

気分障害治療薬 (Drugs for Mood disorders)

気分障害は、これまでの「躁うつ病」とほぼ同じであるが、単極性障害(うつ症状のみの大うつ病と気分変調症)と双極性障害(躁とうつ症状を繰り返す)に分けられている。

感情障害を主症状とし、人格の荒廃を来さない。

うつ病の生涯有病率は約 6.5%で、女性は男性の 2 倍である。双極性障害は人口の約1%に見られる。

A. 抗うつ薬 (Antidepressants)

1. うつ病の症状

ほとんどすべての活動と娯楽への興味や喜びの消失、他人に理解できない苦悩や悲哀感、強い自責の念、朝に症状が強い。思考障害はない。15%が自殺を企てる。

2. 抗うつ薬の発見と生体アミン仮説

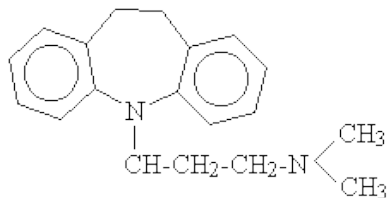
1) 生体アミンを枯渇させる reserpine 投与でうつ状態になる。
2) 抗結核薬の iproniazid を投与した患者の気分が高揚する。 この作用が MAO 阻害によることが明らかとなる。
3) imipramine などのアミン取り込み阻害薬が治療効果を示す。
4) うつ病患者で、脳脊髄液中の、NE とその代謝物 (HVA、MHPG) の減少がみられる。
5) うつ病患者で、脳脊髄液中の 5-HIAA 減少がみられる。
6) PET 解析で、側頭葉や中縫線核において、5-HT _{1A} 受容体の減少がある。
7) 原因遺伝子: 不明であるが XBP1、DEP1、CREB1 などが報告されている。

3. うつ病の治療薬

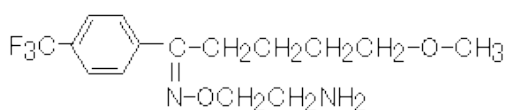
抗うつ薬の分類	作用機作、特徴および副作用
三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressants)	NE と 5-HT に対しては、取り込み抑制が受容体遮断作用より強い。 抗 ACh、抗 His 作用がある。正常人にはほとんど作用なし。 効果が出るのに 3-4 週かかる。その間、思考力や集中力の低下をきたす。 抗コリン作用は強く、口渇、便秘、頻脈、排尿障害などがみられる。 その他、起立性低血圧 (α_1 の遮断による)。緑内障には禁忌。
四環系抗うつ薬 (tetracyclic antidepressants)	ACh 性受容体の遮断作用は弱い。抗 5-HT、抗 α_2 、抗 Hist 作用がある。 有効スペクトルが広い。不安、不眠、食欲不振に有効。 速効性で抗コリン作用は少ない。

<p>選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin-reuptake inhibitors, SSRI)</p>	<p>副作用が少ない。不安障害(パニック障害、恐怖性障害、外傷後ストレス障害、強迫性障害など)にも有効。 Lithium や他の serotonin 作用薬との併用によりセロトニン症候群(錯乱、発熱、ミオクローヌス、筋硬直など)が生じることがある。</p>
<p>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI)</p>	<p>第4世代薬であり、5-HT と Norepi の取り込みを同程度に阻害し、他の受容体との親和性を示さないのが特徴である。抗うつ効果は SSRI よりも強く、5-HT_{1A} の脱感作が速いために、より速効性である。 抗コリン作用はほとんどない。卒中後のうつ病にも有効。不安障害にも有効。</p>
<p>ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, NaSSA)</p>	<p>セロトニン神経のシナプス前 α_2 ヘテロ受容体を阻害し、セロトニンの遊離を増加させる。増加したセロトニンは、後シナプスの 5-HT₁ 受容体(抗うつ効果)を選択的に活性化させる。5-HT₂ や 3 受容体を阻害するので焦燥感や衝動性などの副作用が出にくい。また、ノルアドレナリン神経に対してもシナプス前 α_2 受容体を阻害しノルアドレナリンの遊離を増加させる。トランスポーターの阻害作用は弱い。</p>

(注)MAO 阻害薬の safrazine は、肝障害や薬物相互作用を起こしやすいので、製造中止となっている。

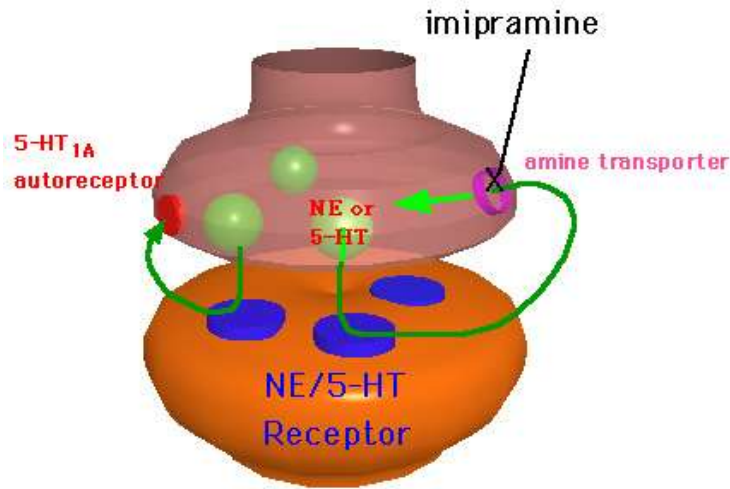


imipramine

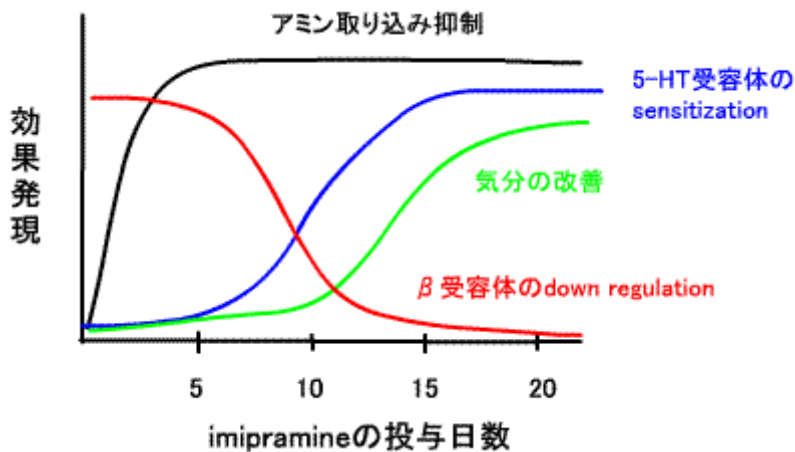


fluvoxamine

4、imipramine の作用機作の模式図



imipramine は、12回膜貫通型アミントランスポータを抑制することにより、遊離された NA や 5-HT の再取り込みを阻害する。



Imipramine の治療効果発現までに時間がかかる理由

Imipramine 投与初期においては、5-HT の再取り込み抑制によりシナプス間隙の 5-HT が増加するが、これにより前シナプス膜の 5-HT_{1A} autoreceptor が活性化され、神経発火頻度の抑制と 5-HT 遊離の抑制が起こるので、シナプス間隙での 5-HT のレベルは増加しない。しかし、1-2 週間経つと、シナプス前の autoreceptor は脱感作され、発火頻度と 5-HT 遊離の抑制がとれ、シナプス間隙の 5-HT が増加するようになる。さらには、後シナプス膜の 5-HT 受容体の sensitization も生じるために、5-HT の作用が増強される。また、後シナプス膜の β 受容体の down regulation も生じる。 β 受容体の変化は抗うつ作用の基本に関係していると考えられるが詳細は不明である。

5、各薬物の薬理活性の比較

分類	薬物	取り込み 阻害など	NE RI (nM)	5-HT RI (nM)	鎮静作用	抗 Mus 作用
三環系	imipramine	HTNE	37	1.4	++	+++
	desipramine	NEHT	0.8	17.5	+	+
	amitriptyline	HTNE	35	4.3	+++	+++
	nortriptyline	NEHT	4.4	18.5	++	++
四環系	mianserin	シナプス前 $\alpha 2$ 阻害	71	4000	+++	+
	maprotiline	NEHT	11	5900	++	++
SSRI	fluvoxamine	5-HT に 選択的	1300	2.2	+	+
	paroxetine	5-HT に 選択的	40	0.1	+	0
	sertraline	5-HT に 選択的	900	1.0	+	0
SNRI	milnacipran	NE と HT に 選択的	83	9.1	0	0
	duloxetine	NE と HT に 選択的	7.5	0.8	0	0
NaSSA	mirtazapine	NE と HT の取り込み阻害は、 α 受容体阻害よりも弱い。			+	0

抗 Mus 作用: 抗ムスカリン作用、

RI: 取り込み阻害を IC50 値 (nM) で表示。数字が小さいほど阻害作用が強い。

B. 抗そう薬 (Antimanic drugs)

1、そう病の症状

不眠、多弁、他人への干渉、観念奔逸、病的意欲亢進、社会的逸脱行為などが見られる。

2、治療薬

1) Lithium carbonate

1949 年に Lithium がそう病に有効なことが発表された。

薬理作用	<p>そう・うつ病ともに有効である。</p> <p>作用発現までに数日から数週かかる。従って、急性患者には向精神薬を用いる。</p> <p>70-80%のそう・うつ病の発病を押さえる予防効果がある。</p> <p>治療の初期血中濃度は、0.8-1.2meq/L である。</p> <p>類似した薬物は現在のところ知られていない。</p>
副作用	<p>体内に蓄積されやすく副作用が出やすいので、TDM(Therapeutic drug monitoring)が必要である。</p> <p>1.5meq/L を越えると中毒症状がでる。</p> <p>悪心嘔吐などの消化器症状、多尿、振戦、全身倦怠などが生じる。</p> <p>長期投与により、皮膚症状、瀰漫性甲状腺肥大や心臓、腎臓の障害がでることがある。</p>
作用機序	<p>Na-K-ATPase 活性抑制、</p> <p>adenylate cyclase 活性抑制、</p> <p>phosphatidylinositides 代謝回転抑制、</p> <p>GSK3 活性抑制、</p> <p>IMPase 活性抑制などがあげられているが、正確な機序は不明である。</p>

2) Mood-stabilizing anticonvulsants : [carbamazepine](#), [valproate](#), [clonazepam](#)

てんかんで、そう病を発症した患者が、抗てんかん薬でそう症状が改善したことから、用いられるようになり、気分安定薬と呼ばれている。抗てんかん作用に比べて、抗そう作用は発現までに時間がかかるので、抗てんかん作用とは、作用機序が異なると考えられている。最近、これらの気分安定薬が、lithium と同じく、IP₃レベルの低下を引き起こすことが示された。

C、話題

うつ病では、セロトニンシグナル伝達系の異常があることが知られている。5-HT-1B 受容体は、自己受容体として知られているので、この受容体と結合する遺伝子を探索したところ、p11 (S100-EF ハンド蛋白ファミリー)を見出した。両者の結合部位は細胞膜であった。p11 は、抗うつ薬や電撃痙攣刺激によりラット脳で増加したが、うつ病モデル動物脳やうつ病患者脳では減少していた。p11 の過剰発現により、5-HT-1B 受容体の反応性増加がみられ、また抗うつ薬投与で見られるマウスの行動を再現できた。p11 ノックアウトマウスでは、うつ病様の行動、5-HT-1B 受容体の反応性低下、抗うつ薬効果の減少が見られた。以上のことより、p11 による 5-HT-1B 受容体のダイナミックな調節が、うつ病の病態に関与している可能性を示唆している。

(P.Svenningsson et al, Science, 311, 77, 2006)

117 研究のメタアナリシス(患者 2 万 5 千人)により、新世代の 12 種の薬物について効果を比較した。

4薬物「escitalopram, mirtazapine, sertraline, venlafaxine」は、他の薬物「fluoxetine, paroxetine, reboxetine」に比べて有効性が高かった。reboxetine は最も有効性が低かった。中でも2薬物「escitalopram と sertraline」は最も認容性が高く、中断も少なかった。Sertraline が、うつ病の初期治療に最適の選択薬であると考えられる。

(A.Cipriani et al, Lancet 373, 746,2009)