

## 専門医制度委員会企画

### 第 13 回専門医制度委員会企画

## 向 精 神 薬

上 島 国 利 (国際医療福祉大学・医療福祉学部)

### はじめに

精神医学や精神医療は向精神薬の登場により飛躍的進歩を遂げ、現在の精神科臨床は薬物療法がその治療の基本となっている。同時に薬物の作用機序やヒトに及ぼす影響などの薬理作用から、精神障害の病因に迫る知見も得られている。

専門医を目指す精神科医にとり、精神薬理学の基礎から臨床応用までに通曉し、適切な薬物療法を行うことは必須のことといえよう。

### 【向精神薬】

人間の精神に作用する薬物の総称で中枢神経系にその主要な作用の場があり、精神活動や行動に変化をもたらす。大別すると精神治療薬と催幻覚薬に分かれ、精神治療薬としては、抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬、抗不安薬、睡眠薬、精神刺激薬などがある。これらの薬物の常用量では、意識状態の変化を起こすことなく、感情、思考、意欲など人間の心の働きに作用する。

### 1. 抗精神病薬

統合失調症、非定型精神病、躁病、症状精神病などの急性期、慢性期にみられる幻覚や妄想などの異常体験や病的な精神運動興奮を催眠作用を持たずに特異的に軽快、鎮静させる薬物をいう。これらの薬物は共通して神経伝達物質であるドパミンの受容体を遮断するがとくにドパミン (D<sub>2</sub>) 受容体への遮断作用が強く、これが陽性症状を消退させるが、一方錐体外路症状を惹起する。

抗精神病薬は大別すると 2 種類に分類される。

#### (1) 定型抗精神病薬

その化学構造から、フェノチアジン系、ブチロフェノン系、ベンザミド系などに分類される。これらの薬物は共通してドパミン受容体 (D<sub>2</sub>受容体) の遮断作用を有しておりこれが抗精神病作用と関連する。その一方錐体外路症状としてアカシジア、ジストニア、筋強剛、寡動などが認められる。

#### (2) 非定型抗精神病薬 (第二世代の抗精神病薬)

クロザピンを嚆矢として、幾つかの非定型薬が開発されたが、わが国で使用されているのは、1996年に導入されたリスペリドンその後のクエチアピン、オランザピン、ペロスピロン、アリピプラゾールなどがある。薬理学的特徴から SDA (セロトニンドパミン拮抗薬) ともいわれ、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体の拮抗作用に加えてセロトニン 5HT<sub>2</sub> 受容体拮抗作用を有する。この 5HT<sub>2</sub> 受容体遮断作用は、黒質線条体路のドパミン放出を促進し、それが黒質線条体遮断を緩和して、パーキンソン症状などの錐体外路性副作用を少なくしている。非定型抗精神病薬の特徴として①効果は定型とほぼ同じかややまさる、②陽性症状よりも陰性症状に効果が高い、③錐体外路症状は少ないか、ない場合もある、④認知機能を改善する、⑤QOLも改善する、⑥抗不安・抗うつ作用もある、⑦クロザピン (本邦未発売)、オランザピン、クエチアピンなどでは、体重増加、糖尿病の惹起、脂質代謝異常が出現する (表 1 は受容体遮断とそ

表1 抗精神病薬の受容体遮断とそれに伴う副作用

受容体	副作用
D <sub>2</sub> ヒスタミン H <sub>1</sub> ムスカリン	錐体外路症状・プロラクチン上昇 鎮静・体重増加 認知機能低下・口渇・便秘 頻脈・霧視・尿閉
$\alpha$ 1 アドレナリン	起立性低血圧

れに伴う副作用である)。

## 2. 抗うつ薬

抑うつ気分を正常化し、思考力や集中力の減退や意欲の低下を改善し、不安感や焦燥感を鎮静させるうつ病ならび抑うつ状態の治療薬をいう。うつ病の寛解後も用いることにより再燃、再発を防ぐことも可能である。

### (1) 第一世代の抗うつ薬

炭素環が3個連絡した化学構造を有する三環系抗うつ薬イミプラミンを嚆矢として幾つかの薬剤が含まれる。

作用機序は、セロトニン (5HT) そしてノルアドレナリン (NA) の作動性神経シナプスにおいて、5HT および NA のトランスポーターに結合し、それらの神経伝達物質が、シナプス前部神経終末への再取り込みを阻害する。その結果シナプス後部神経細胞上の 5HT・NA 受容体に結合する神経伝達物質の量を増加させ 5HT および NA 情報伝達の効果を増強させる。三環系抗うつ薬は、アセチルコリン受容体、ヒスタミン受容体、 $\alpha$ 1 受容体の遮断作用を合わせ持つので、これらの作用は副作用として出現する。アセチルコリン受容体遮断は、口渇、排尿障害、便秘、目の調整障害として出現し、さらに高齢者では知的能力にも悪影響を及ぼす。 $\alpha$ 1 受容体遮断は低血圧をはじめとする心循環系障害をもたらす。

### (2) 第二世代の抗うつ薬

1980 年以降に導入された三 (四) 環系抗うつ薬をいい、第一世代の抗うつ薬と比較し、即効性のあるものがあり、副作用も全般的に軽減されている。作用機序も 5HT 受容体、NA 受容体双方

に作用するものや、NA 受容体に選択性を持つもの (マプロチリン)、更にミアンセリン、セチプチリンのように NA シナプス前部神経終末に存在し、自己受容体として働く  $\alpha$ 2 アドレナリン受容体を遮断し、NA 作用を増強する薬剤もある。その効果は第一世代の抗うつ薬を凌駕するものではなかった。

### (3) 第三世代の抗うつ薬

現代、軽症から中等症のうつ病に世界各国で第一選択薬とされるのは、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) である。

第一及び第二世代の抗うつ薬には抗アセチルコリン作用があり、使い難い側面があったが、SSRI や SNRI にはほとんどなく使い易いという利点がある。しかしながら投与初期の約 2 週間以内にみられる消化器症状としての嘔気、心窩部不快感、下痢などの症状のため早期脱落例もみられる。

治療効果に関しては、第一、第二世代の抗うつ薬を凌駕するものではないが、副作用の少なさを大きな特徴とする。効果発現に関しても他世代と同様に 2 週間程度を要する。なお治療初期にみられる焦燥、不安、パニック発作、衝動性、不眠、易刺激性などは activation syndrome とよばれる中枢刺激作用である。なお SSRI の急激な中止に伴い、discontinuation syndrome が出現することがある。中止後 1~3 日以内に、めまい、嘔気、倦怠感、不眠、抑うつ、焦燥などがある。

わが国では、SSRI としては、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリンの 3 剤が、また SNRI としては、ミルナシプランが臨床使用されている。またこれらの薬剤は、うつ病以外にもパニック障害 (パロキセチン・セルトラリン)、強迫性障害 (パロキセチン・フルボキサミン)、社会不安障害 (フルボキサミン) などの不安障害にも適応を有している。

## 3. 気分安定薬 mood stabilizers

抗躁作用と躁うつ予防効果を持つ薬剤を総称し

て気分安定薬という。その使用により、急性期には躁状態が鎮静化され、維持投与を行うことにより、再発し易い躁うつ病（双極性障害）の再発予防効果を持つ。

#### (1) 炭酸リチウム ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ )

リチウム塩は機能的な精神病に対して予防効果を持つことが知られた最初の化学物質である。効果の発現は緩徐で即効性はないが、より自然な鎮静効果を示す。抗うつ薬の効果が十分認められない難治性うつ病に対して、本剤を付加する強化療法の効果が認められている。副作用としては投与初期の下痢、振戦、多尿などがある。有効量と中毒性の幅が狭く、血中濃度が  $2.0 \text{ mEq/L}$  を超えるとリチウム中毒となり、発熱、構語障害、意識障害、けいれん等を起こし死亡する。また慢性投与により甲状腺機能低下症がみられることがある。

作用機序としては、神経伝達物質が受容体に結合したあとの細胞の中での情報伝達系に影響を及ぼす。とくにイノシトールリン脂質——カルシウム動因経路に影響する。

#### (2) パルプロ酸

単純側鎖を持つカルボキシル酸で、抗けいれん作用を有することから、わが国では、各種てんかん、てんかんに伴う性格障害（不機嫌易怒性）の治療薬として長年用いられてきた。ところが諸外国で双極性障害の躁状態患者に有意な改善がみられることが証明され、欧米では、抗躁薬としての認可がされた。わが国でも 2002 年に抗躁薬としての適応が認められた。

副作用として用量依存性の高アンモニア血症には注意が必要である。

作用機序として、神経細胞のナトリウムチャンネルの働きを抑えて、神経細胞の過剰興奮を抑制する作用が推測されている。

#### (3) カルバマゼピン

イミプラミンに類似した三環系化合物であり、わが国での適応は、てんかん、てんかん性格に伴う精神障害、統合失調症の興奮状態、躁病・躁うつ病の躁状態、三叉神経痛である。本剤の抗躁作用と病相予防効果は本邦の Okuma らにより最初

に確認され、世界的にも認められるところとなった。

用量依存性に生じる副作用として眠気、めまい、ふらつきが多いが、減量によって改善したり、一過性のことも多い。重篤な副作用として Stevens-Johnson syndrome がある。皮疹が生じたら直ちに本剤を中止することが大切である。

気分安定薬 3 剤の抗躁作用に顕著な差はないが、バルプロ酸やカルバマゼピンはリチウム抵抗性患者に用いて有効な例もある。

### 4. 抗不安薬

向精神薬のうち病的な不安、緊張を軽減させる薬物の総称である。

#### (1) ベンゾジアゼピン (BZ) 系抗不安薬

1960 年代初頭に、最初の BZ 系抗不安薬としてクロルジアゼポキシドが導入されて以降、ほぼ類似の構造及び薬理作用を持つチエノジアゼピン誘導体を含めれば 18 種類の抗不安薬が主として神経症（不安障害）や心身症を中心に用いられている。これらの薬物は抗不安作用、筋弛緩作用、抗けいれん作用を有している。

軽度の精神および身体依存があるため、欧米ではその依存や乱用を危惧してこれらの薬物の使用に関しては控え目であるが、わが国では殆んど問題とされていない。近年では統合失調症の急性増悪の際やうつ病治療の初期にも用いられることが多い。

副作用としては、ふらつき、めまい感、ねむけ等である。

#### (2) セロトニン ( $5\text{HT}_{1A}$ ) 受容体アゴニスト

タンドスピロンは、 $5\text{HT}_{1A}$  受容体の部分アゴニストであり、不安を形成すると考えられる海馬などの神経活動を抑制する。

その作用機序は、大脳辺縁系に存在するシナプス後膜  $5\text{HT}_{1A}$  受容体に選択的に作用し、抗不安作用を示す。

## 5. 睡眠薬

中枢神経系に抑制的に働く薬剤のうち睡眠への導入と維持が選択的かつ強力な薬剤の総称である。

非ベンゾジアゼピン受容体作動薬とベンゾジアゼピン受容体作動薬に分類され、昨今よく使われるのは、後者である。

その作用機序はベンゾジアゼピン受容体に直接結合し、GABAの作用を増強し、GABAによるCl<sup>-</sup>チャンネル開口頻度を増加させる。血中半減期の長短により、超短時間作用型から長時間作用型まであるので患者の不眠のパターンにより適切な薬剤を選択する。

### 文 献

- 1) 上島国利編著：精神科薬物療法入門。金剛出版，東京，2005
- 2) 渡辺雅幸著：こころの病に効く薬。星和書店，東京，2004

### 腕試し問題

問1. 向精神薬のわが国への導入について、それぞれ最初に臨床使用が認可された薬物はどれか、誤っているのをあげよ。

- a. 抗精神病薬 クロルプロマジン
- b. 三環系抗うつ薬 イミプラミン
- c. ベンゾジアゼピン系抗不安薬 クロルジアゼポキシド
- d. ベンゾジアゼピン系睡眠薬 リスベリドン
- e. 気分安定薬 炭酸リチウム

問2. わが国の向精神薬使用の実態を、他の先進諸国に比べたとき、誤っているものはどれか。

- a. 多剤併用が多い。
- b. 抗不安薬の使用頻度が高い。
- c. 抗不安薬の長期漫然投与が多い。
- d. 抗精神病薬のデポ剤の使用が多い。
- e. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) のフルオキセチン (プロザック) を用いることができない。

問3. 次の項目のうち誤りはどれか。

- a. 定型抗精神病薬は、陰性症状より陽性症状に効

果が高かった。

- b. 定型抗精神病薬では悪性症候群が発症する危険がある。
- c. 非定型抗精神病薬のなかには内分泌系の副作用の惹起がみられる薬物もある。
- d. 非定型抗精神病薬最大の欠点は錐体外路症状の惹起である。
- e. 非定型抗精神病薬には我国に導入され10年以上経つ薬剤もある。

問4. 非定型抗精神病薬について誤りはどれか。

- a. 肥満や糖尿病を惹起する薬がある。
- b. 高プロラクチン血症はどの薬剤でも呈さない。
- c. 認知機能に与える影響は定型薬より少ない。
- d. セロトニン受容体にも作用する。
- e. 今後も新しい非定型抗精神病薬の導入は続く予定がある。

問5. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) について、誤りはどれか。

- a. わが国に導入されているのはたった一種類である。
- b. 社会不安障害にも効果がある。
- c. activation syndrome が出現することがある。
- d. 18歳未満への投与は禁忌ではないが、慎重に行うべきである。
- e. パニック障害にも適応があるものもある。

問6. 抗うつ薬について誤りはどれか。

- a. 三環系抗うつ薬は抗コリン作用が強い。
- b. 三環系抗うつ薬の大量服用は心循環系に影響し、時に致死的となる。
- c. 遅発性ジスキネジアの発症は極めて少ない。
- d. 我国に最初に導入された SSRI はフルボキサミンである。
- e. 薬効に主として関連するのは、神経伝達物質セロトニンとドパミンである。

問7. 気分安定薬について、誤っているのはどれか。

- a. 炭酸リチウムは即効性である。
- b. バルプロ酸で高アンモニア血症がみられることがある。
- c. カルバマゼピンでは発疹が副作用として出現することがある。
- d. 炭酸リチウムの血中濃度が2.0 mEq/L以上で生命の危険を伴う副作用が生じる。

e. 双極性障害が主たる適応症である。

問 8. ベンゾジアゼピン誘導体系抗不安薬について誤っているのはどれか。

- a. 筋弛緩作用がある。
- b. 抗けいれん作用がある。
- c. 身体的および精神的依存は全くない。
- d. GABA 受容体の働きを助ける。
- e. わが国では 10 種類以上の薬剤が用いられている。

問 9. 次の薬剤と副作用の組み合わせで誤っているものはどれか。

- a. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) — 薬物依存
- b. ベンゾジアゼピン誘導体系抗不安薬 — ねむけ

c. 非定型抗精神病薬 — 肥満・糖尿病惹起

d. 気分安定薬 (カルバマゼピン) — スティーブンジョンソン症候群

e. 三環系抗うつ薬 — 口渇

問 10. 次の精神障害の治療に用いる薬剤との組み合わせで正しいものはどれか。

- a. 強迫性障害 — SSRI
- b. 双極性障害 — 抗不安薬
- c. 全般性不安障害 — 抗精神病薬
- d. パニック障害 — 精神刺激薬 (メチルフェニデート)
- e. 社会不安障害 — 気分安定薬

【腕試し問題の解答は次号以降に掲載します】

#### 【第 12 回専門医制度委員会企画・腕試し問題解答】

問 1. 個々の精神科医療施設が自発的に行う救急診療の対象ケースを精神科マイクロ救急ケースと呼ぶ。

問 2. 精神科三次救急ケースは、緊急措置入院、措置入院、応急入院を要するケースと定義される。

問 3. 精神科マクロ救急システムは、必ずしも措置入院を主体とするわけではなく、精神科一次、二次救急を主体とする初期救急施設の設置も要請されている。

問 4. 受診意思を欠き、しばしば拒否する精神科救急ケースを堅い救急と呼ぶ。警察経由でも受診意図があれば、柔らかい (ソフトな) 救急である。

問 5. 移送制度 (精神保健福祉法 34 条) の新設によ

って、精神科救急ケースの搬送における行政の責任は増大したが、警察官職務執行法は依然として有効であり、措置入院該当ケースの保護と搬送の主力は警察と考えられる。

問 6. 消防法には、精神科救急ケースの搬送を拒否できるとの規定はない。

問 8. 2007 年 4 月末現在、わが国の精神科病棟で最も医療費給付の高い病棟は、医療観察法指定入院医療機関の当該病棟である (スーパー救急病棟の約 2 倍)。