

【第 126 回成医会総会特別講演】

精神科薬物療法の最適化：発症から自己治癒過程を踏まえて

中山 和彦

東京慈恵会医科大学精神医学講座

MAXIMIZATION OF THERAPEUTIC EFFECT OF ANTIPSYCHOTICS: CONSIDERATION IN THE PATHOPHYSIOLOGY AND PROCESS OF SELF-CURE

Kazuhiko NAKAYAMA

Department of Psychiatry, The Jikei University School of Medicine

For the medical treatment of depression, the main drugs used in Japan are antidepressants, such as selective serotonin (5-HT) reuptake inhibitors (SSRIs) and 5-HT and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs). However, remission rates with SSRIs and SNRIs are 60% or less. These remission rates suggest that many patients still have treatment-resistant depression (TRD). Meanwhile, the dopaminergic nervous system is believed to play an important role in the recovery from troublesome feelings and the sense of loss of a purpose in life in patients with TRD. Recently, a new generation of antidepressants being developed in Japan (escitalopram, duloxetine, mirtazapine, bupropion) are expected to become options for the medical treatment of TRD. We introduce the pharmacological (focusing on the dopaminergic nervous system) and clinical data of these new antidepressants and the putative positioning of each antidepressant. Escitalopram is a stronger and safer SSRI with an earlier onset of action. The antidepressant effect of duloxetine is considered stronger than those of the other SNRIs. Mirtazapine is an antagonist of, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and, 5-HT₃ receptors and promotes the release of norepinephrine, 5-HT, and dopamine. Mirtazapine shows an earlier onset of action and a sedative effect. Bupropion is an SNRI that is considered useful for activating dopamine neurons.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2010;125:1-17)

Key words: depression, remission rate, Dopamine, new generation antidepressant, treatment resistant

はじめに

日本の精神病院のなかで、最初に運動会を行ったのは、本年（2009年）創立130周年を迎える根岸病院である。わが東京慈恵会医科大学は皇族の支援のもとに創立・運営していた施療病院であったため、精神医療を大学内で行うことができなかった。そのため初代の教授であった森田正馬は根岸病院に最初教室を開いたのである。当時森田は森田療法を編み出す契機となった作業療法、運動療法に熱心であったという。精神科治療において薬物療法が主体ではなかった時代は、閉鎖環境下において作業、運動は治療の主軸であった。

しかし現在は在院日数の短縮も加わり、さらに

消極的となった。作業や運動がリハビリとして老人医療に残存している現状は何を意味しているのだろうか。

そのなかで新規抗うつ薬や非定型抗精神病薬の臨床導入は一時ほどではないが、まだまだ続いている。精神科治療では1950年代に初期の抗うつ薬や抗精神病薬が発見されてから、薬物療法は大きく精神医療に貢献してきた。しかしその反面薬物療法に対する過信や依存からむしろ、非物質精神医療（精神病理、精神療法など）が蔑にされているともいえる。いずれにしても精神科薬物療法の最適化は、常に必要である。本稿では、精神障害の発症から自己治癒過程を踏まえた治療戦略を抗うつ薬に重点をおいてまとめることにした。

A. 生物学的治癒（回復）

うつ病の寛解率は、SSRI, SNRI, NaSSAなど新規抗うつ薬、及びリチウム、甲状腺剤などの薬物療法と認知行動療法を含めて、67%であるとされている¹⁾。統合失調症でも同様の結果である。すなわち最新の薬物療法を駆使してもうつ病および統合失調者のうち30%以上が寛解していないことになる²⁾。その現状のなか、さらなる治療効果を求めて多剤・大量療法が行われている。

とくに抗精神病薬では症状別薬剤の選択が伝統的に行われ当事者の訴えに応じた多剤使用が進んでいる。また非定型抗精神病薬の忍容性が高いこと、定型抗精神病薬からの変更が予想以上に困難であったことなどから一層その傾向が増強した。その結果二次的に抗コリン作用による認知障害、H₁遮断による覚醒水準の低下、EPSによる運動遂行機能障害が生じている。またその結果、社会生活技術習得の機会を喪失してしまうことになっている。

抗うつ薬では、SSRIの出現により抗コリン作用による副作用発現がみられなくなったため、使用対象が増大した。元来単剤治療で効果が不十分な場合、効果増強療法、多剤併用療法を推奨している。さらにオランザピン、クエチアピン、アリピプラゾールなど非定型抗精神病薬が気分障害治療薬として参入した。結局多剤、併用・増強療法により、体重増加、性機能障害、運動機能障害など

新規の副作用が当事者を悩ませることになった。

精神科薬物療法の正しいあり方は何であろうか。薬物の有効性と限界を踏まえ、過大な期待と依存を排除し、本来の薬理作用の専門的理解と至適用量を守ることである。臨床医が薬物療法によって改善しない症状としてとらえている症状とは何であろうか。また前述の寛解症例とされている67%の当事者においても全く残遺症状はないのであろうか。この生物学的治癒（回復）から取り残されたものは、うつ病でも、統合失調症でも類似している症状が特徴である。すなわち生きがいの喪失感、億劫感、アンヘドニアである。筆者はこの治療には最終的に報酬系であるドパミン神経系の回復が重要な鍵であると主張してきた。とくに統合失調者ではドパミン神経を叩き潰す治療がなされ、うつ病患者に対してはセロトニンとノルアドレナリンを賦活することばかりに奔走している。

ドパミン神経系の回復が必要な理由は多岐にわたる。とくに情報処理、報酬、動機づけ、学習・記憶、注意、覚醒、弁別、運動、内分泌にドパミン神経系は必要不可欠であり、うつ病患者の特に社会機能上の回復には重要である。またドパミン神経阻害によって動機づけを抑え込み、周囲への興味や関心を失い、主観的な不快感情を発現させる。

このことは統合失調症の急性症状消退後の心身の疲弊状態を招き、陰性症状と合わさって人格水準を低下させ、社会的技能をますます低下させて

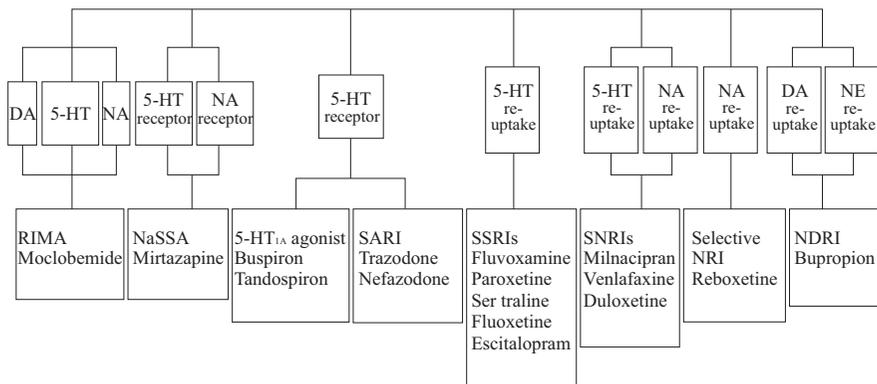


Fig. 1. Putative sites of pharmacological action for novel antidepressants

無為自閉へと進行させてしまう。

筆者はこの観点に以前より注目して、ドパミン神経の修復を最終課題として薬物の最適化に挑んできた。とくにラット内側前頭前野のドパミン神経伝達機構をテーマに、脳内透析法(Microdialysis)を用いてその解明研究を行っている。そのなかで、新規の抗うつ薬や非定型抗精神病薬の中にはドパミン神経伝達に促進的な効果を持ったものも臨床導入されはじめている。それらを中心に研究成果を基盤にしながら抗うつ薬と非定型抗精神病薬の適正化の条件をまとめ、現在の生物学治癒の限界に少しでも上乗せできる可能性を述べる。

I. 抗うつ薬治療の最適化に挑む —ドパミン神経系に注目して

抗うつ薬は従来、①三環系抗うつ薬 (Tricyclic)、②四環系抗うつ薬 (Tetracyclic)、③SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) およびSNRI (Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor) の3つのグループに大別されてきた。従来の分類の枠を取り外して、新世代の抗うつ薬を改めて作用機序別に分類すると、①SSRI、②SNRI、③selective NRI (Selective Noradrenaline Reuptake Inhibitor)、④NDRI (Noradrenaline and Dopamine Reuptake Inhibitor)、⑤SARI (Serotonin_{2A} Antagonist/Serotonin Reuptake Inhibitor)、⑥5-HT_{1A}受容体作動薬、⑦NaSSA (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant)、⑧RIMA (Reversible Inhibitors of

MAO-A) という8つのグループ分けが可能であり、作用機序を中心とした各薬剤の特徴を理解するのに役立つ³⁾(Fig.1)。また、これらはモノアミン(5-HT, NA, DA)トランスポーターに作用する薬剤と、モノアミン受容体に直接作用する薬剤に大別することができる。

5-HT, NAおよびDAトランスポーターに作用する薬剤にはSSRI, SNRI, selective NRI, NDRIがある。SSRIは海外ではfluvoxamine, paroxetine, sertraline, fluoxetineおよびescitalopramの5種類の薬剤があり、日本では、fluvoxamine, paroxetineおよびsertralineの3剤が使用可能である。SNRIは海外ではmilnacipran, venlafaxineおよびduloxetineの3種類の薬剤があるが、日本ではmilnacipranのみが使用可能である。Selective NRIsは、かつてSNRIと呼ばれていた薬剤であり、選択的NA再取り込み阻害薬のreboxetineは日本でも治験が行われたが、臨床導入には至っていない。NDRIはNAとDAの再取り込み阻害薬で、現在bupropionの治験が行われている。

SSRIは選択的に5-HTの取り込みを阻害することから、シナプス間隙の細胞外5-HT量のみを増大させると考えられている。しかし、われわれはMD法により、paroxetineがラット前頭前野の細胞外5-HT量を増大させるのみならず、細胞外DA量も増大させることを報告している⁴⁾(Fig.2)。

前頭前野は気分、認知・注意、運動、さらに、うつ病などの精神疾患において障害された機能の

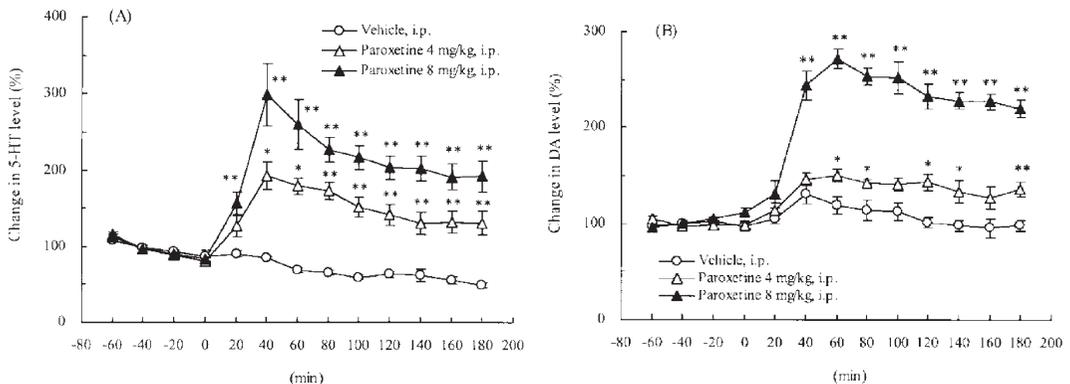


Fig. 2. Effect of paroxetine on extracellular serotonin (5-HT, A) and dopamine (DA, B) levels in the rat medial prefrontal cortex, as determined by microdialysis. Means±SEM; n=6; *P<0.05, **P<0.01 vs. vehicle (Dunnett's test)

制御において重要な働きをしている。これらの疾患の発症には前頭前野へのモノアミン神経系入力の異常が関連していると考えられており、前頭前野および他の皮質-辺縁系におけるモノアミン神経系ネットワークの活性制御およびモノアミン神経系間の機能的相互関係の修復が抗うつ薬の重要な作用機序として考えられている。前頭前野におけるDA神経系の異常は認知・実行機能障害およびうつ病などと関連していることが知られており⁵⁾、SSRIなどの抗うつ薬による前頭前野におけるDA神経系の賦活が、抗うつ作用発現に重要であると考えられている。

モノアミン受容体に直接作用する薬剤群として、SARI、5-HT_{1A}受容体アゴニスト、NaSSA、RIMAがあげられる。SARIの代表的薬剤であるtrazodoneは、日本にSSRIが臨床導入される以前から強力な5-HT再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬として使用されてきた。Trazodoneは、5-HT再取り込み阻害作用に加え、5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用を示すというユニークな機序を有する。現在では主に催眠作用を期待して汎用されているが、抗うつ薬としても有用な薬剤である。5-HT_{1A}受容体アゴニストは、最近、5-HT_{1A}受容体パーシャルアゴニストとして注目されている薬剤である。パーシャルアゴニストとは、受容体と結合してアゴニスト活性を示すが、完全なアゴニストよりも内因活性が弱い化合物のことである。5-HT_{1A}受容体アゴニストは一般には抗不安薬として使われているが、抗うつ作用も期待できる。SSRIとの併用で効果発現を早めるという使用方法もとられる。

このほかに、新規の抗うつ薬グループとしてNaSSA、RIMAがあげられる。NaSSAであるmirtazapineは、本年臨床導入された。主にアドレナリン α_2 受容体アンタゴニスト作用によって5-HT、NAの遊離を促進するとともに、5-HT_{2C}受容体アンタゴニスト作用による γ -アミノ酪酸(GABA)介在神経活性抑制を介したDA神経賦活により抗うつ作用を示すという、複雑かつユニークな機序を示す薬剤である。RIMAはモノアミン代謝酵素阻害薬で、モノアミン全ての代謝を抑制するが、投与中止によって代謝が回復するという可逆的な作用を示す薬剤である。モノアミン仮説

においては、極めて強力な抗うつ作用が期待されるが、日本ではまだ使用することはできない。

以上のように、抗うつ薬はモノアミントランスポーターに作用する薬剤群と、モノアミン受容体に直接作用する薬剤群とに大別されるが、モノアミンの再取り込みを阻害する作用機序では、抗うつ効果の発現に時間差が生じることから即効性を期待しにくい。一方、受容体を直接阻害する場合には、いわば傷口に絆創膏を貼ると直ちに止血ができるように、即効性が期待できる。本論文では当講座においてドパミン神経伝達の解明のために実施された脳内透析法を用いた研究成果を中心に、様々な機序を有する主な新規抗うつ薬による抗うつ薬治療の適正化について説明する。

1. Mirtazapine (MIR)

MIRはNoradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant (NaSSA) と呼ばれる新しい作用機序の抗うつ薬であり、セロトニン5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₃およびアドレナリン α_2 受容体に対して高い親和性を示し、アンタゴニストとして作用する (Table 1)。また、ヒスタミンH₁受容体に対しても高い親和性を示し、アンタゴニストとして作用する。ムスカリン性アセチルコリンM₁受容体に対しては弱いながらも親和性を示し、アンタゴニストとして作用する。しかし、アドレナリン α_1 受容体、ドパミンD₂およびD₃受容体に対する親和性は低く、セロトニン (5-HT)、ノルアドレナリン (NA) およびドパミン (DA) トランスポーターに対しては結合親和性を示さない。

Table 1. Affinities (pK_is) of mirtazapine at monoamine reuptake sites, and at multiple adrenergic, dopaminergic and serotonergic receptors.

| Receptor | Species | pK _i | Receptor | Species | pK _i |
|--------------------|---------|-----------------|----------------|---------|-----------------|
| 5-HT _{1A} | Human | 5.9 | α_1 | Human | 6.6 |
| 5-HT _{1B} | Human | <6.0 | α_2 | Human | 7.1 |
| 5-HT _{1D} | Human | 6.1 | β_1 | Human | <6.0 |
| 5-HT _{2A} | Human | 7.9 | β_2 | Human | <6.0 |
| 5-HT _{2B} | Human | 7.7 | H ₁ | Human | 9.9 |
| 5-HT _{2C} | Human | 7.9 | Transporter | | |
| 5-HT ₃ | Human | 7.7 | 5-HT | Rat | <6.0 |
| D ₂ | Human | <6.0 | NA | Human | <6.0 |
| D ₃ | Human | <6.0 | DA | Rat | <5.0 |

Data are means of at least three determinations performed in triplicate.

1) 抗うつ効果のスペクトラム

(1) 第一選択薬に成り得る鎮静系抗うつ薬

① NAおよび5-HT神経伝達を再度整理する

ラットにおいてMIRは海馬の細胞外NAおよび5-HT量を増大させ、5-HT量の増大作用は α_1 受容体アンタゴニストであるprazosinの前処置により抑制される (Fig.3)。MIRは5-HT神経の起始核である背側縫線核神経細胞の自発発火を増大させ、その作用は6-OHDAでNA神経を破壊することにより抑制されることも報告されている⁶⁾。これらの成績から、MIRの細胞外5-HT量増大作用にはNA神経の活性化を介した機序が関与することが示唆されている。

Fig.4にMIRの5-HTおよびNA神経伝達に及ぼす作用機序を示した⁷⁾。NA神経は5-HT神経に投射し、細胞体にある α_1 受容体を介して5-HT神経の発火をトニックに制御している。NA神経の前シナプスには α_2 受容体が存在し、NAの遊離を抑制する自己受容体として機能している。また、5-HT神経にも α_2 受容体が存在し、5-HTの遊離を抑制するヘテロ受容体として機能している。MIRは強力な α_2 受容体アンタゴニストであることから、この α_2 受容体を遮断することにより、NA神経終末からのNA遊離を促進し、シナプス間隙におけるNA量を増大させ、NA神経伝達を促進する。MIRによりNA神経伝達が亢進すると5-HT神経の発火

が促進し、5-HT神経終末からの5-HT遊離が促進される。さらに、MIRは5-HT神経前シナプスにある α_2 受容体を遮断することにより5-HT遊離を促進させる。

MIRは5-HT_{1A}受容体の弱いアゴニストであるとともに、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}および5-HT₃受容体の強力なアンタゴニストであり、シナプス間隙に遊離した5-HTは選択的に5-HT_{1A}受容体に結合し、間接的にも5-HT_{1A}受容体アゴニストとして神経伝達を促進すると考えられる⁸⁾。

ラットにおける海馬錐体細胞の自発発火は背側縫線核からの5-HT神経により5-HT_{1A}受容体を介して抑制されており、MIRを反復投与したラットの海馬錐体細胞自発発火は5-HT_{1A}受容体アンタゴニストであるWAY-100635によって増加したことから、MIRは5-HT_{1A}受容体アゴニストとして働くことが示されている。また、その作用の発現はSSRIであるparoxetineよりも早いことから、MIRの臨床効果発現はSSRIよりも早い可能性が示唆されている。このようにMIRは5-HTおよびNA神経伝達を促進することにより抗うつ作用を示すと考えられる。

以上の知見より、MIRはNAおよび5-HT神経伝達を共に強化する。特にNA神経伝達の強化が賦活作用に関与するは明白であるが、MIRが明らかな鎮静作用を示すことは注目すべき事実である。このことはTable 1に示したMIR特

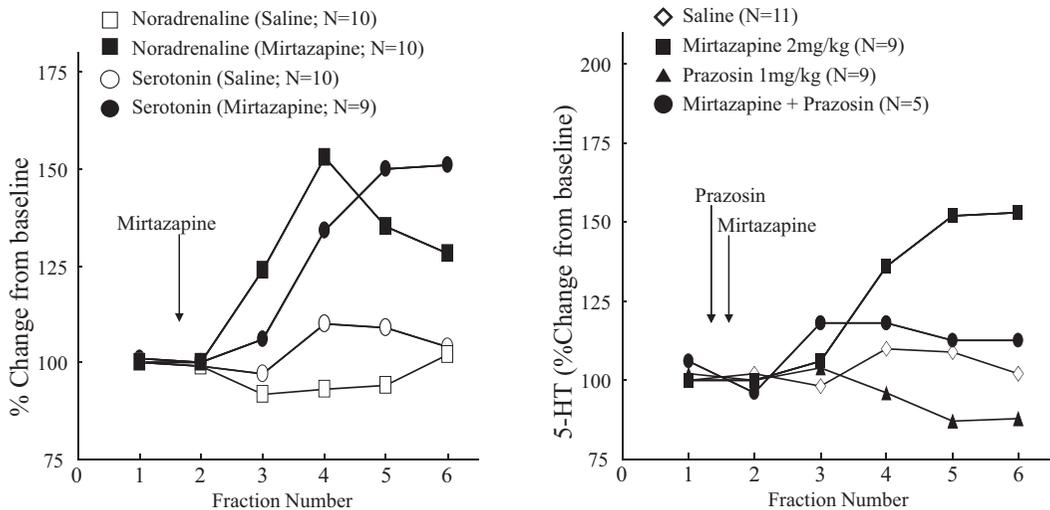


Fig. 3. Enhancing effect of mirtazapine on extracellular serotonin and noradrenaline levels in the rat hippocampus.

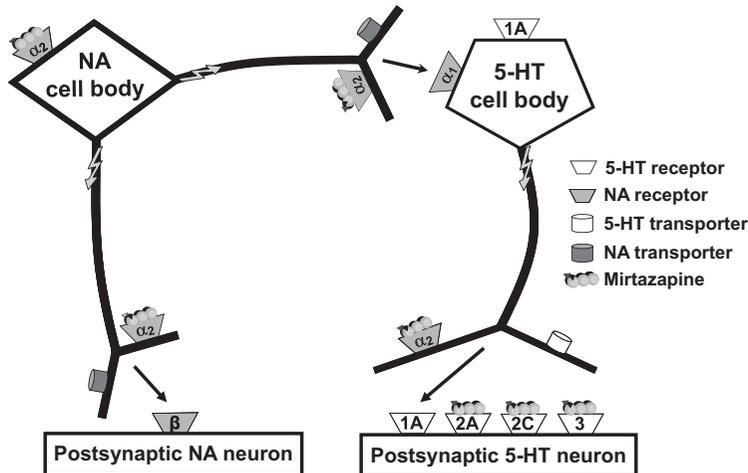


Fig. 4. Mechanism of the enhancement of the firing activity of 5-HT and NA neurons by mirtazapine

有の薬理学的プロファイルに起因するものであろう。

② NAと5-HTを介しているが鎮静作用を示す理由

NAと5-HTの活性化はSNRIと同様の作用が期待される。しかし、MIRの最も特徴的な薬理特性はポストの5-HT_{2A}、5-HT_{2C}およびH₁受容体アンタゴニスト作用および5-HT_{1A}受容体のアゴニスト作用である。特に5-HT_{2A}、5-HT_{2C}受容体への高い親和性は非定型抗精神病薬のプロファイルを併せ持つこととなる。そのことはMIRが鎮静系の抗うつ薬であることを示しているとともに、一剤でありながらAugmentation Therapyの色彩を示している。筆者は、うつ病の薬物治療の初期ではどのようなタイプであれ鎮静系の抗うつ薬から開始することが望ましいと考えている。それは不安・焦燥感および落ち着きのなさなどの激越性の症状を示さず、抑制症状の強い症例においても内的には身の置き所のない抑うつ感と先の見えない葛藤に悩まされていることが多いからである。さらに、MIRはH₁受容体アンタゴニスト作用を持っていることから、鎮静が増強されることになる。

後述するが、H₁および5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用が早期に睡眠改善作用を示すだけでなく、5-HT_{1A}受容体アゴニスト作用および5-HT_{2C}受容体アンタゴニスト作用による抗不安作用がMIRの抗うつ作用の一部として即効

性の臨床効果に寄与していると考えられる。

以上のことから、モノアミン神経系の活性化による抗うつ作用が期待できるだけでなく、うつ病初期の治療に捉えておきたい根源にある不穏な抑うつ症状を鎮静することが期待される。

2) うつ病治療の仕上げにも期待できる理由

(1) ドパミン神経伝達に対する作用

前頭前野は気分、認知・注意、運動、さらに、うつ病などの精神疾患における障害された機能の制御において重要な働きをしている⁹⁾。これらの疾患の発症には前頭前野へのモノアミン神経系入力の変調が関連していると考えられており、前頭前野および他の皮質-辺縁系におけるモノアミン神経系ネットワークの活性制御およびモノアミン神経系間の機能的相互関係の修復が抗うつ薬の重要な作用機序として考えられている。

ラットのの前頭前野において、MIRは細胞外DA量を増大させ (Fig.5)、その作用は5-HT_{1A}受容体アンタゴニストであるWAY100,356によって部分的に抑制されることが示されており、MIRは前頭前野のDA神経伝達を亢進し、その作用に5-HT_{1A}受容体を介した5-HTの作用が関与している可能性が示唆されている¹⁰⁾。また、α₂受容体はヘテロ受容体としてDA神経終末にも存在し、DA遊離を抑制するとともに、α₂受容体のアンタゴニストはNAおよびDA遊

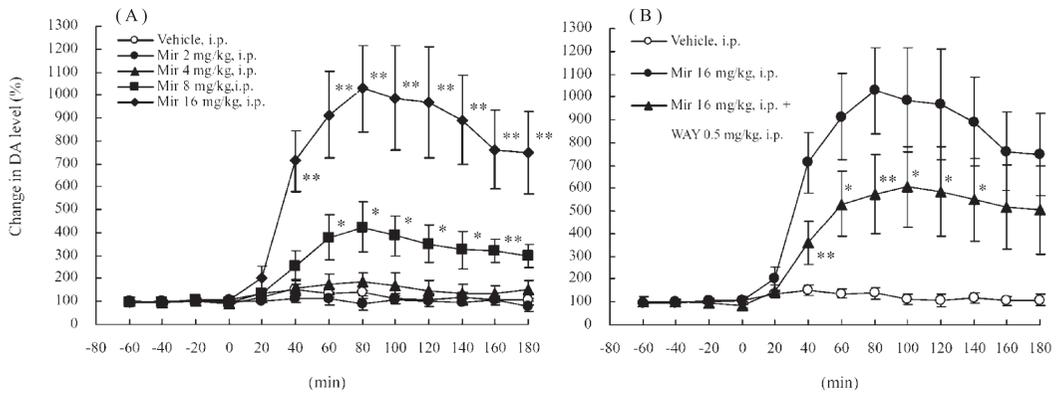


Fig. 5. A. Effect of mirtazapine (Mir) on extracellular DA level in the rat prefrontal cortex. Data are means \pm S.E.M. of six rats per group and expressed as a percentage of basal values. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. vehicle group by Dunnett's test.

B. Effect of WAY100,356 (WAY) on extracellular DA level increased by mirtazapine (Mir) in the rat prefrontal cortex. Data are means \pm S.E.M. of six rats per group and expressed as a percentage of basal values. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. vehicle group by Tukey's test.

離を促進させることから¹¹⁾, MIRの細胞外DA量の増大作用に α_2 受容体アンタゴニスト作用が関与している可能性も考えられる。

腹側被蓋野から皮質に投射する中脳皮質DA経路は5-HT_{2A}および5-HT_{2C}受容体により制御されている¹²⁾。背側縫線核の5-HT神経は腹側被蓋野のGABA神経を5-HT_{2C}受容体を介して活性化し、遊離されたGABAは腹側被蓋野DA神経を抑制し、その結果、中脳皮質経路の投射先である前頭前野におけるDA遊離を低下させる。一方、背側縫線核の5-HT神経は腹側被蓋野DA神経上の5-HT_{2A}受容体を活性化し、DA神経を活性化して、内側前頭前野におけるDA遊離を促進させる。背側縫線核の5-HT神経は内側前頭前野のGABA神経を5-HT_{2A}受容体を介して活性化し、GABA神経はグルタミン酸神経を抑制し、その結果、腹側被蓋野のDA神経が抑制される。

MIRは強力な5-HT_{2C}受容体アンタゴニストであることから⁸⁾、腹側被蓋野における5-HT_{2C}受容体を介したGABA神経の活性化を抑制し、その結果、DA神経を活性化して前頭前野のDA神経伝達を促進すると考えられる。また、DA神経伝達における5-HT_{2A}受容体の関与は複雑である。5-HT_{2A}受容体アンタゴニストであるMIRが腹側被蓋野のDA神経上の5-HT_{2A}受

容体を阻害するとDA神経は抑制され、前頭前野におけるDA神経伝達は抑制される。しかし、前頭前野のGABA神経上の5-HT_{2A}受容体が阻害されると腹側被蓋野に投射するグルタミン酸神経が興奮し、結果的に腹側被蓋野DA神経は興奮して、前頭前野におけるDA神経伝達は亢進することになる。このように相反するDA神経伝達制御機構が存在することから、MIRの5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用の関与については明確ではない。

これらのことから、MIRは5-HT遊離を促進し、遊離5-HTによる間接的な5-HT_{1A}受容体アンタゴニスト作用、 α_2 受容体および5-HT_{2C}受容体の強力なアンタゴニスト作用により前頭前野のDA神経伝達を促進して、抗うつ作用に関与すると考えられる。

(2) うつ病の残遺症状に有効な理由

うつ病の臨床症状はいらいら、不安、抑うつなどの多彩な症状が満遍なく消失していくわけではなく、階段状に徐々に改善していくことが知られている¹³⁾。しかし、多くの場合、億劫感や生きがいの喪失感などは長期にわたって残遺症状として残ることが多い。うつ病治療の仕上げにはこの残遺症状の治療が重要である。しかし、薬物では改善が望めないことが多く、認知

行動療法, リワークのための特殊なデイケアなどが推奨されている。

筆者は以前よりうつ病の生物学的治癒にはドパミン神経機能の回復が重要であると主張してきた。うつ病の誘因として最も共通するものは公私にわたる喪失体験である。そのうつ病のモノアミン仮説ではNA, 特に5-HT機能の低下が主軸となっている。もう一つのモノアミンの主役であるDAは報酬系を司り, 情報処理, 動機付け, 弁別学習に大きな役割を果たしている。うつ病の主症状である抑うつ感および興味の喪失にはこのDA機能の低下を推測するのは容易である。ここではDA機能の回復がうつ病治療の残遺症状の改善に有効と述べたが, 筆者は治療初期から階段状に多彩なうつ病症状が改善していく背景にはDA機能の回復・賦活が必要と考えている。

筆者らは前述のごとくMIRが内側前頭前野におけるDAを90%以上上昇させることを確

認している¹⁰。MIRは5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}およびH₁受容体アンタゴニスト作用により⁸), 根底にある混乱した焦燥と葛藤を鎮静した上で, 内側前頭前野のDA機能を一貫して改善する可能性から, MIRは初期治療だけでなく継続・持続療法として導入できると考えている。

このことは最近注目されている「社会脳」を司る神経ネットワークの一つである内側前頭前野の機能回復と考える上で興味深いことである。

2. Bupropion

BupropionはNDRIと呼ばれる新しい作用機序の抗うつ薬であり, NAおよびDAトランスポーターに対して高い結合親和性を示し, Ki値はそれぞれ1.70および0.24 μ mで取り込み阻害作用を示す。しかし5-HT取り込み阻害作用はほとんど示さない(Table 2)。同様な阻害作用を示す中枢刺激薬のmethylphenidateとcocaineと比較すると, bupropionのDA取り込み阻害作用はmethylphenidateが示す

Table 2. Inhibition of monoamine uptake by bupropion

| Drug | Monoamine uptake inhibition (K _i , μ m) | | |
|-----------------|--|------|-------------------------|
| | DA | NA | 5-HT |
| Bupropion | 0.24 | 1.70 | >10 (IC ₅₀) |
| Methylphenidate | 0.06 | 0.10 | 132.43 |
| Cocaine | 0.23 | 0.48 | 0.74 |

Table 2. Inhibition of monoamine uptake by duloxetine

| Drug | Monoamin uptake inhibition (IC ₅₀ , nm) | | |
|-------------|--|------------------------|-----------------------|
| | 5-HT | NE | DA |
| Duloxetine | 4.6 (K _i) | 15.6 (K _i) | 369 (K _i) |
| Milnacipran | 203 | 100 | >1000000 |
| Venlafaxine | 210 | 640 | 2800 |

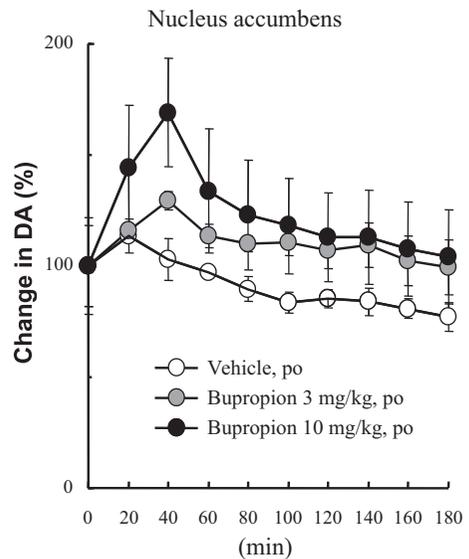
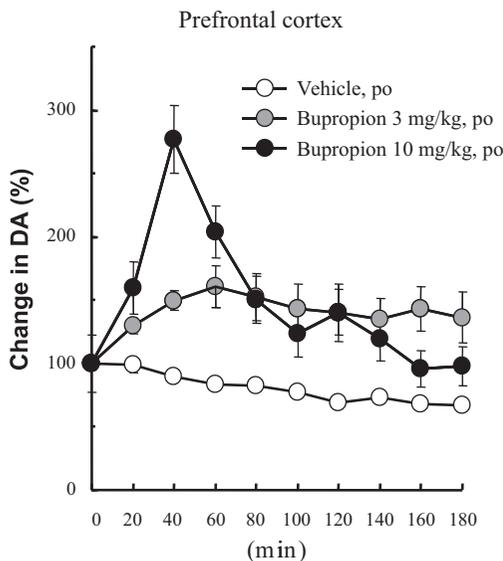


Fig. 6. Effect of bupropion on extracellular dopamine (DA) levels in the rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens, as determined by microdialysis. Data are means \pm S.E.M. of 4-5 animals and expressed as a percentage of basal values.

顕著な増強作用と比べて小さく¹⁴⁾, methylphenidateのように過剰にDA量を上昇させて問題となる危険性はないと考えられる。

ラットにおいて, bupropionは前頭前野のみならず側坐核の細胞外DA量を上昇させるが, 細胞外5-HT量には影響を示さない (Fig.6)。一方, 三環系抗うつ薬であるclomipramine, imipramine, desipramineは前頭前野の細胞外DA量を上昇させるが側坐核の細胞外DA量には影響を示さない¹⁵⁾。これらTricyclicsはNAあるいは5-HTの取り込み阻害作用を示すものの, NDRIとは異なりDAの取り込み阻害作用を示さない。このことから, 側坐核における細胞外DA量上昇作用は前頭前野における上昇作用とは作用機序が異なる可能性が考えられる。

この前頭前野と側坐核での作用の違いを明らかにするため, NA再取り込み阻害薬 (nisoxetine) とDA再取り込み阻害薬 (GBR12909) を用いた実験が行われた。ラット前頭前野の粗シナプトゾームへの³H]DA取り込みはNA取り込み阻害薬であるnisoxetineにより強く抑制され, その作用はDA取り込み阻害薬であるGBR12909による作用よりも強い¹⁶⁾。マウスの前頭前野の粗シナプトゾームにおける³H]DA取り込みは, NAトランスポーター (NAT) をノックアウトすることにより著明に低下するが, DAトランスポーター (DAT) をノックアウトしてもほとんど変化しない。また, 野生型マウスの前頭前野から調整した粗シナプトゾームにおける³H]DA取り込みは, nisoxetineにより阻害されるが, NATノックアウトマウスの前頭前野から調整した粗シナプトゾームにおいては阻害されない。一方, DATノックアウトマウスの前頭前野から調整した粗シナプトゾームにおいて, nisoxetineは野生型マウスと同程度の³H]DA取り込み阻害作用を示す¹⁷⁾。これらのことより, DATは前頭前野にほとんど存在せず, 前頭前野におけるDA取り込みは主にNATによって行われていると考えられる。さらに, マウスの側坐核の粗シナプトゾームにおける³H]DA取込みは, DATをノックアウトすることにより著明に抑制され, NATをノックアウトしてもその程度は弱いことから, 側坐核におけるDA取り込みは主にDATによって行われていると考えられる。

側坐核におけるDA神経機能の意義としては, ①運動・認知・動機づけ (報酬系) に関与し, ②情動行動を誘発・促進する神経回路であり, 刺激と情動の連合を修飾することが推測される。側坐核での細胞外DA量の上昇により, 快楽・陶醉感をもたらされることが推測される。DA神経とうつ病との関係が示唆されていることから, bupropionはSSRI, SNRIおよび三環系抗うつ薬などとは異なり, 薬物抵抗性うつ病で問題となっている億劫感, 生きがいの喪失感, アンヘドニアを改善する可能性が考えられる。

Jeffersonらは, 大うつ病患者と対象とした多施設二重盲検プラセボ対照試験においてbupropionが8週間投与によりInventory of Depressive Symptomatology-Self Report (IDS-IVR-30) およびInventory of Depressive Symptomatology-Clinician-Rated (IDS-C-30) を有意に低下させ, とりわけエネルギー, よろこび, 興味に関わる項目および不眠に関わる項目において有意に低下させることを報告している¹⁸⁾。

Papakostasらは, 大うつ病患者と対象としたbupropionとSSRIとの二重盲検比較試験の6試験を併合解析した結果, bupropion処置により寛解した患者における残遺症状である過眠 (HAMDのitems #22: 宵寝, 23: 仮眠, 24: 昼寝の合計) および倦怠感 (HAMDのitem #13) はSSRI処置により寛解した患者に比べて有意に少ないことを報告している¹⁹⁾。

以上より, bupropionはDAおよびNAの神経伝達を直接強化させることから, 生きがいの喪失感や億劫感などが残遺する不完全寛解のうつ病者における仕上げの治療薬として有用である可能性がある。そのことは, 最近注目されている, 「他罰的で自己愛の強い」現代型うつ病 (逃避型うつ病, 未熟型うつ病, ディスチミア型うつ病, 職業結合性うつ病, 非定型うつ病) に有効性を示すかもしれない。また, 慢性に経過するが症状は軽症である高齢者のうつ病に対する効果も期待される。

3. Duloxetine

Duloxetineは5-HTおよびNA取り込み阻害作用を示し, そのKi値はそれぞれ4.6および15.6nmであり, DA取り込み阻害作用のKi値である369nm

と比較して小さく、5-HTおよびNA取り込み阻害作用に対する選択性が高いSNRIである (Table 3)。また、duloxetineの5-HTおよびNA取り込み阻害活性はSNRIであるmilnacipranおよびvenlafaxineと比較して1~2オーダー高い²⁰⁾。

Microdialysis法によるラットの実験では、duloxetineは前頭皮質における細胞外5-HT、NAおよびDA量を用量依存的に上昇させ、その作用は投与30分後より発現し、240分後においても持続する²¹⁾ (Fig. 7)。Duloxetineの抗うつ作用は強力であり、5-HT、NA量の上昇作用を示すdual actionと、DA量の上昇作用も加えたtriple actionが期待できる。

Thaseらは、大うつ病患者を対象としたduloxetineとSSRIとの二重盲検比較試験の6試験を併合解析した成績を報告している²²⁾。DSM-IVで大うつ病に分類され、Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) スコアが15点以上、CGI-Sが4点以上の患者にduloxetineあるいはSSRI (paroxetine, fluoxetine) を8週間投与した。HAMDスコアが7点以下に低下した場合を寛解とみなし

寛解率を測定すると、duloxetine投与群では寛解率は40.3%であり、プラセボ投与群 (寛解率28.4%) と比較して有意差が認められているが、SSRI投与群 (寛解率38.3%) とは有意差が認められていない。しかし、HAMDスコアが19点以上の患者に限ると、duloxetine投与群の寛解率は35.9%であり、SSRI投与群 (寛解率28.8%) と比較して有意差が認められている。これらのことから、duloxetineはより重症のうつ病に対してSSRIよりも強い抗うつ作用を示す可能性が考えられる。

以上より、Duloxetineは、①dual actionで強い抗うつ作用を示し、②典型的なうつ病に有用であり、③即効性がある、といった三環系抗うつ薬に近い特性を示すことからうつ病治療の第一選択薬としての可能性が今後期待される。

4. Escitalopram

Escitalopramは海外で既に抗うつ薬として臨床応用されているcitalopramのS-エナンチオマーのみを光学分割したものである。Escitalopramの5-HT取り込み阻害作用のKi値は2.5nmであり、

Table 3. Inhibition of monoamine uptake by escitalopram

| | Monoamine uptake inhibition (Ki, nm) | | |
|--------------|--------------------------------------|------|---------|
| | 5-HT | NA | DA |
| Escitalopram | 2.5 | 6514 | >100000 |
| R-citalopram | 67 | 6243 | >100000 |
| Paroxetine | 0.34 | 156 | 963 |
| Sertraline | 2.8 | 925 | 315 |
| Fluvoxamine | 11 | 1119 | 32240 |

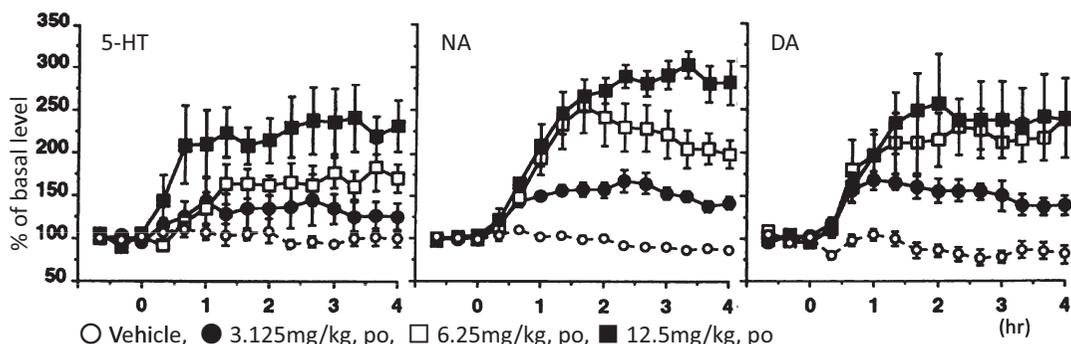


Fig. 7. Effect of duloxetine on extracellular 5-HT, NA and DA levels in the rat prefrontal cortex. Each point represents the mean±S.E.M. for four to eight rats.

その値はNAおよびDA取り込み阻害作用の K_i 値である6514nmおよび100000nmと比較して小さく、5-HT取り込み阻害作用に対する選択性が非常に高い²³⁾ (Table 4). 一方, citalopramのR-エナンチオマーであるR-citalopramの5-HT取り込み阻害作用の K_i 値は67nmであり, escitalopramの約1/30の活性しか示さない. また, escitalopramの5-HT取り込み阻害作用は, paroxetineよりも弱いものの, sertralineと同程度であり, fluvoxamineよりは強い. 5-HTトランスポーターに対する選択性をモノアミン取り込み阻害活性およびトランスポーターへの結合親和性 (K_i 値) で比較すると, escitalopramは既存のSSRIの中で, 5-HTトランスポーターに対して最も高い選択性を有している (Fig.8).

ラットにおいて, escitalopramは前頭皮質における細胞外5-HT量を用量依存的に上昇させるが, R-citalopramはほとんど影響を示さない. また, escitalopramによる細胞外5-HT量上昇作用は, R-citalopramと併用することにより, 用量依存的に抑制された²⁴⁾. CitalopramからR-citalopramを除くことは, 単に活性の弱い物質を除いているだけでなく, R-citalopramによるアンタゴニスト作用も除かれており, escitalopramはcitalopramよりも優れたプロファイルを有していると考えられる. 一方, escitalopramは細胞外NAおよびDA量には影響を示さない.

Leopardらは, 米国とヨーロッパ・カナダで実施された中等症・重症の大うつ病患者を対象とし

た2つの多施設二重盲検プラセボ対照試験を併合解析した成績を報告している²⁵⁾. DSM-IV criteriaの大うつ病に分類され, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) スコアが22点以上の患者にescitalopram, citalopramあるいはプラセボを8週間投与し, MADRSスコアの変化を測定すると, escitalopram投与群ではMADRSスコアは投与1週間後より低下し, プラセボ対照群と比較して有意差が認められている. 一方, citalopram投与群でも, MADRSスコアは低下するが, 投与6週間後に始めてプラセボ対照群と比較して有意差が認められている. また, 投与6および8週後においては, escitalopram投与群のMADRSスコアはcitalopram投与群と比較して有意に低くなっている. 大うつ病患者におけるescitalopramの抗うつ効果はcitalopramより強く, 作用発現も早いことが示されている (Fig.9).

以上より, Escitalopramは, SSRI中, 最も選択的に5-HTの再取り込みを阻害し, 効果発現が早いと考えられる.

5. 抗うつ薬における最適化の条件

以上, 新規抗うつ薬を中心にその作用メカニズムおよび間接的にドパミン機能を促進することの重要性を述べた. 抗うつ薬治療における最適化の条件にはそのほかに2つのことがあげられる. それは抗コリン作用がないことである. アセチルコリンは脳内モノアミンの介在ニューロンとして重要であるが, 認知症, とくにアルツハイマー病と

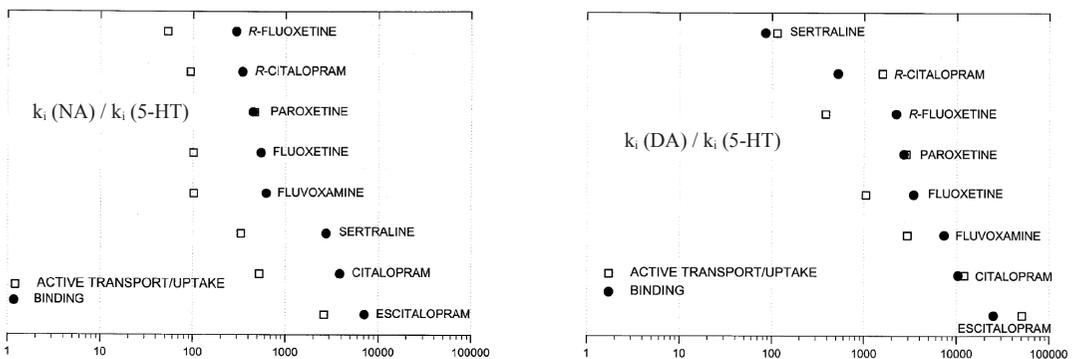


Fig. 8. Relative selectivities for the antidepressants for the serotonin transporter (SERT) vs. the norepinephrine transporter (NET) (left) or dopamine transporter (DAT) (right). The K_i for the NET or DAT was divided by the K_i for the SERT and resulted in a unitless value in which 1 equals equipotency for both transporters. Values > 1 represent relatively greater SERT selectivity.

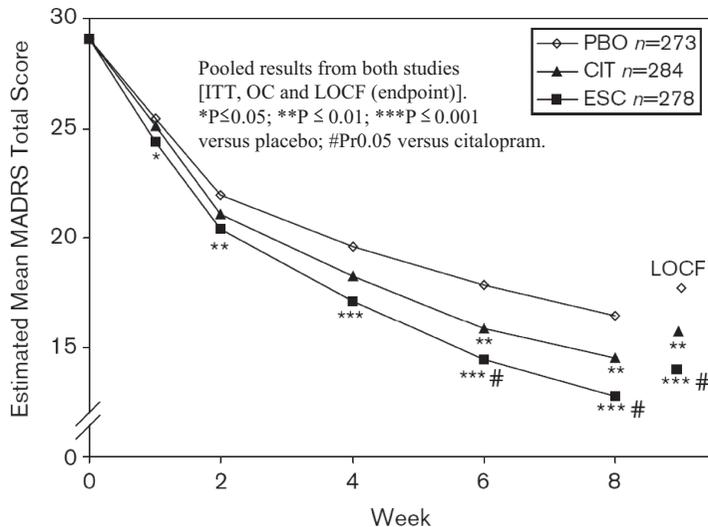


Fig. 9. Estimated mean MADRS total scores during 8 weeks of treatment with placebo, citalopram, or escitalopram. Pooled results from both studies [ITT, OC and LOCF (endpoint)]. * $P \leq 0.05$; ** $P \leq 0.01$; *** $P \leq 0.001$ versus placebo; # $P \leq 0.05$ versus citalopram.

の関連から認知機能および覚醒水準の確保などの生命維持そのものとの関連性がある。三環系抗うつ薬は運命的に抗コリン作用を有していた。せん妄誘発、口喝、便秘、イレウス、頻脈などのあらゆる副作用との戦いであった。とくに高齢者には使用が困難であった。しかしSSRIやSNRIの登場ではほぼその問題は解決できた。しかし抗コリン作用がまったくないわけではなく、未発表ではあるが、種々の抗うつ薬のアセチルコリン受容体への親和性を当講座で検討している。これによると最も使用頻度の高い、SSRIであるpaxetineの抗コリン作用が強かった。また最も臨床効果を期待しているmirtazapineについても予想以上に抗コリン作用が強かったことが注目される。今後の臨床において検討を要する点である。

三番目はファーストラインの抗うつ薬として使用するには鎮静作用を有することである。うつ病には抑制型と不安・焦燥型に大別される。後者には当然鎮静系の抗うつ薬を使用する。筆者は抑制型にもまず脳内の安定を図るには、休息すなわち鎮静が必要と考えている。意欲、気力の改善のために賦活系の抗うつ薬の効果を期待したいところであるが、まず十分に脳を休める必要がある。早期よりあせって十分な休息なしに社会復帰をしたり、本人が高い目標をもって焦って這い上がろう

とする上昇のためのエネルギー消費が、うつ状態に引き戻し、慢性化の原因になると思われる。そのためにもMIRのような賦活系の要素を持ちながら、全体として鎮静作用を有する薬剤が最適といえる。このことが症状別の多剤・併用治療から解放される適正化の条件と考えている。ここでは紹介しなかったが従来からあるtrazodoneという抗うつ薬は、我々の実験研究においても抗コリン作用を全く示さなかった。またセロトニン 5-HT_{2A} 受容体のアンタゴニスト作用を有しており、鎮静作用を示す。さらにはセロトニントランスポーターに作用して、セロトニン機能を促進させる。ドパミンについても前頭前野で増加させることが確認されている。MIRが抗コリン作用を多少なりとも有することを考えると、現在の抗うつ薬で最も理想的なプロファイルを有していることになる。

II. 抗精神病薬の最適化に挑む

抗精神病薬はドパミン神経阻害作用が主たる薬理作用と考えられてきたので、錐体外路症状などの副作用は避けられないものであった。しかしTable 5に示すような非定型抗精神病薬の開発、臨床導入より錐体外路症状の出現はかなり抑えられるようになった。矛盾しているが、錐体外路症

状を抑えるにはドパミン神経が作動する必要がある。なぜ、ドパミン神経を阻害しながら、黒質・線条体ではドパミン神経を阻害しないのかは諸説あるが、十分に解明されていない。しかし一方的にドパミン神経を封じ込めてきた定型抗精神病薬の時代からは大きく飛躍したことになる。

ところがこの忍容性が高いことから、非定型抗精神病薬はむしろ多剤・大量療法を容認してしまった感がある。そのなかでユニークなプロファイルを示す、新規の非定型抗精神病薬を簡単に紹介し、抗精神病薬の適正化を考えることにする。

1. Perospirone

Perospironeは典型的なserotonin-dopamine antagonist (SDA)である²⁶⁾(Table 5)。この5-HT_{2A}受容体に対するアンタゴニスト作用が線条体でのドパミン阻害を抑制していると考えられている。抗精神病薬はこのSDAタイプと後述するマルチプルに受容体阻害作用を持つタイプに大別される。どちらのタイプも錐体外路症状は出現しにくくなっている。

当講座では、Fig.10に示すように、perspironeとその代謝物をラットに投与して、内側前頭前野でドパミンが増量することを確認した。その作用は5-HT_{1A}アンタゴニストで阻害されることから、perspironeが結合親和性を有する5-HT_{1A}受容体を介して発現することを証明した。このことより中脳辺縁系ではドパミン神経を阻害し、前頭前野では促進し、また線条体には作用しないことが推測された。

2. Clozapine

Clozapineは、我が国では本年臨床導入され、従来の薬物では難治性の統合失調症に有効と世界から注目されている。Table 5に示すように多種類の受容体阻害作用を持ち、なぜ難治性症例に有効なのか不明であるが、脳内機能の特異的に阻害しないことの有用性がうたわれている²⁷⁾。本剤もやはり前頭前野でのドパミン神経促進増強作用が認められている²⁸⁾。このことは統合失調症の基盤にある陰性症状(無為自閉)の改善にはやはりドパミン神経伝達の回復が必要であること示唆している。

3. Aripiprazole

Aripiprazoleは抗精神病薬開発上、最も求められてきた薬理作用を有している²⁷⁾。統合失調症のドパミン仮説では、少なくとも幻覚妄想状態などの陽性症状はドパミンの過剰活動とされている。しかし前述のように一方的にドパミン神経を阻害することが本質的な統合失調症の治療とは言えないのである。Aripiprazoleはドパミンのパーシャルアゴニストとして登場した²⁹⁾。すなわちドパミン神経の過剰状態では、アンタゴニストとして作用し、欠乏状態ではアゴニストとして作用するのである。現在本剤の治療効果はさまざまであるが、そのことは統合失調症が単因子ではなく複合的な病因で成り立っていることを示している。最近ではグルタミン酸受容体の一つであるNMDA受容体の機能低下などが疑われている。

Table 5 . Receptor affinities of selected atypical antipsychotics

| Drugs | Receptor affinities (K _i : nm) | | | | | | | |
|--------------|---|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | D ₂ | 5-HT _{1A} | 5-HT _{2A} | 5-HT _{2C} | α ₁ | α ₂ | H ₁ | M ₁ |
| Blonanserin | 0.142 | ≥100 | 0.812 | 26.4 | 26.7 | ≥100 | ≥100 | ≥100 |
| Aripiprazole | 0.45 | 4.4 | 3.4 | 15 | 57 | — | 61 | >10000 |
| Perospirone | 1.77 | 2.9 | 0.06 | — | 17 | 410 | 1.8 | >1000 |
| Olanzapine | 11 | 7100 | 4 | 23 | 19 | 230 | 7 | 1.9 |
| Quetiapine | 160 | 830 | 295 | 500 | 7 | 87 | 11 | 120 |
| Risperidone | 4 | 210 | 0.5 | 25 | 0.7 | 3 | 20 | >10000 |
| Ziprasidone | 5 | 3 | 0.4 | 1 | 10 | — | 47 | >1000 |
| Clozapine | 126 | 875 | 16 | 167 | 86 | 1.9 | | |
| Haloperidol | 0.7 | 2600 | 45 | 1500 | 6 | 360 | 440 | 1500 |

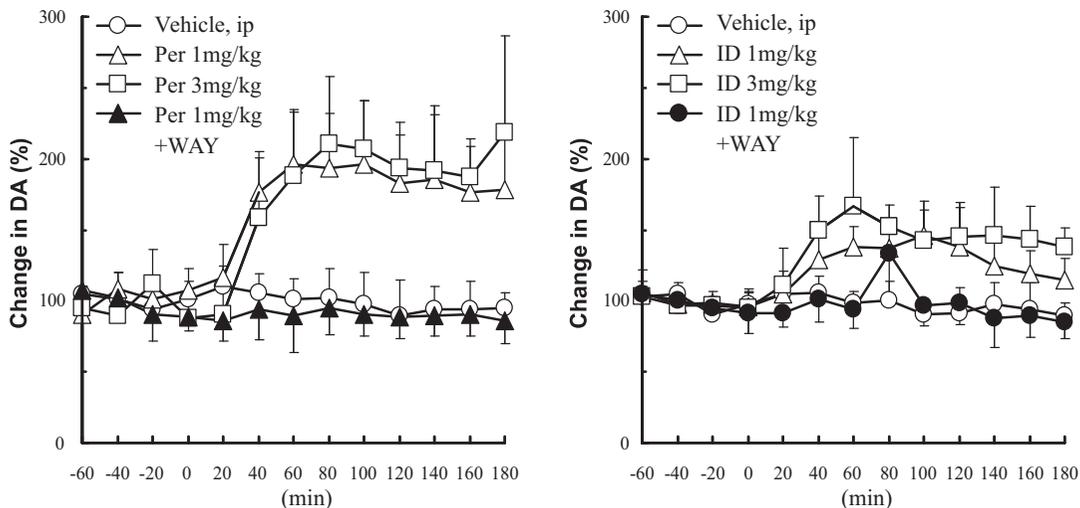


Fig. 10. Effects of perospirone (Per) and its metabolite (ID15036) on extracellular dopamine (DA) levels in the rat medial prefrontal cortex, as determined by microdialysis. Data are means±S.E.M. of 5 animals and expressed as a percentage of basal values. WAY: WAY100,356, ID: ID15036

4. Blonanserin

Blonanserinの登場は意表を突いたものであった。従来よりドパミン神経阻害作用よりセロトニン神経阻害作用を重視したマルチプルなSDAが次々と開発されていた。そのなかでSDAではなく、再びドパミン神経阻害作用を主軸にしたDSAの特徴を持っているのである³⁰。しかも錐体外路症状は非常に軽いのである。また当講座でムスカリン受容体に対する結合親和性を検討したところ、ほとんど親和性を示さないことがわかった。本剤は臨床導入されて間もないことから、今後の評価を待つ必要がある。

5. 抗精神病薬治療における最適化の条件

ドパミン神経に対する作用については結局、抗うつ薬と同様である。すなわち抗精神病薬としては、biphasicな作用を有する必要がある。Aripiprazoleは理論的には理想的な薬理作用を有している。また抗うつ薬と同様に、鎮静作用の有無が問題になる。 α_1 、 H_1 およびムスカリン受容体の阻害作用は、いわば自律神経脳の抑制であり本来の鎮静とは意味が違うのである。興奮のメカニズムは不明なところが多い、そのために多剤・大量療法を避けることができないのが現状である。今のところ鎮静作用を有する即効性で安全な

抗精神病薬は存在しない。しかし多剤大量療法では治療の後半においてもドパミン神経の回復が見込まれない症例も認められることから、非定型抗精神病薬を至適用量で、時間をかけて投与するという、待ちの治療を基本にすることが重要である。まさに後述するレジリアンスを引き出す医療である。

B. 社会的・心理学的治癒（回復）

うつ病の治癒過程では、症状は階段状に少しずつ改善すると考えられている¹³。睡眠障害、焦燥、不安、イライラ感などから改善し、そのあと抑うつ気分、興味喪失感などの順である。自覚症状が65-75%ほど改善すると社会復帰できることが多い。この時期には前述の生物学的治療によって取り残された億劫感、生きがいの喪失感などがあり、リハビリ出勤では上手くいっても、いざ正式復職したら再び症状が再燃して休職を繰り返すといった症例は増加している。そのために会社は復帰訓練や臨床心理士、EAPなどのさまざまな形で環境調整を行い、一次予防から三次予防まで積極的にかかわってきている。しかし長期休業者の新患別統計では、職種、性別にかかわらずメンタル関連障害が断トツの一位であるのが現状である。すなわち社会環境療法により、生物学的治癒での治癒

率に少しは上乘せがあると思われるが、まだ十分とは言えないのが現状である。

統合失調症では、回復期の非物質療法は地味であるが進行している。デイケア、SST、家族教育などがある程度の実績をあげている。しかし生物学的治療を重視しすぎていることが本来の能力を二次的に低下させていることもある。そのことは薬物療法の時点で適正化がいかに重要なかを体感するところである。本来の至適用量をまもらず、症状別に多剤を併用し、結果として大量療法になっている症例が現在でも多いことを再度警告したい。

C. 自己（主体的）治療（回復）

生物学的治療、そして社会・心理学的治療によってどのような問題が残るのだろうか。このふたつの治療は完全に受け身の治療法である。とくに環境調整療法などが行き過ぎると自分を取り巻く人的、物理的環境に問題があると考えようになり、自己の視点を失いがちである。このことは現代型うつ病の特徴として、他罰的で自己愛的な傾向が強いとされている問題に直結する。肥大化した自我、空想的な過去の自我をイメージして現在の不十分な自分を現実的に受け入れることができなくなっている。最終的には自己の視点において主体的な自分を受け入れる姿勢が育たなければ、真の治療を求めることができないと思われる。

最近レジリアンスという概念が注目されている。レジリアンスとは発症の誘因となる出来事、環境、病気自体に対する、跳ね返し、復元する力を示す概念である。もともと親からの虐待というようなトラウマ（PTSD）の病態理解、予防において提唱された。人が創り出す環境変化に対する可塑的な働きであり、生き延びるのに必要な力といえる。

レジリアンスとは別に自己治療という表現がある。自己治療傾向とは、症状は二次的現象であり、自我が現実に適応するための試みである。このような「適応的努力」を自我の「自己治療の試み」とした。精神疾患はある種のリズム性および回帰性を備えている。このことは躁うつ病で実証されている。統合失調症についても緊張型および妄想型である程度うかがうことができる。すなわち未

治療でも10%前後は自然に治癒するという。

自己治療のプロセスは、症状がただ単に次第に消退していく、あるいは、経過が急に停止するなどというのではなく、病像が一定の力動的な展開をたどりながら、なんらかの形で完了する、または締めくくられるという。統合失調症では本来の病勢では人格の荒廃にいたることがある。しかしその一部は非定型精神病のように変化する。そのことで人格の荒廃は免れる。さらに疫学調査ではその一部は精神性の症状が消失し、躁うつ病化するという。もちろん完全寛解する症例も少なくない。

うつ病における自己治療はどうであろう。病者は外見上動きがとどこおっているようにみえるとしても、内面は激しい葛藤や焦燥が渦巻いていることが多い。底なしの深溝に落ち込んでいきそうな動きに対して、必死に逆らって少しでも上へよじ登ろうとさせる。

下降と上昇のこうした葛藤にエネルギーを消耗して、思わず足元がずるずると落ちそうになる。下降に対する上昇への衝動が自己治療を妨げるのである。すなわち自己治療から主体的な視点をもった、そのままにしておくことが大事である。まずは休息であると言える。このことはうつ病の治療を通して、不安障害の精神療法である森田療法の導入はその本領を発揮する可能性がある。

森田療法は内発的な体験過程の尊重し、不要な介入を行ったり、過去を詮索したりしない。現実をそのまま受容させ、いわば内面の成熟を待つ。ひたすら自然の動きを重視して、それに逆らうような雑多な要因を排除していくのである。

まとめ ー真の治療（回復）をめざして

適正な薬物療法は、生物学的治療を向上させる。レジリアンス、自己治療を阻害しない薬物療法を実行することである。またそのことは社会・心理学的治療の効果も向上させる。せつかくの環境調整や精神療法も過剰な薬物療法への期待からその効用が得られないのである。さらに最後に求められるのは当事者の主体的な視点である。最も難しいことではあるが、それを視野にいれた治療こそ真の回復をめざすことになる。

文 献

- 1) 岡本長久. STAR*D研究から得られるもの アメリカでのうつ病の sequential treatmentを知る. 精神科治療学 2008 ; 23 : 277-84.
- 2) Suarez D, Haro JM. Overview of the findings from the European SOHO study. *Expert Rev Neurother* 2008 ; 8 : 873-80.
- 3) Horst WD, Preskorn SH. Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *J Affect Disord* 1998 ; 51 : 237-54.
- 4) Nakayama K. Effect of paroxetine on extracellular serotonin and dopamine levels in the prefrontal cortex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2002 ; 365 : 102-5.
- 5) Jentsch JD, Roth RH, Taylor JR. Role for dopamine in the behavioral functions of the prefrontal corticostriatal system: implications for mental disorders and psychotropic drug action. *Prog Brain Res* 2000 ; 126 : 433-53.
- 6) Westenberg HG. Pharmacology of antidepressants: selectivity or multiplicity? *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 17) : 4-8.
- 7) Blier P. Pharmacology of rapid-onset antidepressant treatment strategies. *J Clin Psychiatry* 2001 ; 62 (suppl 15) : 12-7.
- 8) Millan MJ, Gobert A, Rivet JM, Adhumeau-Auclair A, Cussac D, Newman-Tancredi A, et al. Mirtazapine enhances frontocortical dopaminergic and corticolimbic adrenergic, but not serotonergic, transmission by blockade of α_2 -adrenergic and serotonin_{2C} receptors: a comparison with citalopram. *Eur J Neurosci* 2000 ; 12 : 1079-95.
- 9) Millan MJ, Lejeune F, Gobert A. Reciprocal autoreceptor and heteroreceptor control of serotonergic, dopaminergic and noradrenergic transmission in the frontal cortex: relevance to the actions of antidepressant agents. *J Psychopharmacol* 2000 ; 14 : 114-38.
- 10) Nakayama K, Sakurai T, Katsu H. Mirtazapine increases dopamine release in prefrontal cortex by 5-HT_{1A} receptor activation. *Brain Res Bull* 2004 ; 63 : 237-41.
- 11) Hertel P, Nomikos GG, Svensson TH. The antipsychotic drug risperidone interacts with auto- and hetero-receptors regulating serotonin output in the rat frontal cortex. *Neuropharmacology* 1999 ; 38 : 1175-84.
- 12) Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther* 2007 ; 113 : 296-320.
- 13) 笠原 嘉. うつ病の概念を考える : 笠原-木村分類 (1975) と今日のうつ病臨床. 精神科治療学 2002 ; 17 : 79-84.
- 14) Han DD, Gu HH. Comparison of the monoamine transporters from human and mouse in their sensitivities to psychostimulant drugs. *BMC Pharmacol* 2006 ; 6 : 6.
- 15) Tanda G, Carboni E, Frau R, Di Chiara G. Increase of extracellular dopamine in the prefrontal cortex: a trait of drugs with antidepressant potential? *Psychopharmacology* 1994 ; 115 : 285-8.
- 16) Williams JM, Steketee JD. Characterization of dopamine transport in crude synaptosomes prepared from rat medial prefrontal cortex. *J Neurosci Methods* 2004 ; 137 : 161-5.
- 17) Morón JA, Brockington A, Wise RA, Rocha BA, Hope BT. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 389-95.
- 18) Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, VanMeter SA, Krishen A, Hampton KD, et al. Extended-release bupropion for patients with major depressive disorder presenting with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006 ; 67 : 865-73.
- 19) Papakostas GI, Nutt DJ, Hallett LA, Tucker VL, Krishen A, Fava M. Resolution of sleepiness and fatigue in major depressive disorder: A comparison of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 2006 ; 60 : 1350-5.
- 20) Wong DT. Duloxetine (LY 248686) : an inhibitor of serotonin and noradrenaline uptake and antidepressant drug candidate. *Expert Opin Investiq Drugs* 1998 ; 10 : 1691-9.
- 21) Kihara T, Ikeda M. Effects of duloxetine, a new serotonin and norepinephrine uptake inhibitor, on extracellular monoamine levels in rat frontal cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 ; 272 : 177-83.
- 22) Thase ME, Pritchett YL, Ossanna MJ, Swindle RW, Xu J, Detke MJ. Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors: comparisons as assessed by remission rates in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2007 ; 27 : 672-6.
- 23) Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001 ; 50 : 345-50.
- 24) Mørk A, Kreilgaard M, Sánchez C. The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacology* 2003 ; 45 : 167-73.
- 25) Lepola U, Wade A, Andersen HF. Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies

- in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2004 ; 19 : 149-55.
- 26) 村崎光邦. Perospironeの基礎と臨床. *臨精神薬理* 2001 ; 4 : 849-68.
- 27) DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther* 2004 ; 26 : 649-66.
- 28) Kuroki T, Meltzer HY, Ichikawa J. Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 ; 288 : 774-81.
- 29) Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 381-9.
- 30) 采 輝昭, 久留宮聰. Blonanserinの薬理学的特徴. *臨精神薬理* 2007 ; 10 : 1263-72.