

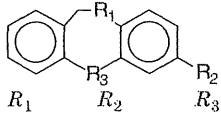
図 15-1 抗うつ薬の作用部位

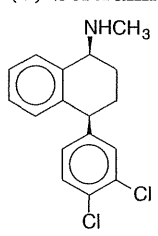
図はノルアドレナリン作動性神経終末(上)とセロトニン作動性神経終末(下)を表す。SSRI, SNRI, およびTCAはシナプス前終末のノルエピネフリン輸送体 (NET) やセロトニン輸送体 (SERT) を遮断することによりノルアドレナリン作動性神経伝達あるいはセロトニン作動性神経伝達を増大させる。MAO 阻害薬はノルエピネフリン (NE) とセロトニン (5-HT) の異化を阻害する。トラゾドンやその関連薬物のような抗うつ薬はセロトニン作動性受容体に直接の効果を持ち、それが臨床効果に寄与する。多くの抗うつ薬による長期治療はシナプス前自己受容体と異型受容体を脱感作し、モノアミン作動性神経伝達の長期持続的変化を生み出す。抗うつ治療の受容体後作用には、Gタンパク結合作用信号の調整とプロテインキナーゼとイオンチャネルの活性化などがあり、抗うつ薬の長期効果の媒介に関与する。NEと5-HTはまたお互いの神経に影響することに注意。

とともに変化する (Shelton, 2000)。最近の多くの治療がセロトニン作動性機序やノルアドレナリン作動性機序に依存しているという事実は、モノアミン枯渇戦略 depletion strategy を用いる臨床研究によって浮き彫りにされている。例えば、5-HT神経伝達を急速に弱めることになるトリプトファンの枯渇は、SSRIによる寛解を示す患者のうつ症状を比較的急速(5~10時間以内)に再発させるが、NE再取り込み阻害薬による寛解を示

す患者では再発は起こらない (Delgado *et al.*, 1991)。逆に、NEやドパミン (DA) 合成のための律速酵素を遮断することによるカテコールアミンの枯渇は、NE再取り込み阻害薬により寛解を示した患者の症状の再発をまねくが、SSRIにより寛解を示した患者では再発は起こらない (Miller *et al.*, 1996)。抗うつ薬とノルアドレナリン作動性およびセロトニン作動性神経細胞の相互作用部位は図 15-1 に示す。

表 15-1 抗うつ薬：化学構造，用量と剤型，および副作用

一般名 (商品名)	用量と剤型	アミン効果							副作用				
ノルエピネフリン再取り込み阻害薬： 三級アミン三環系													
	常用量 <sup>a</sup> (mg/day)	剤型	NE, 5-HT	0	てんかん 発作	鎮静	低血圧	抗コリ ン作用	消化器 症状	体重 増加	性機能 障害	心機能 障害	
Amitriptyline (ELAVIL, その他) C H C = CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	100 ~ 200	O, I	NE, 5-HT	0	2+	3+	3+	3+	0/+	2+	2+	3+	
Clomipramine (ANAFRANIL) C Cl N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	100 ~ 200	O	NE, 5-HT	0	3+	2+	2+	3+	+	2+	3+	3+	
Doxepin (ADAPIN, SINEQUAN) O H C = CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	100 ~ 200	O	NE, 5-HT	0	2+	3+	2+	2+	0 ~ +	2+	2+	3+	
Imipramine (TOFRANIL, その他) C H N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	100 ~ 200	O, I	NE, 5-HT	0/+	2+	2+	2+	2+	0/+	2+	2+	3+	
(+)-Trimipramine (SURMONTIL) C H	75 ~ 200	O	NE, 5-HT	0	2+	3+	2+	3+	0/+	2+	2+	3+	
ノルエピネフリン再取り込み阻害薬： 二級アミン三環系													
Amoxapine (ASENDIN)	200 ~ 300	O	NE, DA	0	2+	+	2+	+	0/+	+	2+	2+	
Desipramine (NORPRAMIN)	100 ~ 200	O	NE	+	+	0/+	+	+	0/+	+	2+	2+	
Maprotiline (LUDIOMIL)	100 ~ 150	O	NE	0/+	3+	2+	2+	2+	0/+	+	2+	2+	
Nortriptyline (PAMELOR)	75 ~ 150	O	NE	0	+	+	+	+	0/+	+	2+	2+	
Protriptyline (VIVACTIL)	15 ~ 40	O	NE	2+	2+	0/+	+	2+	0/+	+	2+	3+	

薬名	用量	作用	5-HT	NE	DA	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	α <sub>1</sub>	α <sub>2</sub>	β <sub>1</sub>	β <sub>2</sub>	
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (±)-Citalopram (CELEXA)	20 ~ 40	O	5-HT	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0	
(+)-Escitalopram (LEXAPRO)	10 ~ 20	O	5-HT	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0	
(±)-Fluoxetine (PROZAC)	20 ~ 40	O	5-HT	+	0/+	0/+	0	0	3+	0/+	3+	0/+	
Fluvoxamine (LUVOX)	100 ~ 200	O	5-HT	0	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0	
(-)-Paroxetine (PAXIL)	20 ~ 40	O	5-HT	+	0	0/+	0	0/+	3+	0	3+	0	
(+)-Sertraline (ZOLOFT)	100 ~ 150	O	5-HT	+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0	
	(±)-Venlafaxine (EFFEXOR)	75 ~ 225	O	5-HT, NE	0/+	0	0	0	0	3+	0	3+	0/+

(続く)

表 15-1 (続き)

一般名 (商品名)	用量と剤型		アミン効果	副作用								
	常用量 <sup>a</sup> (mg/day)	剤型		激越	てんかん発作	鎮静	低血圧	抗コリン作用	消化器症状	体重増加	性功能障害	心機能障害
非定型抗うつ薬												
(-)-Atomoxetine (STRATTERA)	40 ~ 80 (小児: mg/kg)	O	NE	0	0	0	0	0	0/+	0	0	0
Bupropion (WELLBUTRIN)	200 ~ 300	O	DA, ?NE	3+	4+	0	0	0	2+	0	0	0
(+)-Duloxetine (CYMBALTA)	80 ~ 100	O	NE, 5-HT	+	0	0/+	0/+	0	0/+	0/+	0/+	0/+
(±)-Mirtazapine (REMERON)	15 ~ 45	O	5-HT, NE	0	0	4+	0/+	0	0/+	0/+	0	0
Nefazodone (SERZONE)	200 ~ 400	O	5-HT	0	0	3+	0	0	2+	0/+	0/+	0/+
Trazodone (DESYREL)	150 ~ 200	O	5-HT	0	0	3+	0	0	2+	+	+	0/+

モノアミン酸化酵素阻害薬												
Phenelzine (NARDIL)	30 ~ 60	O	NE, 5-HT, DA	0/+	0	+	+	0	0/+	+	3+	0
Tranlycypromine (PARNATE)	20 ~ 30	O	NE, 5-HT, DA	2+	0	0	+	0	0/+	+	2+	0
(-)-Selegiline (ELDEPRYL)	10	O	DA, ?NE, ?5-HT	0	0	0	0	0	0	0	+	0

注：大部分の薬物は塩酸塩であるが，SURMONTILとLUVOXはマレイン酸塩であり，CELEXAは臭化水素酸塩，そしてREMERONは遊離塩基である．セレギリンは初期のパーキンソン病に対して承認されているが，特に1日用量20mgでは抗うつ効果があり，経皮パッチによる投与が調べられている．

<sup>a</sup> 個々の患者の必要性や薬物に対する反応に応じて，時に高用量あるいは低用量で使用される．文献とFDA承認用量推奨を参照．

略語 O：経口錠またはカプセル，I：注射剤，NE：ノルエピネフリン，5-HT：セロトニン，DA：ドパミン，0：ごくわずか，0/+：きわめて軽度，+：軽度，2+：中等度，3+：かなり重度，4+：重度．個々の薬物の他の重要な副作用は本文に記載されている．

抗うつ薬の長期効果は適応的あるいは調整的な機序を引き起こし、治療効果を促進させる。これらの反応には、アドレナリン作動性受容体やセロトニン作動性受容体の密度や感度の増大、受容体-Gタンパク結合および cyclic nucleotide signaling の増加、神経栄養因子の誘導、および海馬の神経新生の増加などがある (Schmidt and Duman, 2007)。持続性の抗うつ薬の効果は、5-HT 輸送体や NE 輸送体の阻害が続くこと、あるいはセロトニン作動性神経伝達かノルエピネフリン作動性神経伝達が別の薬理的機序により促進されることに左右される。例えば、モノアミン輸送体と直接作用する抗うつ薬 (例えば、SSRI, SNRI あるいは NE 再取り込み阻害薬) による長期治療が、脳の 5-HT 輸送体や NE 輸送体の発現と活性を減らし、その結果セロトニン作動性神経伝達やノルアドレナリン作動性神経伝達が促進される (Benmansour *et al.*, 1999 ; Zhao *et al.*, 2008)。説得力のあるエビデンスによると、NE や 5-HT を介した持続信号は特定の downstream 産物、特にこれらの抗うつ薬の最終的な作用機序と関連すると考えられる脳由来神経栄養因子 (BDNF) の発現を増やす (Sen *et al.*, 2008)。残念なことに、モノアミン作動性受容体の down-regulation と信号の変化という初期の理論も、神経新生と神経栄養因子の調整という最近の理論もいずれもまだ新しい抗うつ治療をもたらしていない。グルタミン酸受容体、ニューロキニン受容体、コルチコトロピン放出ホルモン受容体および cyclic nucleotide phosphodiesterase は新しい抗うつ薬の開発の標的となる可能性があるかもしれない (O'Donnell and Zhang, 2004 ; Rakofsky *et al.*, 2009 ; Witkin *et al.*, 2007 ; Zarate *et al.*, 2006)。

### 抗うつ薬に関する臨床考察

抗うつ薬治療の開始後、一定の治療効果が明らかになるまでに通常 3~4 週間の“時間差 therapeutic lag”がある。そのため、自殺の危険が高い激越うつ病患者では電気痙攣療法が治療の選択肢となりうる。3~4 週間より短い期間で抗うつ薬に反応する患者もいるが、十分な反応を示すには 8 週間以上を要することもある。より早く

反応するような症状もあり、それが全体的な反応を予測させる (Katz *et al.*, 2004)。うつ病患者の約 2/3 は、8 週間コースの抗うつ薬治療試験で、抑うつ症状の 50% の減少を示し、うつ病患者の 1/3 は単剤の抗うつ薬で完全寛解に至るだろう (Rush *et al.*, 2006)。一般的に、もし患者が十分量の抗うつ薬による 8 週間の治療の後、何ら反応を示さなかった場合、異なる作用機序を持つ別の抗うつ薬に変更することは合理的な次のステップである (例えば、SSRI から SNRI へ変更)。もし部分的に反応が見られたとしたら、最初の SSRI や SNRI に他の薬物を追加することもありうる。追加薬としては抗うつ薬のプロピオン bupropion、甲状腺ホルモン (トリヨードサイロニン)、あるいは非定型抗精神病薬 (アリピプラゾールやオランザピン) などがある (Shelton, 2007)。最初の治療が成功した後、6~12 ヶ月の維持治療が一般的であり、その後薬物はゆっくり減量する。もし患者が 2 度のうつ病エピソードを経験したり、慢性うつ状態 (2 年以上) であったりした場合は、生涯にわたる抗うつ薬治療が望ましい。認知行動療法や行動活性化法のような心理療法は多くの患者に適しており、再発のリスクを減らすかもしれない (DeRubeis *et al.*, 2008)。最後に、電気痙攣療法に加えて、他の非薬物療法が開発されてきた。それには、脳の経磁気刺激や深部脳刺激がある (Rakofsky *et al.*, 2009)。

治療効果の“時間差”の間のうつエピソード治療の問題は、初期の副作用の出現によって一層複雑化する。有害反応の多くは問題とならない。うつ病の効果的な治療の重要な側面は、患者に薬物の治療効果と副作用の両方の時間経過について情報を提供し、一貫した治療を続けることを促すことである。

抗うつ薬の使用におけるもう一つの重要な問題は、うつ病エピソードから躁エピソードや軽躁エピソードへの“躁転 switch”として知られる現象であり (Goldberg and Truman, 2003)、これは双極性障害を治療する上で重要な課題である。このため、抗うつ薬は躁うつ病に対する単剤治療と

しては推奨されていない。しかし、双極性障害患者はその経過の初期には大うつ病エピソードを示すことがある。SSRI とプロピオンは他のクラスの抗うつ薬と比べてうつ病から躁病への躁転はいくらか起こしにくいようである。

すべての抗うつ薬の使用と自殺との関連については賛否両論ある (Mann *et al.*, 2006)。抗うつ薬治療と自殺の明らかな関連を確定するデータはない。一般的に、安全性の理由から、自殺のリスクのある患者は新しい薬物を市場へ出す承認を得るために計画された臨床試験には登録されない。米国食品医薬品局 (FDA) は自殺のリスクの代わりとして “suicidality” (自殺念慮, 自殺企図, 自傷行為) という用語を用いた。FDA は抗うつ薬治療と自殺の関連の可能性から、特に治療初期における小児と青年への SSRI および他の抗うつ薬使用に関する黒枠警告 black box warning を発行した。しかし、SSRI が処方されはじめ広く使用されるようになって以来、自殺率は減少してきているという疫学上の強いエビデンスがある。ところが、これらのデータはその因果関係を示すことができていない。うつ病に対するさまざまな種類の薬物療法を行った 65,000 人を超える患者のカルテの分析からは、自殺や自殺企図の増加を示唆する所見は得られなかった (Simon *et al.*, 2006)。この点と関連して、米国とヨーロッパの規制当局が抗うつ薬と自殺念慮および自殺行動の関連の可能性について公衆衛生警告を発令した後に、小児と青年の自殺の増加が起こった。おそらく告示の後、小児や青年の患者への抗うつ薬使用が減少したことによるものであろう (Gibbons *et al.*, 2007)。多くの臨床医は、重度のうつ病患者には有効な抗うつ薬を使用しないことへのリスクが使用することのリスクを上回ることに賛同する。もちろん、臨床上の常識として、薬物治療の如何にかかわらず、自殺の可能性のある患者には特別に注意を払う必要がある。さらに、患者と家族には、特に治療初期には、不眠、激越、不安などの症状の悪化や自殺念慮や自殺行動の出現、悪化に注意するように伝えておくべきである。

#### モノアミン酸化酵素阻害薬 Monoamine Oxidase Inhibitors

比較的特異的な抗うつ効果を持つ最初の薬物は

MAO 阻害薬だった (Hollister, 1981)。イプロニアジド iproniazid はもともと結核治療のために開発されたが、結核患者の気分を上げる効果があることがわかった。続いて、イプロニアジドは MAO を阻害することが示され、フェネルジン phenelzine、イソカルボキサジド isocarboxazid、およびトラニルシプロミン tranylcypromine などの MAO 阻害薬の開発につながった。MAO-A と MAO-B の両方の不可逆的阻害薬として、これらの薬物は内在性モノアミン (例えば、5-HT, NE, および DA) と外在性モノアミン (例えば、チラミン) を代謝する体の能力に著しい効果をもたらす。外在性モノアミンの蓄積は重大な薬物食品相互作用をもたらす。最近では MAO-A および MAO-B の可逆性かつ選択的阻害薬が開発され (Livingston and Livingston, 1996)、これらは副作用が少なく食品や他の薬物との相互作用もより少ない。MAO-B 選択的阻害薬であるセレギリン selegiline はパーキンソン病の治療に使用される。モクロベミド moclobemide のような MAO-A 選択的阻害薬は有効な抗うつ薬であるが、米国では承認されていない。

#### 三環系抗うつ薬と選択的再取り込み阻害薬

TCA の最初の開発は、抗ヒスタミン薬、鎮静薬、鎮痛薬、および抗パーキンソン薬の可能性のある薬物として開発されてきた一連の構造類似体の精神薬理学的特性解析の結果によるものだった (Hollister, 1981)。化合物の一つ、イミプラミンはフェノチアジン様構造を持ち、動物モデルで行動の変化をもたらした。フェノチアジン系薬物と異なり、イミプラミンは統合失調症患者への効果は限定的だったが、うつ症状を改善した。イミプラミンと関連する TCA はその後の SSRI の開発までの間、うつ病の薬物治療の中心となった。

三級アミン側鎖を持つ TCA にはアミトリプチリン、ドキシセピン doxepin、およびイミプラミンがあり、ノルエピネフリン再取り込みとセロトニン再取り込みの両方を阻害する。一方、クロミプラミンも三級アミン側鎖を持つ TCA であるが、セロトニン再取り込み阻害に対していくらか選択的である。TCA の構造に対する化学的修飾により、初期の SSRI であるジメリジン zimelidine が開発されたが、効果はあったのだがその重篤な有害作

用のため市場に出ることはなかった。フルオキセチン fluoxetine とフルボキサミンは最初に広く使用された SSRI である。同時に、選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬が臨床的に開発された。米国ではうつ病治療に対して承認されていないが、ノルエピネフリン再取り込み阻害薬であるアトモキセチンは注意欠損/多動性障害 (ADHD) の治療に使用されている。その後の薬物開発の努力はセロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (SNRI) に向けられた。その結果、TCA で見られる複雑な受容体薬理作用がないベンラファキシン venlafaxine やデュロキセチンが開発された。

### 選択的セロトニン再取り込み阻害薬

フルオキセチン, パロキセチン, セルトラリン, シタロプラム citalopram, エスシタロプラム, およびフルボキサミンなどの多くの SSRI が 1984 ~ 1997 年の間に導入された。FDA はフルボキサミンについて強迫性障害と社交不安障害の治療に対して承認したが、うつ病に対しては承認していない。シタロプラムは月経前不快気分障害での使用の適応がある。すべての SSRI は TCA と比べて、安全な範囲で明らかな改善を示し、過量服薬に際してもより安全であり、臨床の現場において、適応の有無にかかわらず広範囲の精神科疾患、行動障害、および内科疾患に効果がある。

SSRI は大うつ病の治療に効果がある。一般的な研究では、6 ~ 8 週間の臨床試験の間にうつ症状の 50% 減少を示すのは、プラセボで治療された患者では約 1/3 なのに対して、SSRI で治療された患者では約 2/3 となっている。SSRI による治療は患者の約 35% で寛解をもたらす。その寛解とは、うつ症状の完全な消退の指標となるハミルトンうつ病評価尺度 7 点以下で定義されたものである。それに対して、プラセボによる治療は患者の 25% で寛解をもたらすにすぎない (Rush *et al.*, 2006)。

抗うつ薬としての使用に加えて、SSRI は全般性不安障害、パニック障害、社交不安障害、および強迫性障害の治療で有効性が示された抗不安薬でもある。セルトラリンとパロキセチンは外傷後ストレス障害 (PTSD) の治療でも承認されたが、

PTSD の治療は非常に困難なままである。SSRI は月経前不快気分症候群や閉経後の女性の自律神経症状を予防するのに使用される (SNRI のベンラファキシンはこの問題に対して最も広く研究された薬物であるが)。

**作用機序** SERT はセロトニンがシナプス前終末に再取り込みされるのを媒介する。神経による取り込みは主要な過程であり、それによって 5-HT を介した神経伝達は終結する (図 15-1)。SSRI による治療はまず再取り込みを遮断し、その結果セロトニン作動性神経伝達を促進し、引き延ばす。臨床的に使用される SSRI は NET の阻害に比べて SERT の阻害に比較的選択的、つまり 10 倍以上選択的である (表 15-2)。シナプスでの 5-HT の利用率が増加することにより、セロトニン作動性神経細胞の活性とセロトニン放出を調整する神経細胞体部、樹状突起、およびシナプス前終末の 5-HT 受容体のみならず、多くのシナプス後 5-HT 受容体サブタイプが刺激される。

SSRI による治療は、縫線核の細胞体上の 5-HT<sub>1A</sub> と 5-HT<sub>7</sub> 自己受容体 autoreceptor を刺激し、セロトニン作動性終末の 5-HT<sub>1D</sub> 自己受容体を刺激する。そしてこのことは、5-HT の合成と放出を薬物投与前のレベルまで減らす。SSRI による治療を繰り返すことで、これらの自己受容体機序の down-regulation と脱感作が徐々に起こる。さらに、シナプス後 5-HT<sub>2A</sub> 受容体の down-regulation は抗うつ薬の効果に直接寄与する、あるいはセロトニン作動性異型受容体 heteroreceptor を介してノルアドレナリン作動性神経細胞や他の神経細胞の機能に影響を及ぼすことで寄与するかもしれない。他のシナプス後 5-HT 受容体は 5-HT のシナプスでの濃度の上昇に反応し続け、SSRI の治療効果に寄与するようである。

SSRI の遅れて現れる効果もまた、最終的な治療反応を媒介する上で重要なかもしれない。これには、BDNF のような栄養因子の発現の増加のみならず、cyclic AMP signaling の持続性の増強、核内転写因子である CREB のリン酸化反応などがある。さらに、SSRI による治療は、海馬の歯状



表15-2 ヒトのノルエピネフリン輸送体 (NET), セロトニン輸送体 (SERT), およびドパミン輸送体 (DAT) に対する抗うつ薬の効力

薬物	NET	SERT	DAT	選択性
NE 選択的				NET 対 SERT
Oxaprotiline	5	4000	4350	800
Maprotiline	11.1	5900	1000	532
Viloxazine	156	17,000	100,000	109
Nomifensine	15.6	1000	55.6	64
Desipramine	0.8	17.5	3200	22
Protriptyline	1.4	19.6	2130	14
Atomoxetine	3.5	43	1270	12
Reboxetine	7.1	58.8	11,500	8.3
Nortriptyline	4.4	18.5	1140	4.2
Amoxapine	16.1	58.5	4350	3.6
Doxepin	29.4	66.7	12,200	2.3
5-HT 選択的				SERT 対 NET
S-Citalopram	7840	1.1	>10,000	7127
R, S-Citalopram	5100	1.4	28,000	3643
Sertraline	417	0.3	25	1390
Fluvoxamine	1300	2.2	9100	591
Paroxetine	40	0.1	500	400
Fluoxetine	244	0.8	3600	305
Clomipramine	37	0.3	2200	123
Venlafaxine	1060	9.1	9100	116
Nor <sub>1</sub> -citalopram	780	7.4	—	105
Nor <sub>2</sub> -citalopram	1500	24	—	63
Zimelidine	9100	152	12,000	60
Trazodone	8300	160	7140	52
Imipramine	37	1.4	8300	26
Norfluoxetine	410	25	1100	16
Amitriptyline	34.5	4.3	3200	8.0
Duloxetine	11.2	1.6	—	7.0
Dothiepin	45.5	8.3	5300	5.5
Norsertaline	420	76	440	5.5
Milnacipran	200	123	—	1.6
DA 選択的				DAT 対 NET
Bupropion	52,600	9100	526	1000

注：表に示された数値は細胞ラインで発現されたヒト NET, SERT, および DAT の機能を抑制するために実験的に決められた定数 ( $K_i$  値, nM) である。表に示された薬物は臨床で使用される抗うつ薬, 重要な代謝産物, および臨床では使用されない実験的薬物を含んでいる。選択性は  $K_i$  値の比と定義した (SERT/NET, NET/SERT, NET/DAT)。bupropion は NET と SERT と比べて DAT に対して選択性を持つ。

出典：Frazer (1997), Owens *et al.* (1997), および Leonard and Richelson (2000) より。

回や脳室下領域での前駆細胞からの神経新生を増加させる (Santarelli *et al.*, 2003). 動物モデルでは, SSRIの行動への効果のいくつかは神経新生の増加 (おそらくBDNFとその受容体であるTrkBの発現の増加を介して) に左右される. このことは, 抗うつ薬の効果におけるこの機序の役割を示唆している. 最近のエビデンスによると, ヒトの海馬には神経前駆細胞が存在することが示されており, この機序の臨床状況への関連性を示すこととなっている (Manganas *et al.*, 2007). さらに, SSRIにより繰り返し治療を行うと, SERTの発現が減り, その結果, 放出された5-HTのクリアランスが減りセロトニン作動性神経伝達が増強する. これらの輸送体発現の変化は動物モデルで観察される行動の変化と並行しており, SSRIの遅れて現れる効果における調整機序に何らかの役割を果たしていることが示唆されている (Zhao *et al.*, 2009). これらの持続性の行動変化はセロトニン作動性神経伝達の増大に左右され, 臨床で枯渇戦略 depletion strategy を用いることで示されてきたものとよく似ている (Delgado *et al.*, 1991).

#### セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害薬

多くの古くからあるTCAはSERTとNETの両方を遮断するが, 副作用の負荷が強い. 非三環系構造を持ち, 5-HTとNEの両方の再取り込みを阻害する四つの薬物がうつ病, 不安障害, 疼痛の治療に対して米国で承認されてきた. それは, ベンラファキシン venlafaxine, その脱メチル化代謝産物のデスベンラファキシン desvenlafaxine, デュロキセチン, およびミルナシプラン (米国では線維筋痛症の疼痛にのみ承認されている) である. 適応外使用としては, ストレス性尿失禁 (デュロキセチン), 自閉症, 過食症, ほてり, 疼痛症候群, 閉経前気分不快障害, 外傷後ストレス性障害 (ベンラファキシン) などがある.

これらの新しい薬物の開発の背後にある論理的根拠は, いくつかのTCAの効果と類似して, SERTとNETの両方を標的とすることが全体的な治療反応を改善するだろうということである. メタアナリシスはこの仮説をある程度支持する結果を出している (Entsuah *et al.*, 2001). 特に,

ベンラファキシンの寛解率は, 直接比較試験においてSSRIより少しよいようである. しかし, メタアナリシスに含まれる研究の多くはベンラファキシンの1日使用量が150 mgであり, その量ではノルアドレナリン作動性神経伝達に少ししか効果を持たない. デュロキセチンはうつ病と不安の治療で承認されているのに加えて, 線維筋痛症の治療と末梢ニューロパチーと関連した神経性疼痛の治療にも使用される.

**作用機序** SNRIはSERTとNETの両方を阻害する (表15-2). 薬物, 用量, それぞれの部位での効力に依存して, SNRIはセロトニン作動性神経伝達とノルアドレナリン作動性神経伝達を促進させる. SSRIの作用と同様, SERTの初期の阻害は5-HT<sub>1A</sub>と5-HT<sub>1D</sub>自己受容体の活性化を誘導する. この作用は, これらのセロトニン作動性自己受容体が脱感作されるまで, ネガティブフィードバック機序によりセロトニン作動性神経伝達を減らす. そして, シナプスで上昇したセロトニン濃度はシナプス後5-HT受容体と相互作用が可能となる.

#### セロトニン受容体拮抗薬

5-HT<sub>2</sub>受容体ファミリーのいくつかの拮抗薬は有効な抗うつ薬である. ただし, ほとんどのこのクラスの薬物は他の受容体クラスにも影響を及ぼす. このクラスには, 構造式の近い類似体の二つの組, トラゾドンとネファゾドン nefazodone, ミルタザピン (REMERON, その他) とミアンセリン (米国では未販売) がある.

トラゾドンの効果はSSRIと比べると幾分限定したものかもしれない. しかし, 低用量のトラゾドン (50~100 mg) は不眠治療に対して, 単剤あるいはSSRIやSNRIと一緒に用いられてきたうつ病治療で用いられる場合, トラゾドンは一般的には50 mgずつに分けて1日150 mgの用量で開始し, 3~4日ごとに増量する. 推奨される最大用量は外来患者で1日400 mg, 入院患者で1日600 mgである.

ミアンセリンとミルタザピンは非常に鎮静作用があり, 不眠が強いうつ病患者に対する治療の選択薬である. ミルタザピンの推奨される初期用量は1日15 mgで最大用量は1日45 mgである.

半減期が 16 ~ 30 時間なので推奨される用量の変更の期間は 2 週間以上である。

**作用機序** トラゾドンの最も効力のある作用は 5-HT<sub>2</sub> 受容体の遮断と  $\alpha_1$  アドレナリン受容体の遮断である。トラゾドンはまた SERT も阻害するが、5-HT<sub>2A</sub> 受容体の遮断作用と比べるとこの作用は非常に弱い。同様にネファゾドンの最も効力のある薬理学的作用も 5-HT<sub>2</sub> 受容体ファミリーの遮断である。

ミルタザピンとミアンセリンはいずれもヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体を強く遮断する。これらはまた  $\alpha_2$  アドレナリン受容体に対してもいくらか親和性を持ち、それらの治療効果と関連するといわれているが、この効力は疑問の余地が残る。ミルタザピンとミアンセリンの 5-HT<sub>2A</sub> 受容体、5-HT<sub>2C</sub> 受容体、および 5-HT<sub>3</sub> 受容体への親和性は高いが、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体への親和性と比べると低い。これらの薬物はいずれも、二重盲検、プラセボ比較試験で、SSRI 単剤よりこれらの薬物と SSRI を併用した方が抗うつ効果が増強することが示されてきた。ミルタザピンとミアンセリンの効果を説明する厳密なモノアミン受容体はわかっていない。しかし、臨床試験からのデータによると、オランザピン、アリピプラゾール、およびクエチアピンは SSRI や SNRI の治療効果を促進する。そして 5-HT<sub>2A</sub> 受容体を遮断する独特の効力はこれらの抗うつ薬と抗精神病薬で共有された最も強い効力であるという重要なヒントが示されている。

### ブプロピオン Bupropion

ブプロピオン (WELLBUTRIN, その他) は複数の機序を介して作用するためここで別に述べる。ブプロピオンは再取り込み阻害を介してノルアドレナリン作動性神経伝達とドパミン作動性神経伝達の両方を促進する (表 15-2)。さらに、その作用機序は NE と DA のシナプス前放出に関連するかもしれない (Foley *et al.*, 2006)。ブプロピオンはうつ病の治療、季節性うつ病の予防、および禁煙治療 (ZYBAN バンドにて) に適応がある。ブプロピオンは多くの抗うつ薬とは異なり睡眠脳波に影響を及ぼす。ブプロピオンは注意欠損/多動性障害 (ADHD) の症状を改善するようであり、神経性疼痛と体重減少に対して適応外使用されてき

た。臨床ではブプロピオンはより強力な抗うつ効果を得るために SSRI と併用して広く使用されている。しかし、この臨床実践を強く支持する臨床的データは非常に限られている。

**作用機序** ブプロピオンは NET を阻害するようである。また、DAT を阻害するがこの輸送体に対する効果は動物研究では特に強いわけではない。さらに、小胞体モノアミン輸送体 VMAT2 に対して効果を持つ (図 8-6 参照)。ヒドロキシブプロピオン hydroxybupropion 代謝産物はブプロピオンの治療効果に寄与するかもしれない。この代謝産物はブプロピオンとよく似た薬理作用を持つようであり、相当のレベルで存在する。

### 非定型抗精神病薬 Atypical Antipsychotics

非定型抗精神病薬は統合失調症、双極性うつ病、および精神病症状を伴う大うつ病で使用されるだけでなく、精神病症状を伴わない大うつ病でも適応外使用されるようになってきた (Jarema, 2007)。実際、SSRI や SNRI へのアリピプラゾール (ABILIFY) の追加とオランザピンと SSRI のフルオキセチン fluoxetine の合剤 (SYMBYAX) は FDA により治療抵抗性の大うつ病 (つまり、少なくとも異なる抗うつ薬 2 剤に対して十分反応しなかった後) に対して承認された。

アリピプラゾールの推奨される初期用量は 1 日 2 ~ 5 mg、最大用量は 1 日 15 mg で、1 週間に 5 mg までの増量とされている。オランザピンとフルオキセチンの合剤はオランザピン 6 mg か 12 mg、フルオキセチン 25 mg か 50 mg の定まった用量の組合せで使用できる。クエチアピン (SEROQUEL) は治療抵抗性うつ病に対してそのものが抗うつ作用を持ち、また追加療法でも不眠に対して適応外使用されるなど、有効だろう。クエチアピンは最近 FDA により大うつ病と全般性不安障害での追加適応が再調査されている。

**作用機序** 非定型抗精神病薬の作用機序および有害作用は第 16 章で詳細に述べられている。統合失調症患者はメタボリックシンドロームに対する素因があることから、統合失調症患者で見られ

る非定型抗精神病薬の副作用は厳密には大うつ病患者に当てはめることはできないだろう。これらの薬物の主要なリスクは体重増加とメタボリックシンドロームであり、これらはアリピプラゾールよりクエチアピンとオランザピンでより大きな問題となる。

### 三環系抗うつ薬 Tricyclic Antidepressants

TCAは重篤な副作用を引き起こす可能性があるため、一般的にはうつ病治療で第一選択薬として使用されることはなくなった。それでもやはり、これらの薬物はうつ病の治療に対する価値を確立してきた (Hollister, 1981)。TCAと第一世代抗精神病薬は精神病性うつ病の治療に相乗効果を持つ。三級アミンTCA (例えば、ドキシペリン doxepin, アミトリプチリン) は長年比較的低用量で不眠治療に使用されてきた。さらに、疼痛の伝達におけるNEと5-HTの役割から、これらの薬物は一般的にさまざまな疼痛の治療に使用される。

作用機序 SSRIとSNRIの開発のひらめきは、TCAの顕著な薬理学的作用がSERTとNETの拮抗作用であるという評価から生み出された (表15-2)。TCAの抗うつ作用は統合失調症患者の臨床試験で発見された。イミプラミンは精神病症状に対してはほとんど効果がなかったが、うつ症状に対して有用な効果があった (Hollister, 1981)。NETをいくらか選択的に阻害する (デシプラミン desipramine, ノルトリプチリン, プロトリプチリン protriptyline, アモキサピン), あるいはSERTとNETの両方を阻害する (イミプラミン, アミトリプチリン) のに加えて、これらの薬物は他の受容体 ( $H_1$ ,  $5-HT_2$ ,  $\alpha_1$  およびムスカリン性) も遮断する。クロミプラミンのSSRIを上回る作用を考えると、これらの付加的薬理学的作用の組合せがTCAの治療効果に寄与しているのかもしれない。TCAの一つであるアモキサピンはドパミン作動性受容体拮抗薬である。他のTCAと異なり、それを使用すると遅発性ジスキネジアのような錐体外路性副作用の出現のリスクをもたらし得ることがある。

### モノアミン酸化酵素阻害薬

MAO阻害薬はTCAと同等の効果を持っているが、その毒性と主要な薬物、食品との相互作用が原因でほとんど使用されていない (Hollister, 1981)。MAO阻害薬はうつ病の治療の承認を受けており、トラニルシプロミン tranylcypromine (PARNATE, その他), フェネルジン phenelzine (NARDIL), およびイソカルボキサジド isocarboxazid (NARPLAN) がある。セレギリン (EMSAM) は経皮パッチとして使用することが可能であり、うつ病治療に対して承認されている。経皮投与は食事関連高血圧反応のリスクを減らすことができるかもしれない (後述)。

作用機序 MAO阻害薬はMAO-AとMAO-Bの両方を非選択的かつ不可逆的に阻害する。MAO-AとMAO-Bはミトコンドリアにあり、5-HTとNEを含むモノアミンを代謝 (不活性化) する。セレギリンはMAO-Bをより低用量で阻害し、MAO-Aにはより高用量で効果を及ぼす。セレギリンはまたモノアミン酸化酵素の可逆的阻害薬であり、薬物や食品との重篤で有害な相互作用の可能性を減らすかもしれない。MAO-AとMAO-Bの両方が5-HTの代謝に関与しているが、MAO-Bのみがセロトニン作動性神経細胞で見られる (第13章)。

### 薬物動態 Pharmacokinetics

ほとんどの抗うつ薬は肝臓のCYPを介して代謝される (表15-3参照)。いくつかの抗うつ薬は次節で述べるように、CYP系による他の薬物のクリアランスを阻害する。この薬物相互作用の可能性は薬物選択を考慮する際に重要な因子となる。

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 すべてのSSRIは経口投与にて有効であり、1日1回投与にふさわしい排出半減期を持っている (Hiemke and Hartter, 2000)。フルオキセチン fluoxetine の場合、親薬物とデスマチル代謝産物のノルフルオキセチン norfluoxetine の複合作用により1週間に1回投与が可能となっている (PROZAC

表 15-3 抗うつ薬の体内動態

薬物	排出半減期 $t_{1/2}$ (時間) 親薬物 (活性代謝産物)	一般的な血中濃度 $C_p$ (ng/mL)	代謝に関与する主要な CYP
三環系抗うつ薬			
Amitriptyline	16 (30)	100 ~ 250	
Amoxapine	8 (30)	200 ~ 500	
Clomipramine	32 (70)	150 ~ 500	
Desipramine	30	125 ~ 300	
Doxepin	18 (30)	150 ~ 250	2D6, 2C19, 3A3/4,
Imipramine	12 (30)	175 ~ 300	1A2
Maprotiline	48	200 ~ 400	
Nortriptyline	31	60 ~ 150	
Protriptyline	80	100 ~ 250	
Trimipramine	16 (30)	100 ~ 300	
選択的セロトニン再取り込み阻害薬			
R, S-Citalopram	36	75 ~ 150	3A4, 2C19
S-Citalopram	30	40 ~ 80	3A4, 2C19
Fluoxetine	53 (240)	100 ~ 500	2D6, 2C9
Fluvoxamine	18	100 ~ 200	2D6, 1A2, 3A4, 2C9
Paroxetine	17	30 ~ 100	2D6
Sertraline	23 (66)	25 ~ 50	2D6
セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害薬			
Duloxetine	11	—	2D6
Venlafaxine	5 (11)	—	2D6, 3A4
その他の抗うつ薬			
Atomoxetine	5 ~ 20 (小児:3)	—	2D6, 3A3/4
Bupropion	11	75 ~ 100	2B6
Mirtazapine	16	—	2D6
Nefazodone	2 ~ 4	—	3A3/4
Reboxetine	12	—	—
Trazodone	6	800 ~ 1600	2D6

注：表に示された数値は臨床で使用される多くの抗うつ薬に対する排出半減期である。( )内の数値は活性代謝産物の半減期。fluoxetine (2D6), フルボキサミン (1A2, 2C8, 3A3/4), パロキセチン (2D6), および nefazodone (3A3/4) は CYP の強い阻害作用を有し, セルトラリン (2D6), citalopram (2C19), および venlafaxine は弱い阻害作用を有する。血中濃度は臨床上一般的な用量で見られる濃度である。情報は製造業者の総覧および付録 II から得たものであり, 読者は重要な詳細情報を閲覧すべきである。

WEEKLY)。CYP2D6 はほとんどの SSRI の代謝に関与し, SSRI はこのアイソザイムの少なくとも中等度の効力がある阻害薬である (表 15-3)。このことから, 閉経後の女性が乳癌の抗癌薬でエストロゲン拮抗薬であるタモキシフェンを内服している場合, 薬物相互作用の重大な可能性が生じる (第 62 章)。タモキシフェンの親分子は CYP2D6 により強い活性代謝産物に変化する。SSRI はこの

活性化を阻害し, タモキシフェンの治療活性を弱める可能性がある。ベンラファキシン venlafaxine とデスベンラファキシン desvenlafaxine は CYP2D6 の弱い阻害薬であり, これらの抗うつ薬はこの臨床状況では禁忌ではない。しかし, SSRI と CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, および CYP3A4 により代謝される薬物 (ワルファリン, TCA, パクリタキセル) の併用は注意が必要である。

セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害薬ベンラファキシン venlafaxine (EFFEXOR XR, その他)は、その即効型および徐放型(錠剤あるいはカプセル)の両方の製剤で、3日以内に血中薬物レベルが定常状態に達する。ベンラファキシンの排出半減期は5時間であり、その主要活性代謝産物のデスメチルベンザファキシン desmethyl の半減期は11時間である。デスメチルベンザファキシンは肝代謝と腎排泄により排出される。腎障害や肝障害がある患者ではベンラファキシンの用量は減らすことが推奨されている。デュロキセチンの半減期は12時間である。デュロキセチンは末期の腎疾患や肝機能障害がある患者では推奨されない。

**セロトニン受容体拮抗薬** ミルタザピンの排出半減期は16～30時間である。用量の変更は1～2週間以上かけることが推奨されている。ミルタザピンのクリアランスは、高齢者や中等度から重度の腎機能障害、肝機能障害患者では減弱する。ミルタザピンの薬物動態と有害作用は鏡像体に対して選択的な要素があるかもしれない(Brockmüller *et al.*, 2007)。トラゾドンは1日2回ないし3回投与により3日間で定常状態に達する。ネファゾドン nefazodone の半減期はわずか2～3時間であり、その主要代謝産物であるヒドロキシネファゾドン hydroxynefazodone の半減期は1.5～4時間である。

**ブプロピオン** ブプロピオンの最終段階での排出半減期は21時間である。ブプロピオンの排出は肝臓および腎臓の両方の経路に関連する。重度の肝硬変患者では最大用量は150 mg 隔日とすべきであり、腎機能障害患者でも用量の減量を考慮すべきである。

**三環系抗うつ薬** TCAとその活性代謝産物の半減期は8～80時間である。そのため、ほとんどのTCAで1日1回投与が可能である(Rudorfer and Potter, 1999)。血中濃度は治療開始から数日から数週間以内に定常状態に達する。TCAは主に肝臓のCYPによる代謝で排出される(表15-3参照)。血中濃度の測定は、中毒症状が見られ過度に高用量の薬物を服用している可能性がある患

者や、吸収不良やコンプライアンスの悪いことが疑われる患者を見つけるのに有用である。TCAの用量調整は一般的には血中濃度に基づくのではなく、患者の臨床反応に従って行われる。それでもやはり、血中濃度のモニタリングは治療反応と重要な関連を持つ。つまり、以下で述べるように治療域は比較的狭い。

約7%の患者では変異型CYP2D6アイソザイムによりTCAが緩徐に代謝される。同じTCAの用量を与えられても患者により血中濃度が30倍異なることになる。“代謝の遅い人たち slow metabolizers”で中毒を避けるためには、血中濃度を測定し用量を少なめに調整する必要がある。

**モノアミン酸化酵素阻害薬** MAO阻害薬はアセチル化により代謝されるが、最終代謝産物の特性は完全にはわかっていない。一般人口のかなりの部分(白人人口の50%とアジア人のさらに多くの割合)が“アセチル化の遅い人たち slow acetylators”であり、その人たちは高い血中濃度を示すだろう。うつ病の治療で使用される非選択的MAO阻害薬は不可逆的(時には“suicide”と呼ばれる)阻害薬である。親薬物が24時間以内に排出されてもMAO活性が回復するのに2週を要する(Livingston and Livingstone, 1996)。正常の酵素機能の回復は、新しいMAOのモノアミン作動性神経終末での合成と輸送にかかっている。この不可逆的酵素阻害にもかかわらず、MAO阻害薬は毎日の投与が必要である。

## 有害作用 Adverse Effects

**選択的セロトニン再取り込み阻害薬** TCAと異なり、SSRIは大きな心血管系の副作用は起こさない。SSRIは通常抗ムスカリン性の副作用(口渇、排尿障害、錯乱)がなく、ヒスタミン受容体や $\alpha$ アドレナリン受容体を遮断することもなく、鎮静作用がない(表15-4)。SSRIの好ましい副作用プロファイルからTCAと比べて患者のより良好なコンプライアンスにつながる。

しかし、SSRIは副作用がないわけではない。脳の5-HT<sub>2</sub>受容体の過度の刺激は不眠、不安の増大、易刺激性、性欲の減退、著明なうつ症状の悪化を

表 15-4 ムスカリン性, ヒスタミン H<sub>1</sub>, および  $\alpha_1$  アドレナリン受容体での選択的抗うつ薬の効力

薬物	受容体の型		
	ムスカリン性 コリン作動性	ヒスタミン H <sub>1</sub>	$\alpha_1$ アドレナリン作動性
Amytriptyline	18	1.1	27
Amoxapine	1000	25	50
Atomoxetine	≥1000	≥1000	≥1000
Bupropion	40,000	6700	4550
R, S-Citalopram	1800	380	1550
S-Citalopram	1240	1970	3870
Clomipramine	37	31.2	39
Desipramine	196	110	130
Doxepin	83.3	0.24	24
Duloxetine	3000	2300	8300
Fluoxetine	2000	6250	5900
Fluvoxamine	24,000	>100,000	7700
Imipramine	91	11.0	91
Maprotiline	560	2.0	91
Mirtazapine	670	0.1	500
Nefazodone	11,000	21	25.6
Nortriptyline	149	10	58.8
Paroxetine	108	22,000	>100,000
Protriptyline	25	25	130
Reboxetine	6700	312	11,900
Sertraline	625	24,000	370
Trazodone	>100,000	345	35.7
Trimipramine	59	0.3	23.8
Venlafaxine	>100,000	>100,000	>100,000

注：表に示された数値は、臨床で使用される抗うつ薬の一般的な副作用の原因となる受容体へ結合するための実験的に決定された効力の値（K<sub>i</sub> 値, nM）である。ムスカリン性コリン受容体（例えば、口渇、排尿障害、錯乱）、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体（鎮静）、および  $\alpha_1$  アドレナリン受容体（起立性低血圧、鎮静）。

出典：Leonard and Richelson (2000)。

もたらす可能性がある。脊髄の 5-HT<sub>2</sub> 受容体での過度の活性は勃起不全、無オルガズム症、および射精遅延などの性的副作用をもたらす。これらの副作用はパロキセチンでより顕著な可能性がある (Vaswani *et al.*, 2003)。中枢神経と末梢神経の 5-HT<sub>3</sub> 受容体の刺激は消化器系へ影響を及ぼす。それは通常、嘔気程度であるが、下痢や嘔吐もありうる。患者によっては、特に SSRI の初期の増量時に不安の増大を経験することがある。治療を継続することで、患者によっては知的能力や集中力の鈍麻を報告することもある。さらに、SSRI による治療が成功したにもかかわらず、残遺症状と

しての“感情の平板化 flat affect”とされる現象が起こることもある。多くのこれらの副作用はうつ症状と鑑別することは困難だろう。

一般的に、SSRI の血中濃度と治療の有効性の間に強い関連はない。多くの抗うつ薬研究が脳の SERT を飽和するような用量/血中濃度で行われてきたこと、そして用量あるいは血中濃度によらず有効性は一定であったということが観察されたことを考えると、この所見は驚くに値しない。このように、用量の調整は血中濃度の測定に基づくのではなく、臨床反応の評価と副作用の管理に基づいて行われる。

抗うつ薬の突然の中止は離脱症候群を引き起こすことがある。SSRIやSNRIでは、離脱症状としてめまい、頭痛、神経過敏、嘔気、および不眠が見られることがある。この離脱症候群は抗うつ薬の中でもパロキセチンとベンラファキシン venlafaxine で強く見られる。これは、パロキセチンとベンラファキシンの半減期が比較的短いこと、パロキセチンの場合は活性代謝産物を持たないことが原因である。他方、フルオキセチン fluoxetine の活性代謝産物のノルフルオキセチン norfluoxetine は半減期が長い(1~2週間)ので、フルオキセチンを中断したときに離脱症状を経験する患者は少ない。

他のSSRIと異なり、パロキセチンは先天性心奇形のリスクの増大と関連がある。疫学データによるとパロキセチンは妊娠第一期で投与された場合、先天性心奇形のリスクを増大させるようである。ベンラファキシン venlafaxine は末梢の合併症のリスクの増大と関連する。それゆえ、これらの薬物は妊娠中の女性には使用すべきでない。これらの薬物を妊娠可能な女性に使用するときには注意深く考慮すべきであり、これらの薬物を服用している間は、妊娠は避けるようにアドバイスすべきである。

セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 SNRIはTCAより安全性に優れている(表15-4)。SNRIは嘔気、便秘、不眠、頭痛、および性功能障害など、SSRIと似た副作用のプロファイルを持つ。ベンラファキシンの即効型剤型は、高用量では10~15%の患者で持続性の拡張期高血圧(毎週の診察で拡張期血圧が90 mmHg以上)を引き起こすことがある。このリスクは徐放型剤型を用いることで減らすことができる。ベンラファキシンのこの副作用は単にNETの阻害のみと関連しているわけではない。というのも、デュロキセチンはこの副作用を持たない。

セロトニン受容体拮抗薬 ミルタザピンの主な副作用は眠気、食欲増加、および体重増加であり、これらは臨床試験では10%以上の患者で見られた。ミルタザピンのまれな副作用に、無顆粒球症がある。市販前試験で2800人近くの患者のうち無顆粒球症が2人で見られた。それらの2人で

は骨髓機能はミルタザピンによる治療を中止したところ回復した。トラゾドンはまれな例ではあるが、持続勃起症と関連している。この副作用は緊急事態と考えられ、外科治療も必要な可能性がある。ネファゾドン nefazodone はまれな症例ではあるが肝不全との関連性があったためにヨーロッパと米国では自主的に市販されなくなった。米国ではネファゾドンのジェネリックがまだ使用可能である。

グプロピオン うつ病で推奨される用量(1日450 mg)より高用量では、てんかん発作のリスクが有意に増大する。徐放剤を使用することにより、投薬後に測定される最大濃度を減らし、てんかん発作のリスク増大に関連するような薬物濃度に達する可能性を最小限に減らすことができる。

三環系抗うつ薬 TCAはヒスタミンH<sub>1</sub>受容体に対する効力のある拮抗薬である。H<sub>1</sub>受容体拮抗作用はTCAの鎮静効果に寄与する(表15-4)。ムスカリン性アセチルコリン受容体の拮抗作用は副交感神経系を介したさまざまな副作用(霧視、口渇、頻脈、便秘、排尿困難)だけでなく、認知機能鈍麻にも寄与する。これらのアセチルコリン作動性作用は、妥当な期間をあけて治療用量まで増量する治療戦略により緩和することができ、ある程度耐えることができる。α<sub>1</sub>アドレナリン受容体の拮抗作用は起立性低血圧と鎮静に寄与する。体重増加はこのクラスの抗うつ薬の副作用の一つである。

TCAはまた心伝導に対してキニジン様の効果を持ち、これは過量服薬すると致命的となりうるし、冠動脈疾患を持つ患者ではTCAの使用が制限される。このことから、新しい患者にはTCAの処方1週間以内に留めるべきである。維持治療の間でも、患者にはどのような時期にも処方量は制限すべきである。他の抗うつ薬と同様、TCAもてんかん発作閾値を下げる。

モノアミン酸化酵素阻害薬 食物や薬物との相互作用による高血圧性クライゼ crisisが、MAO阻害薬使用に関連する致命的な毒性の一つである。チラミンを含む食物が寄与する因子である。腸壁



内の MAO-A と肝臓内の MAO-A と MAO-B は通常、食事の中のチラミンを分解する。しかし、MAO-A が阻害されると、熟成したチーズ、赤ワイン、塩漬け発酵キャベツ、ソラマメ、およびその他のさまざまなチラミン含有食物の摂取の結果、アドレナリン作動性神経終末と神経伝達物質小胞でチラミンが蓄積し、NE とエピネフリンの放出が引き起こされる。放出されたカテコールアミンは末梢のシナプス後受容体を刺激し、血圧を危険な域まで上昇させる。これらのエピソードは抗高血圧薬物治療により回復させることができる。たとえ患者が十分に慎重にしていたとしても、暴飲暴食や交感神経作動性化合物を含む処方薬や市販薬の使用がありうるわけで、その結果致命的な血圧上昇に至ることがある。トラニルシプロミン *tranylcypromine* とイソカルボキサジド *isocarboxazid* と比較すると、セレギリン経皮パッチはより忍容性があり安全である。MAO 阻害薬の長期使用に伴うもう一つの致命的な問題は肝毒性である。

MAO-A 阻害薬はうつ病治療に有用である。しかしセレギリン（経口薬）のような MAO-B 阻害薬は MAO-A と MAO-B の両方を遮断する用量で初めてうつ病治療に効果をもたらす。これらのデータが強調しているのは、多くの抗うつ薬にとって、5-HT と NE がシナプスでより有効に利用されることが媒介事象として重要であるということである。米国では使用できないが、MAO-A の可逆的阻害薬（モクロベミド *moclobemide* のような RIMA）が開発されてきた。これらの薬物は MAO-A に選択的なので、かなりの MAO-B の活性はそのままである。さらに、RIMA による MAO-A の阻害は可逆的かつ競合的なため、チラミンの濃度が上昇したとしても酵素の阻害は克服される。RIMA はチラミン誘発性高血圧性クリーゼのリスクを減らしつつ抗うつ効果をもたらす。

## 薬物相互作用 Drug Interactions

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SSRI を含むほとんどの抗うつ薬は、CYP 代謝経路に基づく薬物間相互作用を示す。パロキセチンと、より程度は低いがフルオキセチン *fluoxetine* は CYP2D6 を阻害する (Hiemke and Hartter, 2000)。

フルボキサミン以外の SSRI は少なくとも中等度に CYP2D6 を阻害する。この阻害作用の結果、これらの薬物の用量を増やすと CYP2D6 により代謝される薬物の血中濃度は不釣り合いに上昇することがありうる。フルボキサミンは直接 CYP1A2 と CYP2C19 を阻害する。フルオキセチンとフルボキサミンはまた CYP3A4 を阻害する。顕著な相互作用としては、TCA と SSRI を併用すると TCA の血中濃度が上昇する。

もう一つの重要な SSRI との薬物間相互作用は薬力学的機序を介して起こる。MAO 阻害薬はセロトニン代謝の阻害により SSRI の効果を促進する。これらの薬物の併用は脳の細胞外セロトニンの相乗的な増加をもたらすことがあり、その結果、セロトニン症候群の原因となる。セロトニン症候群の症状は、高熱、筋強剛、ミオクローヌス、振戦、自律神経症状、錯乱、易刺激性、および激越などからなり、昏睡や死に至ることもある。セロトニン症候群を引き起こしうる他の薬物には、*methylenedioxymethamphetamine* (エクスタシー) のような置換アンフェタミンがあり、これは直接神経終末からセロトニンを放出する。初期治療はすべてのセロトニン作動性薬物を中止すること、非選択的セロトニン拮抗薬を投与すること、および対症的治療である。

近年使用できる MAO 阻害薬は不可逆的に MAO に結合し、モノアミン作動性神経伝達物質の酵素代謝を遮断するため、SSRI は、MAO 阻害薬による治療中断後少なくとも 14 日間は開始すべきでない。この間に新しい MAO が合成される。フルオキセチン以外のすべての SSRI に対して、SSRI による治療終了後 MAO 阻害薬による治療を開始するに当たって少なくとも 14 日間は経過すべきである。活性代謝産物であるノルフルオキセチンの半減期は 1～2 週間であるため、フルオキセチンの中止と MAO 阻害薬の開始の間は少なくとも 5 週間は経過すべきである。

セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 MAO 阻害薬による治療終了からベンラファキシン *venlafaxine* による治療開始までの経過は 14 日間とされているが、ベンラファキシン中止から MAO 阻害薬開始までの期間は 7 日間で安全と考えられている。MAO 阻害薬中止の後デュロキセ

チンの開始までには、同様の期間が必要だが、デュロキセチンによる治療終了からMAO阻害薬治療開始までは5日間の待機期間のみでよい。このような必要な待機期間を観察しないとSSRIで述べたようなセロトニン症候群に至ることがある。

**セロトニン受容体拮抗薬**   トラゾドンの用量は、CYP3A4を阻害する薬物と併用する場合、低くする必要があるだろう。ミルタザピンはCYP2D6, CYP1A2, CYP3A4により代謝されるが、これらのアイソザイムのいずれも阻害しない。トラゾドンとネファゾドン nefazodone は5-HT取り込みの弱い阻害薬であり、セロトニン症候群の懸念からMAO阻害薬と併用すべきでない。しかし、これらの薬物がうつ病治療において使用される用量で脳のSERTを遮断するのかわかっていない。

**ブプロピオン**   ブプロピオンの主な代謝経路はCYP2D6である。CYP2D6による代謝のエビデンスは明らかではなく、この薬物はSSRIと併用されることが多いが、CYP2D6により代謝される薬物との相互作用の可能性は併用の安全性がはっきり確立するまでは心に留めておくべきである。

**三環系抗うつ薬**   SSRIのようなCYP2D6を阻害する薬物はTCAの血中濃度を上昇させるだろう。同様に作用する薬物にはフェノチアジン系抗精神病薬、1C型抗不整脈薬、抗ムスカリン作用薬、抗ヒスタミン作用薬、および $\alpha$ エピネフリン作動性拮抗薬などがある。TCAは交感神経様作用アミンの効果を高める可能性があるため、MAO阻害薬と併用したりMAO阻害薬の中止後14日間以内に使用したりすべきでない。

**モノアミン酸化酵素阻害薬**   多くの薬物ではその薬物間相互作用から、MAO阻害薬との同時使用が禁忌となっている。メペリジン meperidine や他の麻薬、アルコール、および麻酔薬はMAO阻害薬と併用すべきでない。メペリジンや他のオピオイドもMAO阻害薬と併用するとセロトニン症候群を引き起こす。先に述べたように、

SSRIとSNRIはMAO阻害薬を使用している患者ではセロトニン症候群を避けるために禁忌であり、逆も禁忌である。一般的に、TCAやブプロピオンのような抗うつ薬もMAO阻害薬を服用している患者では避けるべきである。

### 抗不安薬 Anxiolytic Drugs

さまざまなクラスの薬物が抗不安効果をもたらす。不安関連障害に対する初期治療はSSRI, SNRI, ベンゾジアゼピン, アジピロン buspirone, および $\beta$ アドレナリン作動性拮抗薬である (Atack, 2003)。歴史的に、TCA, 特にクロミプラミンおよびMAO阻害薬は不安関連障害のいくつかの治療に使用されてきた。しかし、それらはより毒性の低い薬物にとって代わられてきた。作用機序に関する特異な問題、有害作用、薬物動態、および薬物相互作用は先にあるいは第16章と第17章で述べた。

SSRIとSNRIのベンラファキシン venlafaxine (前述)は妥当な副作用プロファイルを持ち、忍容性が高い。それらの確認された抗うつ作用に加えて、長期治療では抗不安作用も有する。ベンゾジアゼピンは急性期治療と長期治療のいずれでも有効な抗不安作用を有する。ベンゾジアゼピンは認知や記憶へのネガティブな影響があるだけでなく、依存や乱用の可能性があるため、その使用には懸念がある。SSRIと同様、ブスピロン buspirone は長期治療により効果がある。その作用は少なくとも部分的にはセロトニン作動系を介しており、5HT<sub>1A</sub>受容体の部分的作動薬である。ブスピロンはまたドパミンD<sub>2</sub>受容体の拮抗作用を持つが、この効果と臨床作用の関連はわかっていない。 $\beta$ アドレナリン拮抗薬、特に高い脂溶性を持つ薬物(例えば、プロプラノロールとナドロール)は、時に演説の際の恐怖のような行動不安に対して用いられるが、低血圧といった副作用があるため限定的にしか使用されない。

抗ヒスタミンヒドロキシジンとさまざまな鎮静睡眠薬は抗不安薬として使用されてきたが、一般的にその副作用プロファイルから推奨されていない。ヒドロキシジンは短時間の鎮静作用を持ち、他のタイプの抗不安薬を使用できない患者(例えば、薬物乱用やアルコール乱用の既往がありベンゾジアゼピンは避けなければならない患者)で使

用されてきた。抱水クロラールは状況依存性不安に対して使用されてきたが、鎮静作用なしに抗不安作用をもたらす用量範囲が狭いため、推奨されない。

**抗不安薬の臨床考察** 不安に対する薬物治療の選択は、特定の不安関連障害および急性の抗不安作用の臨床的必要性により決定される (Millan, 2003)。一般的に使用される抗不安薬の中でベンゾジアゼピンとβアドレナリン拮抗薬のみが急性期に効果を持つが、βアドレナリン拮抗薬は一般的に状況依存性不安の治療に限定される。SSRI, SNRI, およびブスピロンは、抗不安効果を生み出し維持するためには、長期治療が求められる。早期に抗不安効果が必要な場合は、通常はベンゾジアゼピンが選択される。

アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼパム、ジアゼパム、ロラゼパム、およびオキサゼパム oxazepam は全般性不安障害、パニック障害、状況依存性不安の治療に効果がある。それらの抗不安作用に加えて、ベンゾジアゼピンは鎮静、催眠、麻酔、抗痙攣、および筋弛緩作用がある。ベンゾジアゼピンはまた認知機能と記憶を障害し、運動制御に悪影響を及ぼし、そしてアルコールなどの他の鎮静薬の効果を促進する。このクラスの薬物の抗不安効果は五量体ベンゾジアゼピン-GABA<sub>A</sub> 受容体複合体、特にα<sub>2</sub>, α<sub>3</sub>, およびα<sub>5</sub> サブユニットからなる GABA<sub>A</sub> 受容体とのアロステリック相互作用により媒介される (第 14, 17 章)。ベンゾジアゼピン系抗不安薬の主要な効果は GABA 神経伝達の抑制効果を促進することである。

不安治療でベンゾジアゼピンを使用することについての一つの懸念は、習慣性、依存、乱用の可能性である。ある種のパーソナリティ障害を持つ患者、薬物乱用歴やアルコール乱用歴がある患者は特に影響を受けやすい。しかし、ベンゾジアゼピンは持続性に不安がある患者、反復性に不安発作をもつ患者の短期治療、長期治療のいずれにも有効であるため、依存のリスクと治療の必要性とのバランスを考慮しなければならない。さらに、他の薬物治療なしにベンゾジアゼピンを中途半端に中止すると再発の率が高い結果となる。長期治療後のベンゾジアゼピンの中断は、特に短時間作

用型では不安やてんかん発作のリスクが増大する。このため、断薬は漸減法により行うことが重要である。

ベンゾジアゼピンは鎮静、軽度記憶障害、覚醒度の低下、および反応時間の遅延（これらは事故につながる可能性がある）などの多くの有害作用を引き起こす。記憶の問題は視覚空間記憶の障害を含むが、臨床的には喚語困難などさまざまな形式で出現する。時には、ベンゾジアゼピンで不安の増大のような逆説的反応が起こることがあり、パニック発作に至ることもありうる。その他の病的反応としては、易刺激性、攻撃性、脱抑制行動などがありうる。健忘反応（特定の期間の記憶欠如）もまた起こりうる。ベンゾジアゼピンは妊娠中の女性には使用されるべきでない。まれではあるが心顔貌障害の報告がある。さらに出産前に服用していたベンゾジアゼピンは新生児に鎮静、反応低下、遷延する離脱反応をもたらすかもしれない。高齢者では、ベンゾジアゼピンは転倒のリスクを増大させるため注意して使用しなければならない。これらの薬物は過量服薬の際は古典的鎮静睡眠薬より安全であり、通常は他の中枢神経系抑制薬と併用した場合のみ致命的となる。

ベンゾジアゼピンは少なくともある程度乱用の可能性があるが、その可能性は他の古典的鎮静睡眠薬よりかなり低い。これらの薬物が乱用される場合、一般的に複数の薬物乱用パターンとなる。実際、これらの薬物の乱用の第一の理由は、不安をコントロールしようとして失敗することであることがよくある。長期投与に伴い抗不安作用に対する耐性が生じる。その結果、患者の中には時間とともにベンゾジアゼピンの使用用量をエスカレートされるものもいる。理想的には、ベンゾジアゼピンは他の内服薬（例えば、SSRI）あるいはエビデンスに基づいた心理療法（例えば、不安障害に対する認知行動療法）との併用で短期間のみ使用すべきである。

SSRI と SNRI のベンラファキシン venlafaxine は、急性期に薬物の効果が望まれる場合を除けば、ほとんどのタイプの不安障害に対する薬物治療の第一選択薬である。フルボキサミンは強迫性障害にのみ承認されている。これらの薬物の抗不安作用は、抗うつ作用と同様に、長期治療の後に現れてくる。トラゾドン、ネファゾドン ne-

fazodone, およびミルタザピンのようなセロトニン作動性神経伝達に作用を持つ他の薬物もまた不安障害の治療に使用される。これらのクラスの薬物の薬理の詳細については、先に述べた。

SSRIとSNRIのいずれも、全般性不安障害、社交不安障害、強迫性障害、およびパニック障害のような特定の不安障害に有効である。これらの効果は、不安の生成に関連すると考えられている扁桃体や青斑核のような脳構造の活動を調整する5-HTの能力に関連するようだ。興味深いことに、SSRIとSNRIは短期的には不安を増大させることがあるが、時間とともに消退する。それゆえ、不安障害の患者には、最大限“少量から始めて、ゆっくり増やす”ことが示されている。しかし、不安障害の患者は、最終的にはうつ病治療に必要な用量と同じくらいの用量を必要とすることとなる。不安障害の患者は、ベンラファキシンやパロキセチンのような薬物には特に重篤な中断反応を起こしやすいため、漸減することが求められる。

ブスピロンは全般性不安障害の治療に使用される (Goodman, 2004)。SSRIのように、ブスピロンは効果を得るためには長期治療が必要である。また、SSRIと同様、ブスピロンはベンゾジアゼピンの持つ多くの他の薬理学的効果を欠く。つまり、抗痙攣作用、筋弛緩作用、鎮静作用がなく、精神運動機能を障害せず、依存となることもない。ブスピロンは全般性不安障害の治療に有効であるが、他の不安障害には効果がない。実際、パニック障害の患者はブスピロン治療を開始後急速に不安が増大すると述べるのがよくある。これは、ブスピロンが、パニック障害の病態生理の基盤となる一部位と考えられている青斑核での発火頻度を増大させることの結果かもしれない。

## 臨床概要

気分障害と不安障害は最も頻度の高い精神疾患であり、すべての領域の臨床医がしばしば遭遇する。うつ病はその病態としてスペクトラムを示し、さまざまな重症度があり、非常によく併存症が見られる。うつ状態は軽度で自己限定的なものから、きわめて重篤で自殺の可能性が高いもの、精神病性のもの、そして重度の機能障害を示すものまで

さまざまである。うつ病や不安の治療を受ける機会は増えているものの、治療の期間や投薬やアドヒアランスに関する問題は変わっていない。不幸なことに、うつ病や不安障害がある人は診断と適切な治療を受けるのがかなり遅れるという事態が続いている。現在よく使用されている薬物はSERTとNETを介して伝達物質の再取り込みを阻害する。

最近の抗うつ治療戦略、抗不安治療戦略は決して完璧ではない。多くの患者が薬物治療後に顕著な残遺症状を残す。幸運なことに、抗うつ薬、抗不安薬の開発は標準的な5-HTとNE再取り込み阻害薬を越えて広がっている。新しい抗うつ薬には、トリプル(5-HT, NE, DA)再取り込み阻害薬、セロトニン再取り込み阻害とセロトニン受容体の調整を複合した薬物、中枢神経系ペプチドの拮抗薬(例えば、コルチコトロピン放出ホルモン-1受容体とニューロキニン-1)、cyclic nucleotide signalingの調整薬、 $\sigma_1$ と $\sigma_2$ 受容体リガンド、メラトニン受容体(特に、5-HT受容体拮抗薬とメラトニン受容体作動薬の複合)、そしてグルタミン酸受容体拮抗薬などがある (Zarate, Jr. et al., 2006)。

NMDA, AMPA, および代謝型グルタミン酸受容体を標的とする薬物は非常に有望である。特異的セロトニン受容体作動薬、部分的作動薬、拮抗薬、あるいはGABA<sub>A</sub>受容体作動薬は不安に対して将来有効とわかるかもしれない。endocannabinoid signaling systemの調整も抗うつ作用および抗不安作用の両方について見込みがあるだろう。最後に、S-アデノシルメチオニン、l-メチル葉酸、N-アセチルシステイン、および $\omega$ -3脂肪酸などの自然産物がうつ病や不安に有効である可能性を示すエビデンスが増えてきている。

(西田拓司, 笠井清登)

## 文献

- Andrews JM, Nemeroff CB. Contemporary management of depression. *Am J Med*, 1994, 97:24S-32S.
- Atack JR. Anxiolytic compounds acting at the GABA(A) receptor benzodiazepine binding site. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2003, 2:213-232.
- Benmansour S, Cecchi M, Morilak DA, et al. Effects of chronic antidepressant treatments on serotonin transporter function, density, and mRNA level. *J Neurosci*, 1999, 19:10494-10501.
- Brockmüller J, Meineke I, Kirchheiner J. Pharmacokinetics of