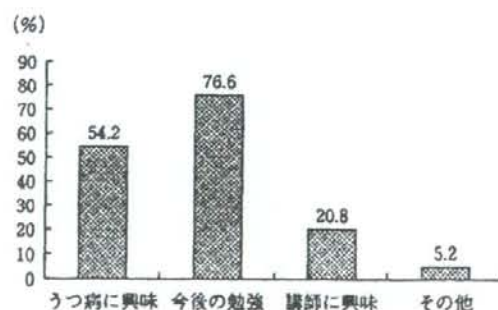


図7 講演会前のアンケートの質問「今回の講演会に参加された動機は何ですか?」(複数回答可)の回答 (n=192)

講演会前より、すでに95.8%の医師が「うつ病は治療できる病気である」という認識を持ってお

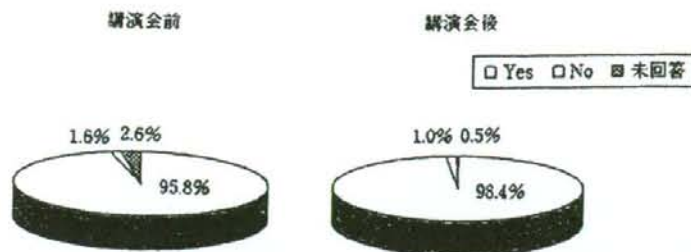


図 8 講演会前後のアンケートの質問「うつ病は治療できる病気である」の回答の比較 (n=192)

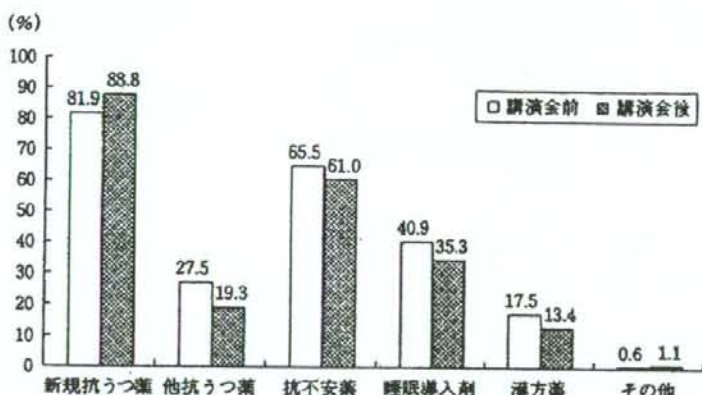


図 9 講演会前後のアンケートの質問「うつ病と思われる患者さんにどのような薬剤を処方しますか?」(複数回答可)の回答の比較 (n=192)

り、講演会後には98.4%の医師が同様の認識を持っていると回答した(図8)。

講演会前に調査したうつ病患者に対する薬物療法の内訳(複数回答可)では、81.9%の医師が新規抗うつ薬を、27.5%の医師が他の抗うつ薬を処方すると回答した。講演会後は88.8%の医師が新規抗うつ薬を、19.3%の医師が他の抗うつ薬を処方すると回答した(図9)。

### 3. 講演会の感想及び講演会後の診療実態

講演会で参考になったこと(複数回答可)として、約7割の医師が「診断」、「治療」に関する内容が参考になったと回答した。さらに、48.9%の医師が「専門医への紹介のタイミング」に関する内容が参考になったと回答した(図10)。

また、このような講演会に今後も参加したいと

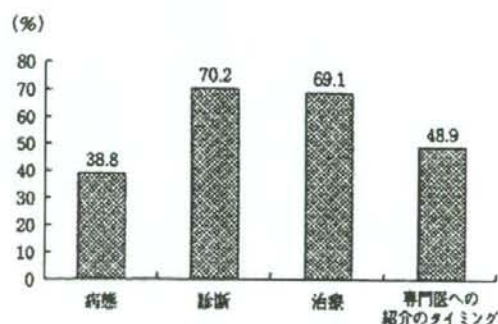


図 10 講演会後のアンケートの質問「講演会で参考になったことは何ですか?」(複数回答可)の回答 (n=188)

答えた医師は97.9%であった(図11)。

講演会後に84.4%の医師が「うつ病の治療に積極的になった」(図12)、97.4%の医師が「診療の

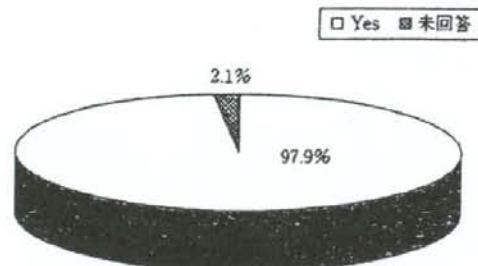


図 11 講演会後のアンケートの質問

「このような講演会には今後も参加いただけますか？」の回答 (n=192)

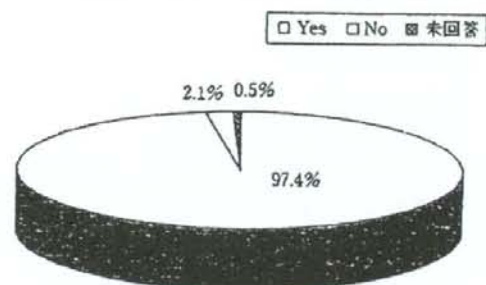


図 13 講演会後のアンケートの質問

「診療のなかでうつ病治療の必要性を感じた」の回答 (n=192)

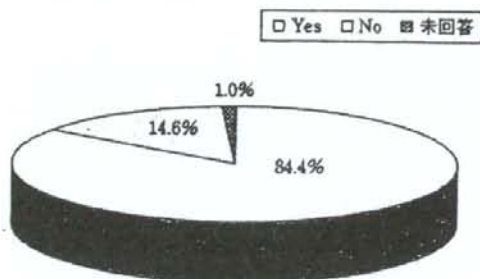


図 12 講演会後のアンケートの質問

「講演会後、うつ病の診断治療に積極的になった」の回答 (n=192)

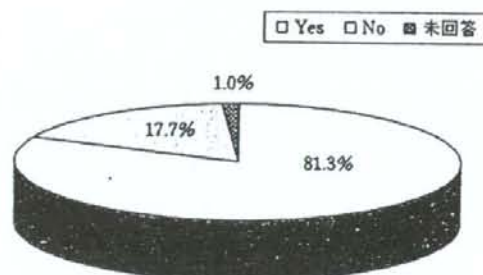


図 14 講演会後のアンケートの質問

「患者さんの病態を違う方向からとらえるようになった」の回答 (n=192)

なかでうつ病治療の必要性を感じた」と回答した(図13)。「患者さんの病態を違う方向からとらえるようになった」と答えた医師は81.3%であった(図14)。

講演会後(2-4週の期間)に患者さんのことで専門医と連絡を実際に取り合ったと回答した医師は20.3%であり、「今後連絡を取ろうと思う」と答えた70.3%を合計すると、90.6%の医師が専門医と連絡を取った、あるいは取る意志があることが示された(図15)。

## 考 察

本調査結果より、KOPNDAの講演会に参加したプライマリケア医の少なくとも一部は、すでにある程度うつ病診療の経験があり、精神科医と連携しながら治療をした経験があることが示された。賛否両論であろうが、うつ病診療に関心のないプラ

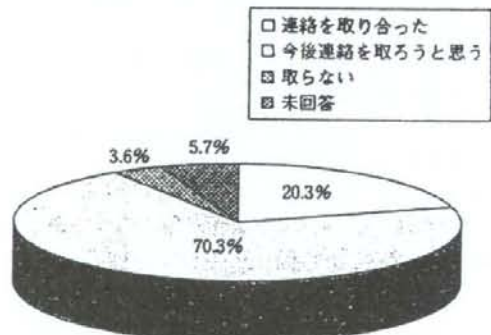


図 15 講演会後のアンケートの質問

「講演会後、患者さんのことで専門医と連絡を取り合ったことがありましたか？」の回答 (n=192)

イマリケア医への啓発を推し進める際には、講演会という形式には(受講するという自発的な行動

が必要となり)限界があると考えられる。このため、講演会以外の啓発媒体(e-mail, インターネット, CD-ROM, DVD, 紙媒体, その他)の活用も並行して進めていくことが必要であろう。

うつ病患者の初診診療科として、約6割を超える患者が内科を受診、続いて婦人科、脳神経外科、精神科と続くとする報告もある<sup>9)</sup>。自殺者の半数以上が、自殺を実行する1ヶ月以内に何らかの身体症状を訴えて精神科以外の医療機関を受診しているという報告もあることから<sup>10)</sup>、精神科以外の医師がこのような知識を持って診療にあたるのが、うつ病の早期発見や自殺のリスク軽減につながるものと期待できる。

今回の講演会前のアンケート調査では、うつ病の診断方法を、「知っている」と答えた医師は約2割程度、「ある程度知っている」と答えた医師は約7割程度と、程度の差こそあれ、アンケート回答者の多くがうつ病の診断法に関して何らかの知識を有していることが確認できた。ただし、「講演会で参考になったことは何ですか?」の回答に、「診断」と答えた医師が7割にも達した結果が示しているように、当該講演会受講者の診断法に関する関心の高さは明らかであった。今後、開催する講演会の性質・目的によっては、プライマリケア医に対しても、うつ病の異種性、注意すべき鑑別診断、うつ病の慣用診断と操作的診断の差異やそれぞれの使用上の利点・欠点・注意点、その他、うつ病診断に関する種々の情報も提供していくことを検討すべきである。

大半のプライマリケア医に、「うつ病は治療できる病気」という意識が根付いており、今回の講演会後には、さらに多くのプライマリケア医が「うつ病は治療できる病気」と回答していた。一般に、専門医はもちろんプライマリケア医においても、治療抵抗性あるいは遷延性のうつ病患者が存在することは認識されていると考える。ただ、少なくとも半数以上のうつ病患者に抗うつ薬が奏効する事実や、精神療法が更にその治療効果を高めることを改めて周知していく必要があると考える。うつ病の治療に必要な基本的メニューは、①休養、②薬物療法、③支持的療法であるとされる<sup>1)</sup>。この治療に関する基本的な知識をより多

くのプライマリケア医に普及させることが重要である。

うつ病患者に対する処方薬剤として、プライマリケア医の少なくとも8割から9割が抗うつ薬を処方すると答えた。抗不安薬や睡眠導入剤のみの治療で、うつ病の症状が改善することもあるが、一方で症状が遷延化する場合もある<sup>3)</sup>。一方、抗うつ薬による自殺企図のリスク<sup>11)</sup>や、抗不安薬の依存性<sup>12)</sup>の問題もあることから、患者さんや家族に対してはもちろん、プライマリケア医に対しても、これらの問題(向精神薬による有害事象)を十分かつ誤解がないように説明することが重要である。

抗うつ薬、とりわけ選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)を代表とする新規抗うつ薬に比較的多く認められる有害事象のひとつに activation syndrome(賦活症候群)があり、時として自殺関連事象に発展することがある<sup>13)</sup>。臨床実地において、特に小児・若年者に対して抗うつ薬治療を選択する場合には、少量より投与開始し、初回投与後は、より短期間(例えば1週間以内)の診察を心がけて、特に2ヶ月以内は注意が必要であろう。Activation syndromeが生じた場合には、薬物を減量ないし中止したり(すでに長期間服用している場合には中止後症候群<sup>14)</sup>に注意)、軽度の場合には気分安定薬(mood stabilizer)や抗不安薬の併用が考えられる。また、診断の再考(双極性障害、人格障害等の可能性の検討)も必要である。

今回のアンケート調査で明らかになったように、少なくとも、うつ病診療に関心の高いプライマリケア医の多くは、精神科医との連携の必要性をすでに認識している。平成19年に政府が策定した自殺総合対策大綱を踏まえ、平成20年の診療報酬改定で厚生労働省は、自殺防止の観点から、内科などの受診者のなかからうつ病が疑われる患者さんを精神科医に紹介することを評価する方針を示した。より多くのプライマリケア医にうつ病診療に関する知識と同時に精神科医等の専門医へ紹介する適切なタイミングを啓発していくことが重要である。

今回のアンケート調査で、受講者にとって参考