

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 ₁ -citalopram	780	7.4	—	105
Nor ₂ -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_{1A} と 5-HT_{1D} 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-HT₂ 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-HT₂ 受容体の遮断と α_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_{2A} 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-HT₂ 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 H₁ 受容体を強く遮断する。これらはまた α_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_{2A} 受容体、5-HT_{2C} 受容体、および 5-HT₃ 受容体への親和性は高いが、ヒスタミン H₁ 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_{2A} 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 , $5-HT_2$, α_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すことがある。

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、親薬物とデスメ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)	代謝に關与する主要な 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			
<i>R, S</i> -Citalopram	36	75 ~ 150	3A4, 2C19
<i>S</i> -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読すべきである。

WEEKLY)。CYP2D6 はほとんどの SSRI の代謝に關与し, 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マチルベンザファキシン desmethyl の半減期は11時間である。デスマ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が関連する。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 α 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-HT₂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 H₁, および α_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 ₁	α_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_i 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 H₁ 受容体 (鎮静)、および α_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-HT₂ 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-HT₃ 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

は骨髄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。

ブプロピオン 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H₁受容体に対する効力のある拮抗薬である。H₁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。α₁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。たとえば患者が十分に慎重にしていたとしても、暴饮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結から 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 α 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 β 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_{1A} 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 D₂ 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。 β 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_A 受容体複合体、特に α_2 , α_3 , および α_5 サブユニットからなる GABA_A 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ある。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、精神病性のもので、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、 σ_1 と σ_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_A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 ω -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

- mirtazapine: Enantioselective effects of the CYP2D6 ultra rapid metabolizer genotype and correlation with adverse effects. *Clin Pharmacol Therap*, **2007**, *81*:699–707.
- Cannon TD, Keller MC. Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annu Rev Clin Psychol*, **2006**, *2*:267–290.
- Chen YW, Dilsaver SC. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biol Psychiatry*, **1996**, *39*:896–899.
- Cryan JF, Holmes A. The ascent of mouse: Advances in modeling human depression and anxiety. *Nature Rev*, **2005**, *4*:775–790.
- Danish University Antidepressant Group (DUAG). Clomipramine dose-effect study in patients with depression: clinical end points and pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*, **1999**, *66*:152–165.
- Delgado PL, Price LH, Miller HL, *et al*. Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: Relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull*, **1991**, *27*: 321–330.
- DeRubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD. Cognitive therapy versus medication for depression: Treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci*, **2008**, *9*:788–796.
- Entsuah AR, Huang H, Thase ME. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *J Clin Psychiatry*, **2001**, *62*:869–877.
- Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: Pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother*, **2006**, *6*: 1249–1265.
- Frazer A. Pharmacology of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*, **1997**, *17*(Suppl 1):2S–18S.
- Gibbons RD, Brown CH, Hur K, *et al*. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, **2007**, *164*:1356–1363.
- Goldberg JF, Truman CJ. Antidepressant-induced mania: An overview of current controversies. *Bipolar Disord*, **2003**, *5*:407–420.
- Goodman WK. Selecting pharmacotherapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, **2004**, *65*(Suppl 13):8–13.
- Hiemke C, Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther*, **2000**, *85*:11–28.
- Hollister LE. Current antidepressant drugs: Their clinical use. *Drugs*, **1981**, *22*:129–152.
- Jarema M. Atypical antipsychotics in the treatment of mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*, **2007**, *20*:23–29.
- Katz MM, Tekell JL, Bowden CL, *et al*. Onset and early behavioral effects of pharmacologically different antidepressants and placebo in depression. *Neuropsychopharmacology*, **2004**, *29*:566–579.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, *et al*. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, **1994**, *51*:8–19.
- Leonard BE, Richelson E. Synaptic effects of antidepressants. In, *Schizophrenia and Mood Disorders: The New Drug Therapies in Clinical Practice*. (Buckley PF, Waddington JL, eds.) Butterworth-Heinemann, Boston, **2000**, pp. 67–84.
- Livingston MG, Livingston HM. Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions. *Drug Saf*, **1996**, *14*:219–227.
- Manganas LN, Zhang X, Li Y, *et al*. Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science*, **2007**, *318*:980–985.
- Mann JJ, Emslie G, Baldessarini RJ, *et al*. ACNP Task Force report on SSRIs and suicidal behavior in youth. *Neuropsychopharmacology*, **2006**, *31*:473–492.
- Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol*, **2003**, *70*:83–244.
- Millan MJ. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol Ther*, **2006**, *110*:135–370.
- Miller HL, Delgado PL, Salomon RM, *et al*. Effects of alpha-methyl-para-tyrosine (AMPT) in drug-free depressed patients. *Neuropsychopharmacology*, **1996**, *14*:151–157.
- Miller EJ, Saint Marie LR, Breier MR, Swerdlow NR. Pathways from the ventral hippocampus and caudal amygdala to forebrain regions that regulate sensorimotor gating in the rat. *Neuroscience*, **2010**, *165*:601–611.
- O'Donnell JM, Zhang HT. Antidepressant effects of inhibitors of cAMP phosphodiesterase (PDE4). *Trends Pharmacol Sci*, **2004**, *25*:158–163.
- Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ, Nemeroff CB. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J Pharmacol Exp Ther*, **1997**, *283*:1305–1322.
- Rakofsky JJ, Holtzheimer PE, Nemeroff CB. Emerging targets for antidepressant therapies. *Curr Opin Chem Biol*, **2009**, *13*:291–302.
- Rudorfer MV, Potter WZ. Metabolism of tricyclic antidepressants. *Cell Mol Neurobiol*, **1999**, *19*:373–409.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, *et al*. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am J Psychiatry*, **2006**, *163*:1905–1917.
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, *et al*. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, **2003**, *301*:805–809.
- Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol*, **2007**, *18*:391–418.
- Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: Meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*, **2008**, *64*: 527–532.
- Shelton RC. Cellular mechanisms in the vulnerability to depression and response to antidepressants. *Psychiatr Clin North Am*, **2000**, *23*:713–729.
- Shelton RC. Augmentation strategies to increase antidepressant efficacy. *J Clin Psychiatry*, **2007**, *68*(Suppl 10):18–22.
- Shelton RC, Lester N. SSRIs and newer antidepressants, In, *APA Textbook of Mood Disorders*. APA Press, Washington, D.C., **2006**.
- Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry*, **2006**, *163*:41–47.
- Suominen KH, Isometsa ET, Henriksson MM, *et al*. Inadequate treatment for major depression both before and after attempted suicide. *Am J Psychiatry*, **1998**, *155*:1778–1780.
- Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: A comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **2003**, *27*:85–102.
- Witkin JM, Marek GJ, Johnson BG, Schoepp DD. Metabotropic glutamate receptors in the control of mood disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, **2007**, *6*:87–100.
- Zarate CA Jr., Singh JB, Carlson PJ, *et al*. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*, **2006**, *63*:856–864.
- Zhao Z, Baros AM, Zhang HT, *et al*. Norepinephrine transporter regulation mediates the long-term behavioral effects of the antidepressant desipramine. *Neuropsychopharmacology*, **2008**, *33*:3190–3200.
- Zhao Z, Zhang HT, Bootzin E, *et al*. Association of changes in norepinephrine and serotonin transporter expression with the long-term behavioral effects of antidepressant drugs. *Neuropsychopharmacology*, **2009**, *34*:1467–1481.

③ 脳炎によるてんかん重積

ポイント

1. 急性脳炎・脳症は、①ウイルス直接侵襲（一次性）脳炎、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能、の5つに分類される。
2. 脳炎によるてんかん重積では、抗てんかん薬による治療を開始すると同時にウイルス検索を行い、抗ウイルス治療が可能かどうかを検討する。
3. *N*-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）型グルタミン酸受容体（GluR）抗体、電位依存性 K^+ チャネル（VGKC）抗体、*N*末端 α エノラーゼ（NAE）抗体などが関与する自己免疫介在性の二次性脳炎では、免疫調節治療も検討する。
4. 傍腫瘍性脳炎では、腫瘍治療が可能か検討する。

1 急性脳炎の概説

脳炎は種々の病原体による脳組織の炎症に起因する疾患群の総称であり、中枢神経系から病原体が分離される症例と、髄液中のウイルスポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査あるいは剖検脳組織解析でウイルスの中枢神経系直接浸透が否定される症例（二次性脳炎）がある。急性脳炎は、①ウイルス直接侵襲（一次性）脳炎、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能、の5つに分類される。イギリスでの前方視的疫学調査によると、脳炎の原因は、単純ヘルペス脳炎（19%）>acute disseminated encephalomyelitis（ADEM）（11%）>*N*-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）型グルタミン酸受容体（GluR）抗体による脳炎（4%）>水痘帯状疱疹ウイルス脳炎（4%）>電位依存性 K^+ チャネル（VGKC）複合体抗体による脳炎（3%）の順で、自己抗体の関係する脳炎ではNMDA型 GluR抗体によるものが多いとされる¹⁾。

2 ウイルス性脳炎によるてんかん重積の治療

有熱のけいれん性てんかん重積の原因としては、熱性けいれん遷延、細菌性髄膜炎、ウイルス性脳炎、代謝障害、外傷、薬剤性の順に多いとされている²⁾。

臨床経過、現症、髄液検査、脳波、MRI などからウイルス性脳炎によるてんかん重積と診断された場合には、抗てんかん薬による発作抑制を開始すると同時に、ウイルス検索（抗原検査、髄液 PCR 検査、ウイルス抗体検査など）を行う（図1）。

単純ヘルペスウイルスやインフルエンザウイルスなどの、特異的な抗ウイルス治療薬のある疾患が臨床的に否定できない場合は、抗ウイルス治療を開始する。サイトカインが病態の中核とされるインフルエンザ脳症では、免疫調節治療も併用される。

内服抗てんかん薬治療では治療抵抗性を示すことが多く、薬疹が起りやすいので注意を要する³⁾。

3 二次性脳炎の臨床特徴と免疫調節治療

自己免疫介在性脳炎の特徴を表1⁴⁾に示す。免疫反応によって脳炎症状が起こる二次性脳炎（脳症）のうち、抗NMDA型 GluR抗体脳炎などの細胞表面抗原に対する自己抗体の関与する脳炎では、一次性脳炎に比べて、予後が比較的よいとされる⁵⁾。NMDA型 GluR抗体などの自己抗体が関与する自己免疫介在性脳炎では、ステロイドパルス治療、デキサメタゾン治療などの免疫調節治療も開始する。

腫瘍が存在し傍腫瘍性脳炎と診断された場合には、腫瘍に対する治療や免疫調節治療も検討する。

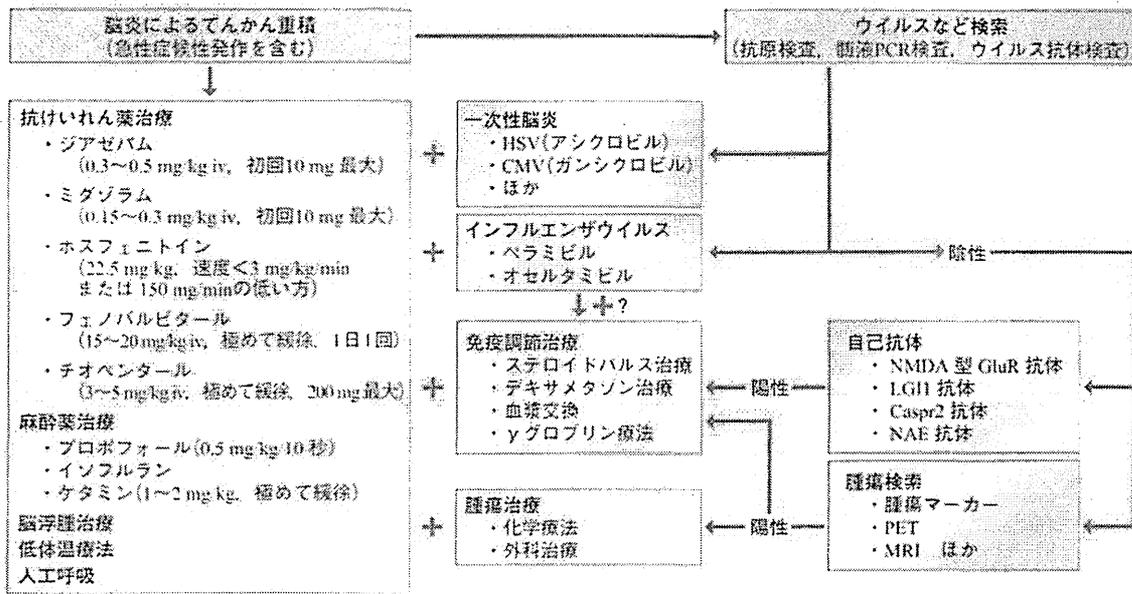


図1 脳炎によるてんかん重積（急性症候性発作を含む）の治療
 PCR：ポリメラーゼ連鎖反応、HSV：単純ヘルペスウイルス、CMV：サイトメガロウイルス、NMDA：N-メチル-D-アスパラギン酸、GluR：グルタミン酸受容体、LGI1：leucine-rich glioma-inactivated-1、Caspr2：contactin-associated protein 2、NAE：N末端αエノラーゼ

表1 神経細胞表面抗原に対する抗体による脳炎の特徴

	NMDA型 GluR 抗体	LGI1 抗体	Caspr2 抗体	GABA _B R 抗体	AMPA 抗体	GAD 抗体	GlyR 抗体	NAE 抗体
好発年齢 (歳)	6~39 (Mean 26.5)	30~80 (Median 60)	46~77 (Median 60)	24~75 (Median 62)	38~87 (Median 60)	若い成人女性		28~85 (Mean 58)
性別	小児：男児>女児 成人：男性<女性	男性 65%	男性 85%	男性=女性	女性 90%	女性		女性 81%
臨床症状	雷動異常、記憶障害 等	亜急性、急性の記憶障害、 てんかん発作	Morvan 症候 群	記憶障害、 てんかん発作	記憶障害	てんかん、軽 度認知障害	筋強剛、ミオ クローヌス、 驚愕反応	急性脳症> 精神病型> 小脳失調型
検査	MRI 病変 50%	MRI 病変 84%、 低Na血症 67%	MRI 病変 40%	MRI 病変 66%	MRI 病変 90%	抗 GAD 抗体 >1,000 U/mL		TPO 抗体 100%、 MRI 正常
腫瘍合併	卵巣奇形腫	まれ	胸腺腫など	肺小細胞がん 60%	肺がんなど 70%	まれ	報告なし	
抗体	IgG1 主体	IgG4>IgG1	IgG4>IgG1	IgG1 主体	?	IgG1 主体	IgG1 主体	
予後	比較的良好、再発 あり	单相性	腫瘍による	不良	再発	慢性経過	免疫治療有効 例	ステロイド有 効

NMDA：N-メチル-D-アスパラギン酸、GluR：グルタミン酸受容体、LGI1：leucine-rich glioma-inactivated 1、Caspr2：contactin-associated protein 2、GABA_BR：γ-aminobutyric acid type B receptor、AMPA：α-amino-β-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor、GAD：glutamic acid decarboxylase、GlyR：glycine receptor、NAE：N末端αエノラーゼ
 (Lancaster E. et al. : Neurology 2011 ; 77 : 179-189 / Vincent A. et al. : Lancet Neurol 2011 ; 10 : 759-772 / 米田誠 : Bio Clinica 2009 ; 24 : 1199-1205 より改稿)

卵巣奇形腫合併脳炎では早期の奇形腫摘出術が重積の脱却につながった症例⁸⁾がある。

文献

1) Granerod J, et al. : Epidemiol Infect 2010 ; 138 : 783-800
 2) Chin RF, et al. : Lancet 2006 ; 368 : 222-229

3) Mogami Y, et al. : Brain Dev 2012 ; 34 : 496-503
 4) Lancaster E, et al. : Neurology 2011 ; 77 : 179-189
 5) Vincent A, et al. : Lancet Neurol 2011 ; 10 : 759-772
 6) 米田誠 : Bio Clinica 2009 ; 24 : 1199-1205
 7) 高橋幸利 : 臨神経 2012 ; 52 : 836-839
 8) 内野彰子, 他 : Neuroinfection 2009 ; 14 : 157



Case report

Focal encephalopathy with recurrent episodes of epileptic status and cluster mimicking hemiconvulsion–hemiplegia–epilepsy syndrome

Rie Miyata^a, Naoyuki Tanuma^b, Masaharu Hayashi^{b,*}, Yukitoshi Takahashi^c

^a Department of Pediatrics, Tokyo-Kita Social Insurance Hospital, Tokyo, Japan

^b Department of Brain Development and Neural Regeneration, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan

^c Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan

Received 4 April 2011; received in revised form 31 May 2011; accepted 23 June 2011

Abstract

Hemiconvulsion–hemiplegia–epilepsy syndrome is characterized by unilateral convulsions during fever, transient hemiplegia, and subsequent partial epilepsy with atrophy in the cerebrum. A 9-year-old boy with a history of West syndrome and hypoglycemic attacks had three episodes of epileptic status and clusters mimicking HHE syndrome over a 2-year period. Magnetic resonance imaging revealed the involvement of the right and left cerebrums. Because no abnormalities were detected in an endocrine examination, screening tests for metabolic errors, or magnetic resonance spectroscopy, a diagnosis of metabolic errors was not supported. Immunohistochemistry using the patient's sera showed binding of the serum immunoglobulin with neurons in the temporal and occipital cerebral cortices, indicating the possible involvement of autoimmune mechanisms in this case. Focal encephalopathy should be considered in children showing convulsions, psychiatric disorders, and/or involuntary movements for several months in a row. In such cases, immunohistochemistry using the patient's sera may be useful for the investigation of the pathogenesis of the illness.

© 2011 The Japanese Society of Child Neurology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Status epilepticus; Cluster; Hemiconvulsion–hemiplegia–epilepsy syndrome; Immunohistochemistry

1. Introduction

Autoimmune encephalitis includes various entities, such as Rasmussen encephalitis [1], non-herpetic acute limbic encephalitis [2], and anti-*N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibody encephalitis [3]. Some authors have proposed a syndrome called subacute encephalopathy, which is characterized by delayed worsening, mild cortical atrophy, and poor neurologic outcome [4]. Hemiconvulsion–hemiplegia–epilepsy (HHE) syndrome is characterized by unilateral

convulsions during fever, transient hemiplegia, and subsequent partial epilepsy with atrophy in the involved hemisphere [5]. Herein, we present the case of a boy who had 3 episodes mimicking HHE syndrome over a 2-year period. Immunohistochemistry using the patient's sera showed binding of the serum immunoglobulin with the neurons in the involved cerebral cortex.

2. Case report

A 9-year-old boy was the first child born to nonconsanguineous healthy parents. There was no family history of congenital metabolic errors or neuromuscular diseases. He was born by a prolonged delivery 38 weeks after an uneventful pregnancy. He had no perinatal distress, and

* Corresponding author. Tel.: +81 3 6834 2334; fax: +81 3 5316 3150.

E-mail address: hayashi-ms@igakuken.or.jp (M. Hayashi).

his birth weight was 3146 g. At the age of 3 months, he was diagnosed with West syndrome, and adrenocorticotropin (ACTH) therapy was administered. He developed severe developmental delay and intractable epilepsy and had undergone a corpus callosotomy at the age of 2 years. Treatment with sodium valproate and zonisamide decreased the frequency of his epileptic seizures. At the age of 4, he had repetitive hypoglycemic attacks. However, no abnormalities were detected in endocrine tests, blood amino acid analyses, or on urine organic acid profiles. The hypoglycemic attacks stopped when the patient was started on a supplementary diet.

At the age of 6, he had a status of clonic convulsions of the left hand 10 days after a varicella infection. Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed high-

intensity signals on T2-weighted images in the subcortical white matter in the right parietal and temporal cortices (Fig. 1A and B). On electroencephalogram (EEG), spikes were scattered in the right frontal and central area. A cerebrospinal fluid (CSF) examination did not indicate an increase in cells or cytokine levels, and a polymerase chain reaction (PCR) analysis failed to detect genomes of varicella zoster virus. However, the levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and total tau protein, which are the markers of oxidative DNA stress and axonal damage, respectively, were elevated (Table 1). Treatment with gabapentin gradually relieved the convulsions, although an MRI scan showed exacerbation of the brain atrophy in the right cerebrum. At 1 year and 3 months after the first status episode, he developed clusters of tonic and clonic convulsions in the left face and arm that were accompanied with left paresis. The right parietal white matter appeared as high-intensity areas in T2-weighted MRI images. There was no change in the levels of CSF markers. The convulsions were finally ameliorated with lamotrigine. After 3 months, he developed a cluster of tonic seizures in the right face in addition to paresis in the right arm, indicating the occurrence of a third episode. On MRI, white matter of the left temporal and occipital lobe showed high-intensity areas in T2-weighted images (Fig. 1C and D), in addition to edema in diffusion-weighted images (Fig. 1E and F). On EEG, slow waves were increased in the left frontal area. The levels of total tau protein and interleukin (IL)-6 were increased in the CSF (Table 1). The seizure in the face was controlled gradually by increasing the dose of lamotrigine, although an MRI scan showed brain atrophy in the left cerebrum.

There have been no further occurrences of epileptic status or clusters for 1 year after the third episode, and paresis has tended to improve. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) did not reveal a lactate peak, and the concentrations of lactic and pyruvic acids were normal in the blood and CSF. Tests with an antibody against glutamate receptor $\delta 2$, but not $\epsilon 2$, were weakly positive in the CSF and moderately positive in the serum obtained after the second episode, whereas the test against glutamic acid decarboxylase was negative. In order to visualize the binding of the antineuronal auto-antibody with the brain tissue, we performed immunohistochemistry using the patient's sera on 6- μm serial sections, including sections from the temporal and occipital cortices, basal ganglia, and cerebellar cortex from a 9-year-old control with no pathological changes in the brain and who was dying of acute leukemia. The sections were incubated with diluted sera obtained at the second episode and at the convalescent period 2 months after the third episode. Antibody binding was detected by adding rabbit polyclonal antibodies against human immunoglobulins (IgG, IgA, and IgM) (Dako, Glostrup, Denmark). The pyramidal neurons showed strong immunoreactivity, which was discriminated from

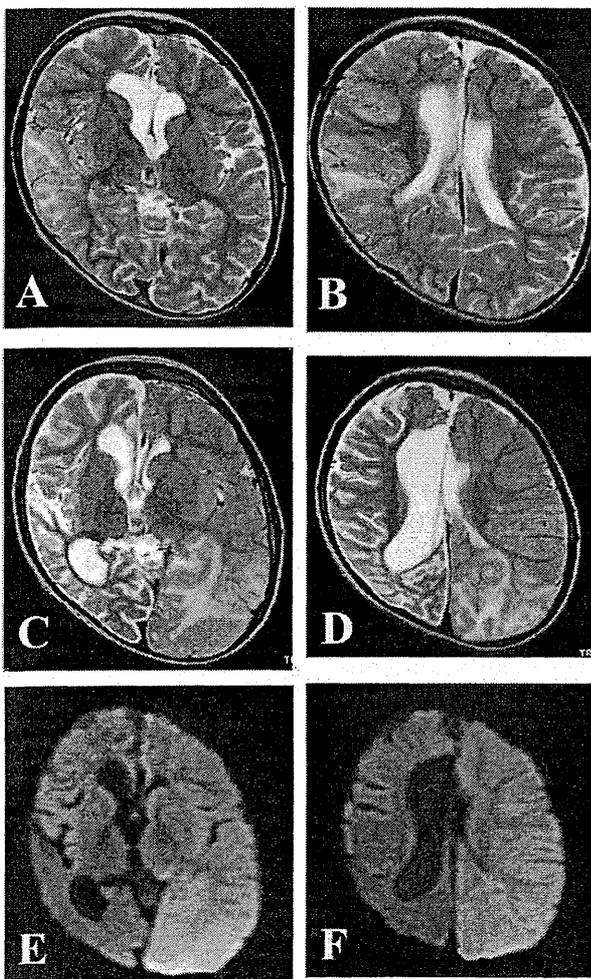


Fig. 1. Magnetic resonance imaging (MRI) changes. At the time of the first epileptic episode (A, B), high-intensity signals of T2-weighted images on brain MRI were seen in the subcortical white matter in the right parietal and temporal cortices. At the time of the third episode, the white matter of the left temporal and occipital lobes showed high intensity in T2-weighted images (C, D) and edema in diffusion-weighted images (E, F), in addition to the right cerebral atrophy.

Table 1
Summary of markers in the cerebrospinal fluid.

Episode	Protein (mg/dl)	8-Hydroxy-2' deoxy-guanosine (ng/ml)	Hexanoyl lysine-adduct (nmol/L)	Total tau protein (pg/ml)	Neuron specific enolase (ng/ml)
1st	27	0.114▲	5.781	6140.473▲	12
2nd	19.1	<0.06	<2.6	413.295	7.1
3rd	25.1	<0.06	<2.6	1381.575▲	n/A
Cutoff	45	0.06	6	500	18

Episode	IL-4 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
1 st	<0.01	2.05	28.54	0.3	<0.06
2 nd	<0.01	7.15	28.92	<0.11	<0.06
3 rd	<0.01	12.62▲	23.2	0.31	<0.06
Cutoff	0.12	10.9	118.47	0.97	0.06

▲ and n/A denote an increase over the cutoff index and no assessment, respectively.

the weak immunoreactivity in the neuropil, in the temporal and occipital cortices (Fig. 2), but no immunoreactivity was seen in the hippocampus, basal ganglia, or cerebellar cortex with the serum obtained at the second episode. This reactivity was not seen using the serum obtained after convalescence.

3. Discussion

The cause of the brain disorder has not been identified in this case. The history of West syndrome and intractable hypoglycemic attacks suggest the possibility of congenital metabolic errors, and the repetition of MRI changes in the white matter mimics mitochondrial encephalopathy, myopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). However, the lack of abnormal data in the endocrine and metabolic tests using blood, urine, and CSF, and the absence of a lactate peak on MRS did not support the diagnosis of metabolic errors or MELAS. This patient had three episodes of status and clusters of partial seizures, paresis was found in two episodes, and MRI showed focal abnormalities with subsequent brain atrophy in the involved hemisphere. These findings were partly similar to those of the HHE

syndrome [5]. However, the repetition of epileptic episodes is not observed in HHE syndrome. Although the IL-6 levels in the CSF are increased in epileptic status, the abnormalities of markers of DNA oxidative stress and axonal damage at the first episode (Table 1) indicated the possibility of encephalopathy [6]. Anticonvulsants, such as gabapentin and lamotrigine, seemed to be effective, although the improvement may reflect the natural course of disease. In addition, the corpus callosotomy at the age of 2 years is likely to lead to the repetition of hemiconvulsions.

In addition to Rasmussen encephalitis [1] and anti-NMDA receptor antibody encephalitis [3], focal encephalitis has been reported in Japan, and convulsions, psychiatric disorders, and/or involuntary movements persist for months in this disease. MRI, single photon emission computed tomography, or positron emission tomography (PET) occasionally revealed focal lesions in the CNS. A high dose of methylprednisolone and/or immunoglobulin ameliorated the symptoms in patients, and the involvement of autoimmune mechanisms was speculated. However, established antineuronal autoantibodies have not been detected in these cases. Immunohistochemistry using patient sera and brain sections verified the selective

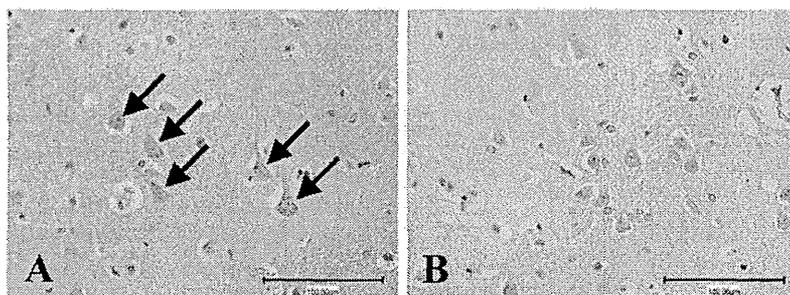


Fig. 2. Immunohistochemical findings The pyramidal neurons (arrows) showed strong immunoreactivity, which was discriminated from the weak immunoreactivity in the neuropil, in the middle temporal cortex in the control using serum obtained at the second episode (A). This reactivity was not seen with serum obtained after convalescence (B).

binding of autoantibodies with the neurons in the hippocampus and striatum in patients with autoimmune limbic encephalitis [7] and autoimmune dystonia [8], respectively. We attempted such immunohistochemistry in a 1-year-old girl, who developed aphasia and dystonia. Neuronal immunoreactivity was detected in the cerebral cortex and basal ganglia, and these areas demonstrated abnormalities in fluorodeoxyglucose-PET study [9]. In this case, immunohistochemistry using serum obtained from the second episode but not from that obtained during convalescence revealed the binding of serum immunoglobulin with the neurons in the sections. The brain regions showing neuronal immunoreactivity were in accordance with the symptoms and MRI findings. It should be noted that focal encephalopathy that is characterized by convulsions, psychiatric disorders, and/or involuntary movements and that persists for months may occur in children, and immunohistochemistry of sera may be useful for clarifying the pathogenesis in such patients. The Purkinje cells in the cerebellar cortex express glutamate receptor $\delta 2$, and an autoantibody against this receptor is involved in cerebellitis [10]. Since this case showed neither cerebellar signs nor MRI changes in the cerebellum, the reason for the positive test results of the glutamate receptor $\delta 2$ antibody is not clear. On the basis of the immunohistochemical data and changes in the CSF markers, we speculate the possible involvement of an autoimmune process that was triggered by varicella infection in this case. However, the symptoms vanished in the absence of immunomodulatory treatment. Even in Rasmussen encephalitis, the mere presence of an autoantibody cannot verify the involvement of autoimmune process [1]. The exact pathomechanism in this case still remains to be investigated.

References

- [1] Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis. A European consensus statement. *Brain* 2005;128:454–71.
- [2] Sakuma H, Sugai K, Sasaki M. Acute non-paraneoplastic limbic encephalitis in childhood: a case series in Japan. *Pediatr Neurol* 2010;43:167–72.
- [3] Dalmau J, Gleichman A, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Dessain SK, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091–8.
- [4] Okumura A, Kidokoro H, Itomi K, Maruyama K, Kubota T, Kondo Y, et al. Subacute encephalopathy: clinical features, laboratory data, neuroimaging, and outcome. *Pediatr Neurol* 2008;38:111–7.
- [5] Toldo I, Calderone M, Boniver C, Dravet Ch, Guerrini R, Laverda AM. Hemiconvulsion–hemiplegia–epilepsy syndrome: early magnetic resonance imaging findings and neuroradiological follow-up. *Brain Dev* 2007;29:109–11.
- [6] Tanuma N, Miyata R, Kumada S, Kubota M, Takanashi J, Okumura A, et al. The axonal damage marker tau protein in the cerebrospinal fluid is increased in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2010;32:435–9.
- [7] Kimura A, Sakurai T, Suzuki Y, Hayashi Y, Hozumi I, Watanabe O, et al. Autoantibodies against glutamate receptor epsilon 2-subunit detected in a subgroup of patients with reversible autoimmune limbic encephalitis. *Eur Neurol* 2007;58:152–8.
- [8] Dale RC, Church AJ, Surtrees RA, Lees A, Thompson EJ, Neville B. Post-streptococcal autoimmune dystonia with isolated bilateral striatal necrosis. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:485–9.
- [9] Sekigawa M, Okumura A, Nijima S, Hayashi M, Tanaka K, Shimizu T. Autoimmune focal encephalitis shows marked hypermetabolism on positron emission tomography. *J Pediatr* 2010;156:158–60.
- [10] Kubota M, Takahashi Y. Steroid-responsive chronic cerebellitis with positive glutamate receptor $\delta 2$ antibody. *J Child Neurol* 2008;23:228–30.



Case report

Anti-*N*-methyl D-aspartate-type glutamate receptor antibody-positive limbic encephalitis in a patient with multiple sclerosisAkiyuki Uzawa^{a,*}, Masahiro Mori^a, Yukitoshi Takahashi^b, Yoshitsugu Ogawa^a, Tomoyuki Uchiyama^a, Satoshi Kuwabara^a^a Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan^b Department of Research, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 June 2011
 Received in revised form 26 October 2011
 Accepted 29 October 2011
 Available online 5 December 2011

Keywords:

Multiple sclerosis
 Anti-*N*-methyl D-aspartate (NMDA)
 receptor antibody
 Anti-glutamate receptor antibody
 Encephalitis
 Psychosis

1. Introduction

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune demyelinating disease of the central nervous system. Although it often coexists with other autoimmune diseases, its association with anti-*N*-methyl D-aspartate receptor (NMDAR) antibody-positive encephalitis, which is characterized by fulminant prominent neuropsychiatric manifestations, seizures, dyskinesias and autonomic instability [1], is rare. In this study, we describe the case of a Japanese female MS patient who developed with anti-NMDA type glutamate receptor (GluR) antibody-positive limbic encephalitis. The simultaneous manifestation of both diseases has never been reported to the best of our knowledge.

2. Case report

A 33-year-old Japanese woman developed left optic neuritis (ON) at the age of 30. She experienced some demyelinating

inflammatory episodes, including the development of 2 left optic nerve lesions, 3 different spinal cord lesions and 1 brainstem lesion between the ages of 31 and 33 years. Intravenous high-dose methylprednisolone pulse (IVMP) therapy was effective for treating the acute inflammatory episodes. The patient's relapses, in addition to the observation of clinical lesions on magnetic resonance images (MRI), led to the diagnosis of MS according to 2005 McDonald's criteria.

At age 33, the patient developed fatigue and fever. Three weeks after manifestation of prodromal symptoms, she developed epileptic seizures and lost consciousness following psychobehavioral symptoms; she was then admitted to our hospital for further investigation. Upon admission, she was conscious and responsive, but presented with mild cognitive deficits (verbal and performance IQ of 88 and 78, respectively, as determined by the Wechsler Adult Intelligence Scale-R), manic, persecution complex and over-interfering to others. Neurological examination revealed loss of visual acuity, left abductor muscle weakness, mild left hemiparesis and left hypoesthesia below the C4 and T7 dermatomal areas. Cerebrospinal fluid (CSF) parameters on admission were as follows: cell count, 3 cells/mm³; protein level, 35 mg/dl; immunoglobulin G index, 0.700; positive for oligoclonal bands and no evidence of any active viral infections. Laboratory findings were unremarkable and negative for antinuclear, anti-SS-A/B, anti-thyroid peroxidase or anti-aquaporin-4 antibodies. Brain MRI demonstrated hyperintensity of the bilateral medial temporal lobes, some periventricular ovoids on FLAIR images and multifocal white matter lesions with gadolinium enhancement (Fig. 1). Spinal cord MRI revealed a solitary C2 lesion. Epileptic discharges were not noted on some times of electroencephalograms. She was diagnosed with limbic encephalitis instead of an MS exacerbation and was treated with IVMP (1 g/day for 3 days) followed by oral prednisolone (30 mg/day). The aetiology of the patient's psychobehavioral symptoms and seizures was further examined, and it was determined that antibodies against the GluR2 subunit were in her CSF, but not the serum. Systemic computed tomography/MRI/ultrasonography did not detect any tumours. Although she presented with epileptic seizures and required ventilatory support 2 months after admission, her symptoms were ceased not immediately but slowly. She was discharged without neurological deficits, psychobehavioral symptoms or epileptic seizures 6 months later.

* Corresponding author at: Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan. Tel.: +81 43 226 2129; fax: +81 43 226 2160.

E-mail address: a-uzimp1204@graduate.chiba-u.jp (A. Uzawa).