

中枢ノルアドレナリン系の精神医学的意義

山本 健一^{1,2)}, 榛葉 俊一²⁾

Ken-ichi Yamamoto^{1,2)}, Toshikazu Shinba²⁾: The Central Noradrenergic System in Psychiatry

種々の向精神薬の作用部位として中枢モノアミン系が重視されているが、本稿はそのうち特に中枢ノルアドレナリン (NA) 系の機能と機能障害について、これまでに解明されてきた知見を整理・俯瞰し機能性精神障害の病態生理学的理解に寄与せんとしたものである。

中枢 NA 系は、脳幹に細胞体を有し中枢神経系のほぼ全域にその線維を投射する NA 含有ニューロン集団であり、末梢 NA 系と同様、ストレス時におこる生体反応 emergency reaction を担い、交感神経活動ばかりでなく精神的緊張 (覚醒水準) を支える系である。それ故、その過剰活動は交感神経の緊張のみならず過覚醒すなわちストレスに直面した時と同じ心理状態をもたらし、この結果不眠・不安が生じ過敏・易刺激的となり、激しくなると被害的、易怒的にもなる。逆にその活動が低下すれば、交感神経の緊張はゆるみ、過眠になりやすく反応が鈍く、鈍感で、現実感がなく無感動になる。過剰なストレスにより NA の貯留がおこる等、脳内 NA 系の異常が生じてくることは動物実験ですでによく知られている。

中枢 NA 系の異常、特にその過剰活動は過覚醒という形で現れ、不安障害、統合失調症、気分障害さらには老年性精神障害の周辺症状などストレスに関する機能性精神障害を貫いて存在し、それぞれにおいて重要な役割をはたしている。Major, minor を問わず鎮静剤の過覚醒に対する効果はその抗 NA 作用を介すると考えられる。抗うつ薬の中には NA 機能を持ち上げるものがあるが、そうした薬を、過覚醒を伴ううつ病に使う場合は注意を要す。精神科診断学に再検討の機運が起こっているが、中枢 NA 活動の異常が分類学的診断名を超えて広く存在し重要な役割を持つことは、人為的分類を超えた客観的事実であり、機能性精神障害の病態生理学的理解や診断学、治療学に新しい見方を開くものである。

<索引用語：ノルアドレナリン，ストレス，機能性精神障害，過覚醒，次元的分類学>

1. はじめに

19世紀末から20世紀初頭にかけて、Kraepelinにより脳に器質的基盤が不明な大部分の精神障害・機能性精神障害についても、神経学的疾患と同様「疾患単位」に分類できるという仮定の下に、症状とその経過をたよりに精神障害を体系的に分類する試みがなされた⁸³⁾。この分類学的診断法に関しては、彼の後も多くの議論が続いてい

たが¹⁴⁶⁾、操作的診断基準が導入された1980年あたりからこれに準じたものが急速に世界的に広く用いられるようになり³⁾、これにより精神医学の共通用語ができ、生物学的研究が大いに促進されてきたことは事実である。

しかし新 Kraepelin 主義と言われるこの診断法に、20数年の試用期間を経た今日、再び多くの疑問の声が上がっている。先ずこの分類を生物

著者所属：1) 式場病院, Shikiba Hospital

2) 東京都精神医学総合研究所ストレス障害研究チーム, Tokyo Institute of Psychiatry

受 理 日：2009年7月4日

学的に裏付ける特異的变化は未だ発見されていない。精神生理学的変化、生化学的变化の何れも非特異的である。特に近年精力的に進められてきた分子遺伝学の成果から、統合失調症と気分障害の二分法自体にも疑問が呈されている²²⁾。また薬物療法の実態においても、この診断法はあまり役に立たないものになりつつある¹⁴³⁾。

機能性精神障害の本態を考えるにあたり、20世紀後半に導入され、機能性精神障害の治療に革命的ともいえる変化をもたらした向精神薬は重要な手掛りといえる。その薬理学的研究が引き金となって、脳幹に発し脳の広範な領域に投射し精神活動の基調を制御する3つの大きなアミン系、すなわちノルアドレナリン (NA) 系、ドーパミン (DA) 系、セロトニン (5-HT) 系が注目されるに至り、これらに関する研究が長足の進歩をとげてきた (NA と DA は、ともにカテコール基をもつアミンなのでカテコラミン CA と総称されることもある)。しかし今日、その研究の方法論も分野も複雑多岐にわたり、それらの知見を統一的に理解・展望することが極めて困難になっており、このためその成果は精神医学の進歩にも、精神薬理学的進歩にさえまだ充分生かされていないのが実状である。

本稿は、向精神薬の作用機序として問題にされることの極めて多い中枢 NA 系の機能と機能異常について、今日までに明らかになっている研究成果を整理・俯瞰し、これに基づいて機能性精神障害の病態生理と向精神薬の奏功機序に関して、最近の精神科診断学再検討の動向をふまえて考察したものである。

NA は 1946 年、von Euler が発見した交感神経終末から分泌される神経伝達物質である³¹⁾。それは 20 世紀初頭、高峰讓吉が副腎髄質から分泌されるホルモンとして発見したアドレナリンが脱メチル化されたものであった。交感神経-副腎系は、この頃すでに Cannon により fight or flight 時の生体反応である emergency reaction・ストレスを担う仕組みとして解明されていた¹⁵⁾。

50 年代に入り、Vogt は NA が脳内に広範に存

在することから、これを伝達物質とするニューロン系が脳内にも存在することを予想した¹⁵⁴⁾。そして 60 年代にはモノアミンを蛍光物質に変換して観察する組織蛍光法が開発され、これによりこのニューロン系の形態学的全容が解明されるにいたった。すなわち Dahlstöm と Fuxe らのスウェーデン学派はこの手法を脳に適用し、NA 含有ニューロンの細胞体が延髄から橋にかけて存在することを見出し、それらを7つの群に分け A₁~A₇ と命名した²⁵⁾。これらのうち A₆ は哺乳類で特に大きく、従来の形態学で青斑核 (LC) と呼ばれていた部分に一致する。

これらの7つの細胞群の細胞体から出る無髄線維は、中枢神経のほぼ全域を瀰漫的に覆っているが、その投射領域の違いを考慮すると overlap はあるが2つの系に分けられる^{101,149)}。すなわち LC (A₆) とその近傍の A₄ に発する LC 系と、それ以外 (A_{1,2,3,5,7}) から発する非 LC 系がそれである。LC 系は中枢神経の全域に線維を送っているが、特に大脳新皮質・海馬・新小脳など系統発生的に新しい領域は LC 系のみから投射を受けている。一方、視床下部、扁桃核、脊髄の中間質外側核等は NA の密な領域であるが、これらは主として非 LC 系の投射を受けている。

種々の哺乳類で比較すると、LC を構成する NA ニューロンの数は大脳新皮質の体積の対数に比例して増加する⁹⁹⁾。このため大脳新皮質が発達した動物では、1 個の LC ニューロンの負担が飛躍的に増える。これは LC が人類の一つの脆弱点であることを示唆している¹⁶³⁾。

2. 中枢 NA 系の機能と機能異常

色々なストレスの直後に脳を取り出して生化学的測定をしてみるとほとんどの脳部位で NA 濃度は減少し、3-methoxy-4-hydroxy-phenylethylene glycol (MHPG, NA 放出後の代謝産物) は逆に上昇している⁴⁶⁾。これはストレスによりそこで NA が放出されたためであると解釈されていたが、このことはプローブ先端の細胞外液の濃度を直接調べる技術・microdialysis によって確

認されている^{103,174}。NAニューロンは末梢神経系でストレスを担う系とされているが、中枢神経系でも同様の役割を担っているといえよう。

このストレスによるNAの放出の仕方にはLC系と非LC系でやや違いがある。たとえばストレス刺激を自分でcontrolできる (controllable) 条件下でストレスを受けるのと、controlできない (uncontrollable) 条件下で受けるのでは直接加わるストレス刺激の物理量は同じであっても、controllable 群では新皮質等LC系のNAの放出が強く非LC系の放出が弱い、uncontrollable 群では視床下部等の非LC系で放出が強いという¹⁴⁴。また音刺激-ストレス刺激を条件付けしておいて、音刺激で不安を誘発しただけで新皮質ではNA放出が見られるが、視床下部では見られないという microdialysis の知見もある¹⁰⁰。これらは両系の投射領域の違いに対応して、LC系が精神的ストレスに関係しているのに対し、非LC系がむしろ肉体的ストレスに関係が深いという分化を示唆しているようにみえる。しかし両系の投射は多くの部位で重なっており、また現実のストレスもどちらかに分かち難いことが多い。

(1) 交感神経活動への影響

A₅より脊髄中間外側核 (交感神経節前線維の運動核) への強力な投射があり^{67,94}、頸髄からの逆行性刺激によりA₅と考えられるニューロンの活動と交感神経の発火頻度の間に、やや遅れて高い相関があるという報告がある⁶⁸。またA₁、A₂より視床下部の視索上核 (血圧を上昇させる vasopressin を分泌)、室傍核 (ACTH-副腎皮質系を活性化する CRF を分泌) へそれぞれ投射が解明されてきている^{24,45}。このように非LC系NAニューロンは交感神経及び下垂体-副腎皮質系の中枢に直結している。

非LC系のA₅の電気刺激で血圧が上昇することも知られている¹⁵⁹。この時心拍数は減少するが、あらかじめ迷走神経求心路を切断しておくこととA₅刺激によるこの徐脈は頻脈へと逆転するので、徐脈は迷走神経系を介する feed-back inhibition

と考えられる¹⁵⁹。このA₅刺激による昇圧反応はここを6-hydroxydopamine (6-OHDA, CAニューロンの選択的神経毒²¹) の注入で破壊すると消失するという⁶⁷。また、A₁、A₂領域の電気刺激で視床下部からのCRFや vasopressin の分泌は増加するが、この領域を破壊すると拘束ストレスによるCRFの分泌は減少することも知られている^{26,123}。一方、LC系の電気刺激による散瞳、心拍数増加、ゆっくりした血圧の増加等も報告されている^{29,79}。

(2) 過覚醒と低覚醒

LCのニューロン活動はREM睡眠時は完全に沈黙しているが、徐波睡眠ではわずかに発火をはじめ、覚醒とともに本格的に活動するようになることは種々の動物でよく知られている^{9,59}。FooteらはサルでLCニューロン活動と脳波を同時記録しLCニューロンが、覚醒時においても脳波の低振幅速波化と高い相関をもって活動することを観察し、またこのニューロン活動が「見知らぬ人が実験室に入る」とか「好きな食べ物を見せる」といった不安や情動的興奮を呼び起こす刺激 (彼らのいう arousing stimuli) で著明に発火上昇することを報告している³⁶。そしてLCニューロン活動はネコで拘束や white noise ストレスで上昇する¹のみならず、パブロフ型条件反射で不安を条件づけると条件刺激の提示によって不安を誘発しただけで上昇することも報告されている¹¹²。筆者らは「ヨーイ・ドン」でレバーを押す課題をオペラント条件づけしたラットで、予告刺激 (「ヨーイ」) 提示後レバー押し (「ドン」) までの精神的な緊張に対応してLCニューロン活動が上昇することを見出した¹⁶⁸。筆者らはまた、動く点光源を眼球で追視するよう訓練したサルで、正しい追視時に明確に一致してLCニューロンの活動が上昇することも見出している^{164,170}。正しい追視は注意 (精神的緊張) の一つの指標と言える。これらの知見は精神活動というものが、脳の物質の動きと表裏一体であることを示す好例である^{163,164}。

麻酔下の動物の LC やその上向路を電気刺激すると脳波の脱同期化がおこり、さらに続けると行動上の覚醒がおこる⁷⁹⁾。また $\alpha 2$ 自己受容体の遮断を介して NA ニューロンを刺激する yohimbine を LC へ微量注入すると脳波の脱同期化がおこり睡眠時間は減少する²⁷⁾。逆の作用を持つ clonidine を LC へ微量注入すると逆に脳波の同期化がおこる²⁷⁾。CA を放出させる amphetamine は強力な覚醒効果を持ち「頭が冴えてくる」ため覚醒剤とも呼ばれている。

精神生理学では覚醒時に「覚醒水準」vigilance というものがあると考え⁷⁹⁾、それをあらわす指標としてよく交感神経活動を用いてきた¹³⁹⁾ (従ってそれは精神的緊張ないし精神的ストレスと同義語といえる)。とりわけ精神的発汗を手掌のコンダクタンス等で測る皮膚電気活動はその寵児であった^{91,139)}。Lader は一連の皮膚電気活動の臨床的研究により、皮膚コンダクタンス反応 (SCR) の馴化 habituation (馴れ) の速度と皮膚コンダクタンスの自発変動 (SF) の頻度の間には強い相関があり、ともに覚醒水準の良き指標であることを見出した^{89,91)}。SCR とは新奇な感覚刺激によって惹き起こされる一過性の精神的緊張を反映した手掌等での発汗反応をいい、SF とは無刺激時にみられる精神的発汗の自発的な動揺をあらわす。

yohimbine を全身投与すると、過敏になるため SCR の馴れが遅くなり、SF の頻度が増加する。逆に clonidine を全身投与すると SCR の馴れが速くなり、SF の頻度は減少し、clonidine の量が多くなるとこれらは消失する¹⁷¹⁾。汗腺の交感神経支配は例外的にコリン作動性であるので、この yohimbine, clonidine の効果は中枢 NA 系を介したものであると考えられる。そしてまた 6-OHDA で LC を破壊すると SCR も SF も消失する¹⁶⁵⁾。SCR の消失は外的刺激に鈍感になっていることを反映し、SF の消失は精神的緊張の自発的な動揺の消失を意味する。中枢 NA 系 (特に LC 系) が唯一の覚醒系とはいえないが、これがいわゆる覚醒水準を調節する重要な系であること

は確かである^{79,91)}。

(3) 過敏と鈍感：ストレスへの反応性

6-OHDA を脳室内投与して数週間すると passive aggressiveness と呼ばれる現象が目立ってくる¹⁰²⁾。これは、外から刺激が無い時は大人しく鈍感に見える動物が、棒でつつくとか、空気をふきつける¹⁰²⁾、あるいは群居させる¹¹⁾、子供をとりあげる¹³⁶⁾といったちょっとした刺激に驚愕し異常に興奮し、暴れたり攻撃的になり、人でいえば「気が立った」状態になる現象を言う。これらの機序が中枢 NA 系破壊後の代償的な受容体の増加 (除神経過敏) によることが解明されている¹⁶⁰⁾。また d-amphetamine を全身投与すると air-puff に対する驚愕行動 (驚愕反応) が増強し、その馴れが遅延することも知られているが、この変化は NA の合成阻害剤である FLA-63 によって拮抗される⁸⁰⁾。逆に、LC を 6-OHDA 注入で破壊すると、動物は外的刺激に鈍感になり、自発性もなく毛づくろいせず不潔になる¹⁶⁰⁾。

サルを電気刺激すると、サルは不安や恐怖の表情を示すと報告されている¹¹³⁾。また健常者に yohimbine を投与した時の報告では、交感系の興奮や呼吸促進とともに不安・焦燥・緊張が亢進し、易刺激的で情緒不安定となりさらには攻撃的となり恐怖感さえ起こるといふ⁶³⁾。「怒り」や「恐怖」は fight or flight に伴う主観的感情であり、「不安」はそれらが軽度で未分化な感情である。

以上をまとめると表 1 のようになる。中枢 NA 系は覚醒水準を支える系であり、その活動過剰と活動低下はそれぞれ「過 NA 症候群」、「低 NA 症候群」と呼ぶべき症候群を作り出すと考えられる。

3. 中枢 NA 系異常の成因

破壊や薬物を用いることなく中枢 NA 系機能の異常はおこり得るだろうか？

北山らは雌ラットを回転ドラムによる強制走行ストレスに長期間曝すと、中には身体疲労から回

表1 中枢 NA 機能の過剰と低下をもたらすもの

中枢 NA 活動	過 剰	低 下
交感神経活動	緊 張	低 下
覚醒水準	過覚醒	低覚醒
睡 眠	不 眠	過 眠
反応性	過敏・過剰	鈍 感
感 情	不安・不安定→恐怖・怒り	鈍麻・非現実感→無感動
皮膚電気活動		
皮膚コンダクタンス反応	馴化おそい	馴化はやい→消失
自発変動	高頻度	低頻度→消失
	過 NA 症候群	低 NA 症候群

復した後になお長期間にわたり自発活動の著しい低下と発情周期の消失を示すものが少なからず出現するのを見出し、これをうつ病のモデルとした^{55,98}。こうしたモデル動物は、過敏、攻撃的、孤立的という行動上の特徴をもち、蛍光組織化学で調べると脳内 NA 細胞の NA 蛍光が増強しているが⁷⁸、生化学的に調べると NA 濃度は上昇し、NA の代謝回転が低下しているという⁸¹。NA が貯留しているというこの所見は、このモデル動物が普段は低覚醒にあるが、何らかの刺激により過覚醒になりやすい状態にあることを示唆している。他にも Footshock や長期間の拘束ストレスなどの過剰なストレスにより脳内 NA の生合成が促進され、その結果 NA 濃度が上昇してくると報告がいくつかある^{57,69,117}。

このような過剰なストレス後におこってくる中枢 NA 系の異常はどのような機序で生じるのであろうか？

中枢 NA 系活動がストレスにより上昇することはすでに見た。また激しいストレス刺激によっても、中枢の NA ニューロンを直接電気刺激しても、刺激後に NA 生合成の律速酵素 tyrosine hydroxylase (TH) の活性が上昇し^{48,118,122,157}、さらにはこの酵素の誘導がおこることも知られている^{93,120,126}。また NA の合成にかかわる他の酵素、補酵素も、ストレスにより NA を上昇させる方向へ変化をするという報告もある^{120,126}。そして NA 含有細胞の脱分極が、Ca イオンの流入

を介して TH mRNA の転写を引き起こすということも解明されてきている⁷⁶。こうした知見を総合すると、ストレス後におこってくる脳内 NA 濃度の上昇は、ストレス→NA 過剰活動→NA 過剰分泌（過剰使用）→NA 過剰合成という神経可塑性が、TH 等の変化を介して存在していることがわかる^{6,85}。これ自体は本来、生理的・代償的な変化にすぎないだろうが、ストレスが過剰な場合この変化も過剰になるものと考えられる。

ストレスにより NA 活動が低下することを示す動物実験の証拠も、その仕組みの解明もまだ不十分と言わざるをえないが、不要な過剰活動を抑制する何らかの逆の代償機構が存在してもおかしくない。NA 代謝回転の低下や down regulation はそれかもしれない^{81,127}。プラスとマイナスは反対方向の変化であるが、病態生理学的には関係深い事が多い。

何れにせよ、これらは中枢 NA 系の異常が、一種の心身症として、個体と環境との相互作用によって生じうることを示唆するものである。過剰なストレス後におこってくる NA の貯留は、異なったストレス間の相乗効果や、ストレスが繰り返し加わることにより過 NA 症候群が重症化していくことの機序をよく説明してくれる。また再燃しやすくなる原因として「よく治っていない捻挫のクセ」のような機序も考えられる。

こうしたことがおこるには環境要因の他に、それがおこりやすい体質や遺伝性、内分泌環境の変

化, 加齢による変化, 脳損傷後の NA 線維の代償的増殖⁹⁵⁾, さらに不適応になりやすい人格の特徴・人生観・価値観・自己評価といった内的要因が脆弱因子として関与することも当然考慮すべきである。

4. 精神障害における中枢 NA 系の異常

以上をふまえて精神障害と NA 系の異常との関係を検討してみよう。ここで病名や診断基準は引用されている文献によって異なるが、ほとんどは DSM-III 導入以後のものである。

(1) 不安障害

不安障害とは軽度の過 NA 症候群そのものといえる。しかし、その病態生理はその下位分類より少しずつ違った面もあるようである。

心的外傷後ストレス障害 (PTSD) : 激しいストレスの後におこってくるこの精神障害の診断基準の中に過去の研究をふまえて DSM-III 以来、「覚醒の亢進を示す持続的な症状 (外傷前には存在しなかったもの)」という項が入れられている。そしてその例として「入眠困難, 易怒性, 集中困難, 過度の警戒心, 過度の驚愕反応」が挙げられている^{3,4)}。初期の精神生理学的データは常時過覚醒にあることを示すものだったが、その後「安静時」の研究がすすんだ結果、それは被験者のおかれた条件によることがわかってきた。しかしそれでも、PTSD 患者が軽いストレス刺激によっても過度の過覚醒を誘発されやすい状態にあるということでは知見は一致している^{40,107)}。PTSD の成因として中枢 NA 系が重要であることはすでに Southwick らの優れた総説で指摘されていたが¹³⁷⁾、Geraciotti らは戦傷 PTSD 患者の髄液の NA 濃度が定常的に高値にあることを見出し、その濃度と PTSD の臨床スコアの間に正の相関があることを報告している⁴⁴⁾。この知見は、激しいストレスにより脳内 NA 濃度が過剰代償的に増加するという先に見た動物実験の結果とよく一致する。また PTSD に対する clonidine や propranolol の有効性も証明されている^{32,77)}。

PTSD の症状には過覚醒の他に「連想の侵入」と「回避」も挙げられ、前者はパブロフ型条件反射の汎化によって、後者は負のオペラント条件付けによって一応説明されているが、薬物への反応性からすると、NA の過剰はこれらの症状を増幅していると考えられる。

急性ストレス障害 : この概念は DSM-IV から導入され、PTSD との違いは 4 週間以前か以後かという他に解離症状の有無が加えられた点にある⁴⁾。解離症状が重視されたのはこの概念の導入の当時、ストレス直後の解離症状の有無が PTSD の発展へ連動するという説が有力だったためであるが¹⁴⁾、その後の研究でその相関は否定されて PTSD の概念と一貫性がなくなっており¹⁷⁶⁾、今後の調整がまたれる。他の症状は PTSD と共通であり、本質的な違いが 4 週間で生じるとは考えにくい。しかし過度のストレスや激しい情動にともない解離症状が生じやすいことは確かであり、薬物への反応性からみても解離症状の発現機序に NA 系が関係している可能性が高い。一方、解離症状を出しやすい人は普段、非現実感を伴うことが多く、交感神経活動がむしろ低い傾向にあるといった知見も出ているが^{132,133)}、まだ生物学的研究の成果が少ないので本稿ではその詳細に立ち入らないことにする。

パニック障害 : パニック発作は何らかの誘因でおこる phasic な過覚醒である。このような発作をおこす人は、発作のない時でも皮膚電気活動、血漿 NA 濃度、自覚的な不安尺度が高い傾向にあり、また暗算したり、人前で即興で話すなどの軽いストレス負荷で、これらの尺度がすぐに増大する不安定な状態にあるという^{12,61,119)}。またこれらの人々は yohimbine 投与により健常者に比しパニック症状と共に心拍数の増加、血漿 MHPG 濃度の増加が誘発されやすいこともよく知られている¹⁹⁾。NA ニューロンを刺激する idazoxan を健常者に投与してパニック発作が再現されたという報告もある⁸⁶⁾。

全般性不安障害 : 過剰な不安が持続的に目立つタイプはこの下位分類に入れられる。診断基準に

ある「落ち着きの無さ、緊張感、過敏、集中困難、いらだたしき、筋緊張、睡眠障害」はいずれも過覚醒を示すものである^{3,4)}。睡眠障害では入眠の困難や、stage 1 の浅い徐波睡眠の増加、深い徐波睡眠の減少、そしてまた REM 睡眠の深さを示す REM 密度が減少することが知られており⁴⁾、睡眠中も NA 機能の亢進傾向が持続していることを示唆している。血漿の NA、MHPG も増加している¹²⁷⁾。しかし yohimbine に対する反応は健常者よりむしろ鈍い傾向にあるという¹⁸⁾。血小板の α_2 受容体が減少しており、これは down regulation のためと考えられている¹²⁷⁾。中枢神経においても α_2 受容体の down regulation がおこっていると仮定すれば yohimbine に対して反応が鈍いことの説明は容易である。

(2) 統合失調症

統合失調症に似た症状を誘発する薬物としては amphetamine, methamphetamine, methylphenidate などの覚醒剤がよく知られているが^{72,134,147)}、これらは皆、化学構造が CA に似ており、強力な CA 放出促進作用がある^{10,21)}。抗精神病薬は統合失調症のみならず覚醒剤精神病にも有効であるが、1960 年代 Carlsson らが chlorpromazine や haloperidol の抗精神病作用が CA 受容体の遮断を介することを示唆する所見¹⁶⁾を得て以来、統合失調症の成因として CA 系が注目されるようになった。70 年代に入り Seeman や Snyder らは、多くの抗精神病薬の臨床常用量とその DA 受容体への親和性に相関があることを見出し^{125,135)}、ここから統合失調症の成因が DA 系、特に中脳・辺縁 DA 系（当時、その存在が知られていばかりで機能は全く不明だった DA 系）の活動過剰にあるとする DA 説が浮上した^{97,141)}。この説はそのかってない説得力のため、その後の世界中のおびただしい研究を刺激してきたが、再現性のある決定的な証拠が見つからぬまま今日に至っている⁵²⁾（死後脳で DA 受容体が増加しているという所見は再現性があるように見えたが、今日ではそれは抗精神病薬の長期投与によ

る代償的增加だったことが判明している³³⁾）。

一方、1970 年代以後、古典的抗精神病薬の限界が気づかれるようになった頃から、同じ統合失調症の症状でも Schneider の一級症状のような急性期に顕著に見られ抗精神病薬が有効な「陽性症状」(type I 症候群)と、欠陥固定期に顕著に見られ、抗精神病薬が無効な「陰性症状」(type II 症候群)で、その背後にある病態が異なるという推測がうまれてきた^{23,52)}。知的障害を陰性症状として認める考え方もある²³⁾。この二症候群説に対応した DA 説の修正案が出されたこともあったが、やはり裏づけは得られていない^{23,52)}。

こうした動きとは別に、Carlsson が 50 年代に提案したパーキンソン病の DA 欠乏説を、死後脳の生化学的研究と *l*-DOPA 補充療法の導入により 60 年代に実証した Hornykiewicz は⁶⁵⁾、その後統合失調症の研究にかかわり、妄想型統合失調症患者の死後脳で辺縁前脳の NA が著しく上昇していることを見出し、NA 説を提出した^{34,66)}。

筆者らは 70 年代末に 6-OHDA 脳室内投与した動物が統合失調症によく似た行動異常を示すことに気づき、これを手がかりに統合失調症の研究をはじめたが¹⁶⁰⁾、精神生理学上特徴的にみられる皮膚電気活動や追跡眼球運動の異常^{50,64)}が NA 系活動の修飾によって動物実験で再現できるのを見出した^{165,170,171,172)}。1982、3 年頃、Nature 誌上で Snyder らの DA 説と Hornykiewicz の NA 説の論争が展開されていたが^{66,71)}、筆者らの動物実験の所見は NA 説を支持するものであった^{160,167,173)}。筆者らは更に一步進めて、これまでの統合失調症の精神生理学や精神薬理学的研究の成果から、二症候群に相関してつかまってきた種々の所見と^{5,51,52)}、これまでの 6-OHDA をはじめとする動物実験の結果を総合して「NA 二症候群説」を提案するにいたった（表 2 参照）。すなわち陽性症状とは激しい過 NA 症候群であり、陰性症状は逆にその低活動によって生ずると考えるものである（文献 130, 172, 173 参照）。薬物への反応性を念頭に作られた PANSS (Positive and Negative Symptom Scale) では陽性症状と

表2 統合失調症の陽性症状・陰性症状に伴う生物学的変化*

	陽性症状	陰性症状
精神症状	Schneider の一級症状	感情鈍麻・無為
古典的抗精神病薬への反応	(+)	(-)
脳萎縮	(-)	(+)
精神生理学		
不眠	(+)	(-)
EEG	β -augmentation	δ/θ -augmentation
皮膚電気活動		
皮膚コンダクタンス反応	馴化(-)	反応(-)
自発変動	高頻度	低頻度
覚醒水準	過覚醒	低覚醒
精神薬理学		
NA antagonist 〔clonidine, propranolol zotepine, oxyperline etc.〕	改善	改善せず
NA agonist 〔ephedrine, yohimbine desipramine, amphetamine etc.〕	増悪	改善
生化学的所見		
死後脳	NA ↑	DBH ↓
髄液	NA, MHPG ↑	MHPG, DBH ↓
血漿	NA, MHPG ↑	?

* 根拠となる文献はこれまでの総説^{129,166,167,172,173)}を参照されたい。本表は総説¹⁶⁶⁾をもとに作成したものである。

して幻覚・妄想の他に緊張、猜疑性、敵意、非協調性などを、陰性症状として感情鈍麻、自発性低下、自閉などを挙げている⁷⁴⁾。前者は過 NA 症候群に、後者は低 NA 症候群に似ている。急性期の幻覚・妄想の内容は激しい不安・焦燥や恐怖感をともなうものが多い。

事実 Hornykiewicz の発見後も、統合失調症の死後脳や髄液の研究で、陽性症状に伴い NA や MHPG が上昇しているという報告が続いている¹²⁹⁾。また陰性症状に相関した MHPG や DBH (dopamine-beta-hydroxylase, DA を NA に変換する酵素) の減少も報告されている¹⁵⁰⁾。

しかし、ある異常がひとつの病気の成因であることを言うには、①その異常が「存在」することばかりでなく、②その異常によりその病気に本質的な症状が「再現」されること、③その異常の修正による「治療」の可能性が示されなければならない。NA 二症候群説には、脳萎縮の再現等一部

にまだ残された問題はありますが、それ以外は一応これら全てを満たしている(薬物療法については次章参照)¹⁶⁷⁾。陽性症状と陰性症状が共存することが少なからずあり、その仕組みもまだ謎である。しかし脳が代償性に富んだ器官であることを考慮すれば、多くの神経病でもそうであるが、陰性症状と陽性症状の共存はありえないことではない。これらの論拠を包括した総説が Hornykiewicz との共著で出ているので詳細はこれを参照されたい¹⁶⁶⁾。

ただ、ここで付言しておくべきことは統合失調症が、陽性症状・陰性症状ばかりでなく、気分障害の症状もしばしば示すという点である。このことは Bleuler がすでに「副次症状」として認めていたことであるが¹³⁾、PANSS でも General Psychopathology Scale の中に取り込まれている⁷⁴⁾。van Os らは機能性精神障害の状態を分類学的診断 categorical diagnosis によってではな

く、陽性症状、陰性症状、躁、うつ の 4 つの精神病理学的次元でとらえる次元診断 dimensional diagnosis を提案している¹⁵¹⁾。次元診断には偏倚の程度・連続性を考慮に入れられるという利点がある。

(3) 気分障害

うつ病：うつ病でよく見られる症状は精神運動抑制（意欲減退）、抑うつ気分、過覚醒（時に低覚醒）の三つに分類される¹⁶⁴⁾。うつ病と診断するには精神運動抑制又は抑うつ気分の存在が不可欠であり過覚醒は必ずしも不可欠ではないが、最近のうつ病はこれを伴う頻度が高い。

Lader はうつ病の皮膚電気活動を調べた結果、不安障害よりもさらに SF の頻度が高く SCR の馴れが遅い“agitated depression”と、逆に SF の頻度が低く SCR の馴れの速い“retarded depression”に分かれると指摘している⁹⁰⁾。これは、前者が過覚醒にあり、後者が低覚醒にあることを示唆する。

その後髄液中の MHPG を測るとうつ病全体としては上がっていないが、その上昇はうつ病患者の示す不安、興奮、不眠と相関があるという報告が相次いで出ている¹¹⁴⁾。ある種のうつ病患者には clonidine が著効を示すが⁷³⁾、逆に yohimbine と desipramine の併用が有効だったという例があるという報告もある¹⁷⁾。

一方、van Praag はうつ病の髄液で HVA (DA の代謝産物) の減少している人は精神運動抑制が強く、それは *l*-DOPA の投与で改善し、また 5-HIAA (5-HT の代謝産物) の減少している人は抑うつ気分が強く、それは 5-HTP (5-HT の前駆物質) の投与で改善することを見出している¹⁵²⁾。

躁病：躁病の症状にも精神運動興奮、爽快気分の他に過覚醒がある¹⁶⁴⁾。

髄液の MHPG は躁病全体として上昇しているという報告が多い¹¹⁴⁾。Swann らによればその上昇は“mixed mania”で特に激しく、その程度は“agitated depression”以上という¹⁴²⁾。また

Post らは髄液の NA 濃度と症状の関係を解析し、躁の不機嫌、怒り、不安と高い相関を見出している¹⁰⁹⁾。不機嫌な躁病 dysphoric mania は Kraepelin の時代より予後不良と言われており、統合失調症との関係が問題になろう。また躁病の 50% から 60% の患者で clonidine が有効だったという^{54,145)} (この時有効とされた薬量 450~900 μ g/日は統合失調症に有効な量と不安障害に使われる量の中間である)。

躁病の精神運動興奮には、DA 受容体に選択性の強い遮断薬 pimozide や sultopride に速効性があることがよく知られている¹⁰⁸⁾。爽快気分と 5-HT の関係についてはまだ不明である。

気分障害の病態は、このように意欲、気分、覚醒水準という少なくとも 3 つの次元の偏りによって理解せねばならない。精神病と神経症は、概念の歴史的由来からややもすれば全く異質な物と考えられやすい¹⁴⁶⁾。しかし現実問題では気分障害と不安障害の鑑別はしばしば困難である。その理由は気分障害においても過覚醒を伴うことが多いためと、不安障害でも意欲、気分の偏りが多少なりとも存在することが多いためであり、臨床薬理学的にも峻別困難である²⁾。このため DSM-V に向けて両者を統合した概念も提案されている¹⁵⁶⁾。

(4) 老年性精神障害

認知症はアルツハイマー型認知症に限らず、ややもすると単に知的障害の問題としてとらえられやすかったが、かつてその「周辺症状」と位置づけられていた、さまざまな機能性精神障害も高い頻度で見られ、介護上も大きな問題であることから、近年 Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) と呼ばれ本格的な研究対象になりつつある。ここで注目されるのは石井が発見したアルツハイマーの原線維変化がアミン・ニューロンに発生しやすいという問題である⁷⁰⁾。その後、生化学的にも 3 アミンの減少が死後脳や髄液で多くの確認がなされている^{47,110)}。そして BPSD の中で、NA 系の異常から説明される部分が少なからずあることが明らかにされつ

つある⁵⁸⁾。

例えば認知症の初期において過 NA 症候群と考えざるをえないような行動異常がよく見られる。不眠勝ちになり、感情の起伏が激しく、易怒的・被害的になりやすくなり、この結果、女性では「ものもらえ妄想」、男性では「嫉妬妄想」に発展することがよくある¹⁰⁶⁾。それぞれ本人が秘かに最も恐れていた事態の妄想である。これらの過覚醒症状は yohimbine で増悪するが¹¹¹⁾、 β 遮断剤が有効とする論文が多数ある^{58,128)}。古典的抗精神病薬は有効であるが錐体外路系の副作用も出やすい⁸⁸⁾。これは DA 系も弱くなっているからだろう。従って抗 DA 作用の少ない oxypertine や zotepine はこうした副作用が出にくく、有効なので推奨される。そしてアルツハイマー型認知症の髄液や死後脳で (特に 80 歳以前で)、NA は減少しているが、代謝回転を示す MHPG はむしろ上昇しているという奇妙な現象がよく知られている^{37,110)}。したがって、この過 NA 症候群は NA 系の脱落症状が出る前の機能的代償によるものではないかと考えられる。

一方老人で退職したり、骨折で入院したりして「気がゆるむ」と急速に知的障害が出ることもある。認知症の進んだ老人で脳波をコンピュータ解析すると徐波化傾向にあり、徐波化の程度と記憶力の障害に相関があるという¹²¹⁾。これは覚醒水準が知的機能を支える上でも少なからぬ役割を果たしていることを示唆している。知的障害の進んだ老人に見られる過眠、無感動、自発性低下、不注意などは methylphenidate など NA 活動を持ち上げる薬物で改善され⁴³⁾、こうした状態は低 NA 症候群が表面化したものと考えられる。

しかしこのことは勿論、認知症の中核症状の原因として海馬や新皮質の細胞死、老人斑の形成、アルツハイマーの原線維変化、脳血流障害等が重要であるという従来の見方を否定するものではない。しかしアミン系の異常で修飾されて生じた機能性精神障害については今日の向精神薬でも、注意深く使えばある程度の治療は可能である。

(5) その他

文明国の成人で高頻度に見られるストレスからくる不眠症や本態性高血圧症の多くも過 NA 症候群である可能性が高い^{30,169)}。動物実験から見えてきた LC 系と非 LC 系の機能分化からすると、不眠症は LC 系に、本態性高血圧症は非 LC 系に関係が深い心身症と考えられる。両者が合併することもよくあり、抗 NA 剤はどちらにも著効を示す。多くの機能性精神障害に於いて LC 系、非 LC 系との関係は、その分化の有無を含めてまだ不明であるが、睡眠障害をとまなう頻度が高いことは確かである。

5. 向精神薬と NA 系

(1) 抗不安薬

benzodiazepine: 教科書的には benzodiazepine は GABA_A 受容体に結合し、Cl⁻チャンネルの開口頻度を上昇させることにより GABA ニューロンの抑制作用を増強すると言われている²¹⁾。LC ニューロンにも GABA の抑制がかかっており¹⁰⁵⁾、前頭前野の microdialysis でみると benzodiazepine 投与で NA 放出量が減少する⁸⁷⁾。またいろいろな benzodiazepine でその受容体への結合親和性と SCR の馴れの速度の間には大変良い相関が知られている⁹⁶⁾。

しかし GABA ニューロンは抑制性介在ニューロンとして脳のいたるところにあり、このため benzodiazepine は NA ニューロンの抑制作用を有するのみならず、催眠作用、抗てんかん作用、筋弛緩作用、腱反射抑制作用、呼吸抑制作用、健忘作用等もある⁵³⁾。GABA_A 受容体は多数の亜型があるため、薬物によりある程度の違いはあるが、benzodiazepine がこうした広範な作用を持った薬であることには変わりない。統合失調症の陽性症状や、躁病、解離障害などの激しい過 NA 症候群にその増量だけで対応できないのは、こうした多様すぎる GABA の作用のためだろう。

その他: 抗不安薬として β 遮断剤や^{32,56,92)}、clonidine も^{19,53,60,77)} 有用である。また抗精神病薬 major tranquilizer の中で少量使えば抗不安薬

として使えるものもいくつかある（後述）。「抗不安薬」即 benzodiazepine という考え方は精神医学の進歩に有害である。

(2) 抗精神病薬

古典的抗精神病薬：PET (Positron Emission Tomography) で調べてみると、haloperidol 投与による DA 受容体の占有は、直ちにおこることが知られている¹⁹⁴⁾。haloperidol を投与すると精神運動興奮への抑制作用や錐体外路症状は直ちに出現するが、幻聴や被害妄想のような統合失調症の陽性症状に効果を発揮するには数週間を要するという「治療的遅れ」therapeutic latency がある³⁸⁾。

古典的抗精神病薬 (chlorpromazine, haloperidol, pimozide, fluphenazine, perphenazine 等) を数週間投与すると髄液の NA や MHPG が減少し、その減少と陽性症状の減少の間に相関があるという報告がいくつかある^{124,140)}。また機序は不明ながらサルの LC ニューロンの発火頻度が haloperidol の慢性投与により減少するという報告もある²⁸⁾。

一方、急性効果としても抗 NA 作用の強い抗精神病薬は陽性症状への効果発現が早い。zotepine, levomepromazine, propericyazine らは $\alpha 1$ 遮断作用が強く、oxypertine は NA 潤滑剤である (oxypertine はシナプス小胞への NA の再吸収阻害により、細胞質内の酵素で NA を酸化させて結果的に潤滑させるという特殊な薬理作用のため⁴²⁾、単剤では優れた鎮静剤であるが⁶²⁾、他剤と併用する時は複雑な問題がおこり使いこなすには経験を要す)。

抗 NA 作用が急性効果としても比較的強いこうした薬物を少量使うと minor tranquilizer としても使える¹⁵⁵⁾。我が国でよく使われている levomepromazine の量でいくと、パニック発作には 10 mg 程度で有効なことが多く、うつ病の不安・焦燥や解離性障害の解離には数 10 mg/日を要し、統合失調症の陽性症状や躁病の興奮には 100 mg から数 100 mg/日を要することが多い。

新規抗精神病薬：新規抗精神病薬は錐体外路症状が少ないということでは共通しているが Multi-Acting Receptor Targeted Antipsychotics (MARTA) なので、その向精神作用の機序を明らかにすることは現段階では困難である。ただ risperidone, quetiapine, clozapine の $\alpha 1$ 親和性は haloperidol よりはるかに強力であり陽性症状に即効性がある¹¹⁵⁾。また risperidone, clozapine が陰性症状にも効果があると言われることと、これらが $\alpha 2$ 親和性を有することとは関係があるのかもしれない¹¹⁵⁾。

その他：clonidine のような選択性が強い抗 NA 剤は陽性症状に極めて即効性があるが³⁹⁾、その必要量は降圧剤としての臨床常用量をはるかに超えており、大量に使えば下肢浮腫など末梢 NA 系を介した副作用が出やすくなるため統合失調症の日常臨床では使われていない。英国では β 遮断剤の使用が試みられ、良い成果があったそうであるが¹⁷⁵⁾、やはり大量が必要となるため、製薬会社の要請で現在は中止されている。中枢 NA 系に選択的に作用する薬物の開発が待たれる。

(3) 抗うつ薬

現在抗うつ薬とされているものは、全ていずれかのモノアミン機能を増強するものである⁵³⁾。それらはモノアミンの再吸収阻害剤 (三環系抗うつ薬, SSRI, SNRI 等)、モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 (isoniazid 等)、自己受容体遮断剤 (sulpiride 等) に分けられる。

これらのうち MAO 阻害剤はうつ病の病態解明の上では歴史的に貴重な役割を果たしたが、副作用が強いため今日では用いられなくなった。三環系抗うつ薬にも一般に 2, 3 週間の治療的遅れがある。その機序としてシナプス後膜受容体の down regulation がおこってくるためとする説もあるが⁵³⁾、これは代償的变化なのでモノアミン増強作用を緩和する効果しか考えられない。これに対し三環系抗うつ薬の反復投与により、DA 自己受容体の感受性低下がおこってくるという実験結果があり²⁰⁾、そうだとすれば治療的遅れは DA 機

能の増強効果として説明可能である¹⁵⁸⁾。抗精神病薬の sulpiride も 200 mg/日以下の少量であれば DA 自己受容体への遮断作用が強く DA 機能を持ち上げるものであり^{21,53)}、精神運動制止に即効性がある。SSRI の作用が本当に 5-HT の再吸収に選択的であるという証明は不可能なので誤解されやすい命名であるが、5-HT 系に強い作用があることに疑いはあるまい。

NA 機能増強作用の強い抗うつ薬 (desipramine, amoxapine, nortriptyline 等)⁵³⁾ を過覚醒の強いうつ病に使うと不安、焦燥、情緒不安定をあおってうつ病を遷延させることがあり、また時には隠れていた統合失調症の陽性症状を誘発することもある。うつ病概念の拡大により過覚醒を伴ううつ病が増えている今日、このことは特に注意が必要である。

昔から言われていることであるが、抗うつ薬は患者の病態の多様性に合わせた使い分けが重要であり⁷⁵⁾、このことはうつ病の背後にある生物学的多様性を示唆している。

6. おわりに

このように中枢 NA 系は中枢にあってストレスを担う仕組みであり、その活動の過剰または低下は、それぞれ「過 NA 症候群」、「低 NA 症候群」とも言うべき症候群をもたらす。こうした機能異常が、過剰なストレスにより生じてくる機序も解明されつつある。そして、この異常は分類学的診断を超えて機能性精神障害全体を通して広く存在し、その症状形成に大きな役割をはたしている。もちろん機能性精神障害の全てが NA 系の異常だけで説明できるという証拠はない。しかし、不眠をはじめとする過 NA 症候群が、それらの初期からしかも高頻度に認められることは、機能性精神障害の成因における NA 系の特別な重要性を示唆している。

髄液による 5-HT の研究で有名な van Praag は、5-HT 系の異常がやはり分類学的診断を超えて存在することに気づき、機能性精神障害を三つのアミン系の活動に対応した精神機能の偏倚・

「機能的精神病理学」によって理解するという一種の次元診断法を、はやくも 1990 年に提案している¹⁵³⁾。本稿でみた NA 系の所見からしても、このアミン系に基づく次元診断法は、病態生理の要約として、また薬物療法 (薬物の選択やその匙加減) の指針として評価すべき考え方に見える。

しかしながらこの提案にはいくつか問題がないわけではない。その一つは彼が NA 系の機能を “hedonic function” 報償機能と仮定している点である。これは 70 年代の Stein らの仮説にもとづいたものであろうが¹³⁸⁾、この仮説は今日では時代おくれの観はいなめない。報償機能は今日ではむしろそれは中脳・辺縁 DA 系に帰されている^{35,116)}。中枢 NA 系の異常がもたらす機能的精神病理は、現在までの知見を総合すると本稿で見たように表 1 のように考えるのが妥当であろう。さらに、三大アミン系の間相互作用があることが知られてきており^{7,8)}、そうなると彼のいう三つの次元が相互に独立とは見せなくなる点がある。それに三大アミン以外の系の異常が関与している可能性もまだ完全には否定されていない。それ故、経験論的に形成されてきた分類学的診断名のような概念も、状態像または現象形態⁸⁴⁾としてこれからもそれなりの意味を有するかもしれない。

しかし身体疾患でもそうであるが、病態生理学に立ち帰ってみると、正常と異常、疾患と疾患を連続的・動的に理解しようとする立場は極めて自然な考え方と言える。機能性精神障害の診断体系が今後どのようになると、このことに変わりはあるまい。Kraepelin 体系が登場する以前の精神医学で、Griesinger の単一精神病論⁴⁹⁾に代表されるような精神障害の動的なとらえ方が、長く用いられてきたことは、今日注目に値する事実である。

筆者らは 6-OHDA を用いた動物実験の結果等から、統合失調症の病態生理として DA 系よりむしろ NA 系が重要であるという立場を支持してきたが、NA 系の異常が統合失調症に特異的でないということは、長らく統合失調症の NA 説

の最大の難点であった。しかし臨床研究の進歩により統合失調症の疾患単位仮説が後退しつつある今日、NA異常のこの非特異性は難点ではなく、NA系を重要視する説を支持するむしろ有力な根拠になりつつあるといえる。1994年以前の、NA系と精神症状に関する知見は総説¹⁶²⁾を参照されたい。

機能性精神障害の脳内でNA機能の異常がおこっているとすれば、それは客観的な出来事なので、その存在や程度の客観的な検査が可能なのである。NA系に関しては覚醒水準を推定するのに皮膚電気活動、終夜脳波など精神生理学的検査がすでに可能である。最近、循環器内科では心拍数変動のコンピュータ解析で交感神経活動と副交感神経活動を分けて測定できるようになり、これも有用な中枢NA機能の間接的検査法となろう^{130,131)}。また台が始めた「簡易精神生理テスト」も実用化しやすいものとして注目される¹⁴⁸⁾。将来の精神医学では難治例については髄液の生化学的測定を薬物療法の指針として導入することも検討の余地がある。しかし、今のところ最も簡便で実用性があるのは、個々の症例で薬物の作用機序を念頭において、その反応性(有効性や耐性)を見極めながら、そしてそこから逆に脳内の病態生理を洞察しながら、一つ一つの薬を慎重に使うことであろう。

人類にとって精神医学はまだ謎に満ちた領域である。しかし20世紀後半に始まった神経科学の躍進と結びつけることにより、精神医学に今、新たな飛躍の可能性が開けてきているように見える。そして中枢NA系が、精神医学と神経科学という二つの世界を結びつける重要な鍵の一つであることも確かなことに思える。

謝 辞

稿を終えるにあたって貴重なご意見を頂いた東京都精神医学総合研究所の石井毅元所長、吉井光信博士(現式場病院医師)、山口大学生理学第二教室の中村彰治教授、そして畏友である代々木の森診療所の羽藤邦利院長に深謝したい。また文献入手にあたっては同研究所の図書室の方々に変なお世話になった。

未筆ながら、本稿の執筆を、常にあたたかく見守っていただいた吉松和哉院長、宇野昌人名誉院長をはじめとする式場病院の皆様から感謝の意を表します。

文 献

- 1) Abercrombie, E.D., Jacobs, B.: Single unit response of noradrenergic neurons in the locus coeruleus of free moving cats. I. Acutely presented stressful and nonstressful stimuli. *J Neurosci*, 7; 2837-2843, 1987
- 2) Akiskal, H.S., Weise, R.E.: The clinical spectrum of so-called "minor" depression. *Am J Psychother*, 46; 9-22, 1992
- 3) American Psychiatric Association: DSM-III: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd ed.). APA, Washington, D.C., 1980
- 4) American Psychiatric Association: DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.). APA, Washington, D.C., 1994
- 5) Angrist B., Rotrosen J., Gershorn S.: Differential effects of amphetamine and neuroleptics on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacol*, 72; 17-19, 1980
- 6) Anisman, H., Zacharko, R.H.: Behavioral and neurochemical consequences associated with stressors. *Ann NY Acad Sci*, 467; 2837-2845, 1987
- 7) Antelman, S.M., Caggiula, A.R.: Norepinephrine-dopamine interactions and behavior. *Science*, 195; 646-653, 1977
- 8) Aston-Jones, G., Akaoka, H., Charley, P., et al.: Serotonin selectively attenuates glutamate evoked activation of noradrenergic locus coeruleus neurons. *J Neurosci*, 11; 760-769, 1991
- 9) Aston-Jones, G., Bloom, F.E.: Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci*, 1; 876-886, 1981
- 10) Axelrod J.: The metabolism, storage and release of catecholamines. *Recent Prog Horm Res*, 28; 597-622, 1965
- 11) Beleslin, D.B., Samardzic, R., Krstic, S.K., et al.: Comparison of behavioral changes in cats treated with intracerebroventricular 6-hydroxydopamine and reserpine. *Brain Res Bull*, 6; 285-287, 1981
- 12) Birket, S.M., Hasle, N., Jensen, H.H.:

Electrodermal activity in anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 88 ; 350-355, 1993

13) Bleuler, E.: *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Franz Deuticke, Leipzig, 1911. (trans by Zinkin J: *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. International University Press, New York, 1958)

14) Bremner, J.D., Southwick, S., Brett, E., et al.: Dissociation and posttraumatic stress disorder in Vietnam combat veterans. *Am J Psychiat*, 149 ; 328-332, 1992

15) Cannon, W.B.: *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*. McGrath Publishing Company, Maryland, 1929

16) Carlsson A., Lindqvist M.: Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxycol*, 20 ; 140-144, 1963

17) Charney, D.S., Price, L.H., Heniger, G.R.: Desipramine-yohimbine combination treatment of refractory depression. Implications for the beta-adrenergic receptor hypothesis of antidepressant action. *Arch Gen Psychiat*, 43 ; 1155-1161, 1986

18) Charney, D.S., Woods, S.W., Heninger, G.R.: Noradrenergic function in generalized anxiety disorder: effects of yohimbine in healthy subjects and patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res*, 27 ; 173-185, 1989

19) Charney, D.S., Woods, S.W., Krystal, J.H., et al.: Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder: the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder patients. *Acta Psychiatr Scand*, 86 ; 273-282, 1992

20) Chiodo, L.A., Antelman, S.M.: Repeated tricyclics induce a progressive dopamine autoreceptor subsensitivity independent to daily drug treatment. *Nature*, 287 ; 451-454, 1980

21) Cooper, J.R., Bloom, F.E., Roth, R.H.: *The biochemical basis of neuropharmacology* (7th ed.) Oxford University Press, New York, Oxford, 1996

22) Craddock, N., Owen, M.J.: The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *Br J Psychiat*, 186 ; 364-366, 2005

23) Crow, T.J.: *Molecular pathology of schizo-*

phrenia: more than one disease process? *Br Med J*, 280 ; 66-68, 1980

24) Cunningham, F.T., Jr., Sawchenko, P.E.: Anatomical specificity of noradrenergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus. *J Comp Neurol*, 274 ; 60-76, 1988

25) Darhström, A., Fuxe, K.: Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. *Acta Physiol Scand*, 62 (Suppl 232) ; 5-55, 1964

26) Dayas, C.V., Buller, K.M., Day, T.A.: Medullary neurones regulate hypothalamic corticotropin-releasing factor cell responses to an emotional stressor. *Neurosci*, 105 ; 707-719, 2001

27) de Sarro, G.B., Bagetta, G., Ascoti, C., et al.: Microinfusion of clonidine and yohimbine into locus coeruleus alters EEG power spectrum: effect of aging and reversal by phosphatidylserine. *Br J Pharmacol*, 95 ; 1278-1286, 1988

28) Dinan, T.G., Aston-Jones, G.: Chronic haloperidol inactivates brain noradrenergic neurons. *Brain Res*, 325 ; 385-388, 1985

29) Drolet, G., Gauthier, P.: Peripheral and central mechanisms of the pressor response elicited by stimulation of the locus coeruleus in the rat. *Can J Physiol Pharmacol*, 63 ; 599-60, 1985

30) Esler, M., Kelis, N., Schlaich, M., et al.: Human sympathetic nerve biology: parallel influences of stress and epigenetics in essential hypertension and panic disorder. *Ann NY Acad Sci*, 1148 ; 338-348, 2008

31) Euler, U.S., von: A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibers (sympathin) and its relation to adrenaline and noradrenaline. *Acta Physiol Scand*, 12 ; 78-97, 1946

32) Famularo, R., Kinsler, R., Feuton, T.: Propranolol treatment for childhood posttraumatic stress disorder, acute type: a pilot study. *Am J Dis Child*, 142 ; 1244-1247, 1988

33) Farde L., Wiesel F.A., Stone-Elaunder S., et al.: D2 dopamine receptors in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiat*, 47 ; 213-219, 1990

34) Farley, I., Price, K.S., Deck, J.H., et al.: Norepinephrine in chronic paranoid schizophrenia: above-normal levels in limbic forebrain. *Science*, 200 ; 456-458,

1978

35) Fibiger, H.C., LePiane, F.G., Jakubovic, A., et al.: The role of dopamine in intracranial self-stimulation of the ventral tegmental area. *J Neurosci*, 7; 3888-3896, 1987

36) Foote, S.L., Aston-Jones, G., Bloom, F.E.: Impulse activity of locus coeruleus neurons in awake rats and arousal. *Proc Natl Acad Sci USA*, 77; 3033-3037, 1980

37) Francis, P.T., Palmer, A.M., Sims, N.R., et al.: Neurochemical studies of early-onset Alzheimer's disease. Possible influence on treatment *N Eng J Med*, 313; 7-11, 1985

38) Freed, W.J.: The therapeutic latency of neuroleptic drugs and nonspecific postjunctional supersensitivity. *Schizo Bull*, 14; 269-277, 1988

39) Freedman, R., Kirch, D., Bell, J., et al.: Clonidine treatment of schizophrenia: double-blind comparison to placebo and neuroleptic drugs. *Acta Psychiatr Scand*, 65; 35-45, 1982

40) Friedman, M.J., Yehuda, R.: Post-traumatic stress disorder and comorbidity: Psychobiological approaches to differential diagnosis. *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress* (ed. by Friedman, M.J., Charney, D.S., Denich, A.Y.). Lippincott - Raven, Philadelphia, p. 429-445, 1995

41) Fuller, K.H., Waters, W.P., Binks, P.G., et al.: Generalized anxiety and sleep architecture: A polysomnographic investigation. *Sleep*, 20; 370-376, 1997

42) Fuxe, K., Grobecker, H., Hökfelt, T., et al.: Some observations on the site of action of oxypertine. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmak u Path*, 256; 450-463, 1967

43) Galynker, I., Ieronim, C., Miner, C., et al.: Methylphenidate treatment of negative symptoms in patients with dementia. *J Neuropsychiat Clin Neurosci*, 9; 231-239, 1997

44) Geraciotti, T.D., Baker, D.G., Ekhtator, N.N., et al.: CSF norepinephrine concentrations in post-traumatic stress disorder. *Am J Psychiatr*, 158; 1227-1230, 2001

45) Gieroba, Z.J., Blessing, W.W.: Vasopressin secretion after stimulation of abdominal vagus in rab-

bit: role of A1 norepinephrine neurons. *Am J Physiol*, 266; R1885-1890, 1994

46) Glavin, G.B., Tanaka, M., Tsuda, A., et al.: Regional rat brain noradrenaline turnover in response to restraint stress. *Pharmacol Biochem Behav*, 19; 287-290, 1983

47) Gottfries, C.G., Adolfsson, R., Aquilonius SM., et al.: Biochemical changes in dementia disorders of Alzheimer type (AD/SDAT). *Neurobiol Aging*, 4; 261-271, 1983

48) Graham-Jones, S., Fillenz, M., Gray, J.A.: The effect of footshock and handling on tyrosine hydroxylase activity in synaptosomes and solubilized preparations from rat brain. *Neurosci*, 9; 679-686, 1982

49) Griesinger, W.: *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten*. 2. Krabbe, Stuttgart, 1867 (trans by Robertson CL., Rutherford J: *Mental pathology and therapeutics*. Hafner, New York, 1965)

50) Gruzerier, J.H., Venables, P.H.: Skin conductance orienting activity in a heterogeneous sample of schizophrenics. *J Nerv Ment Dis*, 155; 277-287, 1972

51) Gruzerier, J.H., Venables, P.H.: Evidence of high and low level of arousal in schizophrenics. *Psychophysiol*, 12; 66-73, 1975

52) Haracz, J.L.: The dopamine hypothesis: An overview of studies with schizophrenic patients. *Schizophrenia Bull*, 8; 438-469, 1982

53) Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., et al. (eds): *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics* (9th ed). Mc Graw-Hill, New York, 1996

54) Hardy, M.C., Lecrubier, Y., Widlöcher, D.: Efficacy of clonidine in 24 patients with acute mania. *Am J Psychiatry*, 143; 1450-1453, 1986

55) Hatotani, N., Nomura, J., Kitayama, I.: Changes of brain monoamines in the animal model for depression. *Adv Biosci*, 40; 65-72, 1982

56) Hayes, P.E., Schulz, S.C.: Beta-blocker in anxiety disorders. *J Affect Disord*, 13; 119-130, 1987

57) Hellriegel, E.T., D'Mello, A.P.: The effect of acute, chronic and chronic intermittent stress on the central noradrenergic system. *Pharmacol Biochem Behav*, 57; 207-214, 1997

58) Herrmann, N., Lanctot, K., Kahn, L.N.: The

role of norepinephrine in behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Neuropsychiat Clin Neurosci*, 16; 261-276, 2004

59) Hobson, J.A., McCarley, R.W., Wysinski, P.W.: Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science*, 189; 55-58, 1975

60) Hoehn, S.R., Merchant, A.F., Kesper, M.L., et al.: Effects of clonidine on anxiety disorders. *Ach Gen Psychiatry*, 38; 1278-1282, 1981

61) Hoehn, T., Braune, S., Scheibe, G., et al.: Physiological, biochemical and subjective parameters in anxiety patients with panic disorders during stress exposure as compared with healthy controls. *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci*, 247; 264-274, 1997

62) Hollister, L.E., Overall, J.E., Kinbell, I., et al.: Oxypertine in newly admitted schizophrenics. *J New Drugs*, 3; 26-31, 1963

63) Holmberg, G., Gershon, S.: Autonomic and psychic effects of yohimbine hydrochloride. *Psychopharmacol*, 2; 93-106, 1961

64) Holzman, P.S., Levy, D.L., Proctor, L.R.: Smooth pursuit eye movements, attention and schizophrenia. *Arch Gen Psychiat*, 33; 1415-1420, 1976

65) Hornykiewicz, O.: Parkinsons' disease: from brain homogenate to treatment. *Fed Proc*, 32; 183-190, 1973

66) Hornykiewicz, O.: Brain catecholamines in schizophrenia—a good case for noradrenalin. *Nature*, 299; 484-486, 1982

67) Huangfu, D., Hwang, L.J., Riley, T.A., et al.: Splanchnic nerve response to A5 area stimulation in rats. *Am J Physiol*, 263; R437-446, 1992

68) Huangfu, D.H., Koshiya, N., Guyenet, P.G.: A5 noradrenergic unit activity and sympathetic nerve discharge in rats. *Am J Physiol*, 261; R393-402, 1992

69) Irwin, J., Ahluwalia, P., Anisman, H.: Sensitization of norepinephrine activity following acute and chronic footshock. *Brain Res*, 379; 98-103, 1986

70) Ishii, T.: Distribution of Alzheimer's neurofibrillary changes in the brain stem and hypothalamus of senile dementia. *Acta Neuropathol*, 6; 181-187, 1966

71) Iversen, L.L., Reynolds, G.P., Snyder, S.H.: Pathophysiology of schizophrenia—a causal role for

dopamine or noradrenaline? *Nature*, 305 (59359); 577-578, 1983

72) Janowsky, D.S., El-Yousef, M.K., Davis, J.M., et al.: Provocation of schizophrenic symptoms by intravenous administration of methylphenidate. *Arch Gen Psychiat*, 28; 185-191, 1973

73) Jimmerson, D.C., Post, R.M., Stoddard, F.J., et al.: Preliminary trial of noradrenergic agonist clonidine in psychiatric patients. *Biol Psychiat*, 15; 45-57, 1980

74) Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A.: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, 13; 261-276, 1987

75) Kielholz, P., Poldinger, W.: Pharmacotherapy of endogenous depression. *Compr Psychiat*, 9; 179-186, 1968

76) Kilborne, E.J., Sabban, E.L.: Differential effect of membrane depolarization on level of tyrosine hydroxylase and dopamine beta-hydroxylase mRNAs in PC12 pheochromocytoma cells. *Molecular Res*, 8; 121-127, 1990

77) Kinzie, J.D., Leung, P.: Clonidine in Cambodian patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerue Ment Dis*, 177; 546-550, 1989

78) 北山 功: 鬱病の病態発生に関する神経内分泌学的研究—動物モデルにおける脳内モノアミンの動態. *精神経誌*, 85; 133-155, 1983

79) Koella, W.P.: A modern neurobiological concept of vigilance. *Experientia*, 38; 1426-1437, 1982

80) Kokkinidis, L., Anisman, H.: Involvement of norepinephrine in startle arousal after acute and chronic d-amphetamine administration. *Psychopharmacol*, 59; 285-292, 1978

81) Komori, T., Nomura, J., Inoue, K., et al.: Tyrosine hydroxylase activity in discrete brain regions of depression model rats. *Jpn J Psychiatry Neurol*, 44; 747-754, 1990

82) Kostrzewa, R.M., Jacobowitz, D.M.: Pharmacological actions of 6-hydroxydopamine. *Pharmacol Rev*, 26; 199-288, 1974

83) Kraepelin, E.: *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. Leipzig, Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1899 (trans by Metoui, H., Aed, S.: *Psychiatry. A Textbook for Students and Physicians*.)

Wtson Publishing International, Canton, 1990)

84) Kraepelin, E.: Die Erscheinungsformen des Irreseins. Zeitschrift f.d. ges Neurol u Psychiat, 62; 1-29, 1920

85) Kramarcy, N.R., Delanoy, R.D., Dunn, A.J.: Footshock treatment activates catecholamine synthesis in mouse brain regions. Brain Res, 290; 311-319, 1984

86) Krystal, J.H., McDouglas, C.J., Woods, S.W., et al.: Dose-response relationship for oral idazoxan effects in healthy human subjects: comparison with oral yohimbine. Psychopharmacol, 108; 313-319, 1992

87) Kubota, T., Hirota, K., Yoshida, H., et al.: Effects of sedatives on noradrenaline release from the medial prefrontal cortex in rats. Psychopharmacol, 146; 335-338, 1999

88) 工藤 喬：高齢者精神症状への対応—BPSDに対する抗精神病薬の使用について。日老医誌, 44; 27-30, 2007

89) Lader, M.H.: Comparison of amphetamine sulphate and caffeine citrate in man. Psychopharmacology, 14; 83-94, 1969

90) Lader, M.H., Wing, L.: Physiological measures in agitated and retarded depressed patients. J Psychiatry Res, 7; 89-100, 1969

91) Lader, M.H.: The psychophysiology of anxiety. Handbook of Biological Psychiatry II (ed. by van Praag, H.M., Lader, M.H., et al.). Marcel Dekker, New York, p. 225-248, 1980

92) Lader, M.H.: Beta-adrenoceptor antagonists in neuropsychiatry: an update. J Clin Psychiat, 49; 212-223, 1988

93) Liaw, J.J., He, J.R., Baraclough, C.A.: Temporal changes in tyrosine hydroxylase mRNA levels in A1, A2 and locus ceruleus neurons following electrical stimulation of A1 noradrenergic neurons. Brain Res Mol Brain Res, 13; 171-174, 1992

94) Loewy, A.D., Marson, L., Parkinson, D., et al.: Descending noradrenergic pathways involved in the A5 depressor response. Brain Res, 386; 313-324, 1986

95) Madison, R., Davis, J.N.: Sprouting of noradrenergic fibers in hippocampus after medial septal lesions: Contributions of the central and peripheral nervous systems. Exp Neurol, 80; 167-177, 1983

96) Marcy, R., Quermonne, M.A., Raoul, J., et al.:

Skin conductance reaction (SCR)-habituation test, a tool to detect anxiolytic activity. Its justification by the correlation between SCR-habituation test activities and specific binding potencies in benzodiazepines. Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat, 9; 387-391, 1985

97) Matthyse, S.: Antipsychotic drug actions: a clue to the neuropathology of schizophrenia? Fed Proc, 32; 200-205, 1973

98) Maynert, E.W., Levi, R.: Stress-induced release of brain norepinephrine and its inhibition by drugs. J Pharmacol Exp Ther, 143; 90-95, 1964

99) 前田敏博, 清水信夫: 青斑核。脳と神経 30; 235-257, 1978

100) McQuade, R., Stanford, S.C.: A microdialysis study of the noradrenergic response in rat frontal cortex and hypothalamus to a conditioned cue for aversive, naturalistic environmental stimuli. Psychopharmacol, 148; 201-208, 2000

101) Moore, R.Y., Bloom, F.E.: Central catecholamine neuron systems: Anatomy and physiology of norepinephrine and epinephrine systems. Annu Rev Neurosci, 2; 113-168, 1979

102) Nakamura, K., Thoenen, H.: Increased irritability: a permanent behavior change induced in the rat by intraventricular administration of 6-hydroxydopamine. Psychopharmacologia, 24; 359-372, 1972

103) Nakane, H., Shimizu, N., Hori, T.: Stress induced norepinephrine release in the prefrontal cortex measured by microdialysis. Am J Physiol, 267; 1559-1566, 1994

104) Nordstrom, A.L., Farde, L., Halldin, C.: Time course of D₂-dopamine receptor occupancy examined by PET after single oral doses of haloperidol. Psychopharmacology, 106; 433-438, 1992

105) Olpe, H.R., Steinmann, M.W., Hall, R.G., et al.: GABAA and GABAB receptors in locus coeruleus: effect of blockers. Eur J Pharmacol, 149; 183-185, 1988

106) 小沢 勲：痴呆老人にみられるもの盗られ妄想について (1) 性別, 疾患診断別随伴率と痴呆の時期による病態の違い。精神経誌, 99; 370-388, 1997

107) Pitman, R.K., Orr, S.P., Foa, D.F., et al.: Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder imagery in Vietnam combat veterans. Arch

Gen Psychiatry, 44 ; 970-975, 1987

108) Post, R.M., Jimerson, D.C., Bunney, W.E., et al. : Dopamine and mania : behavioral and biochemical effects of the dopamine receptor blocker pimozide. Psychopharmacol, 67 ; 297-305, 1980

109) Post, R.M., Rubinow, D.R., Uhde, T.W., et al. : Dysphoric mania. Clinical and biological correlates. Arch Gen Psychiatry, 46 ; 353-358, 1989

110) Raskind, M.A., Peskind, E.R., Halter J.B. : Norepinephrine and MHPG levels in CSF and plasma in Alzheimer's disease. Arch Gen Psychiat, 41 ; 343-346, 1984

111) Raskind, M.A., Peskind, E.R., Holmes, C., et al. : Patterns of cerebrospinal fluid catechols support increased central noradrenergic responsiveness in aging and Alzheimer's disease. Biol Psychiat, 46 ; 756-765, 1999

112) Rasmussen, K., Jacobs, B. : Single unit activity of locus coeruleus neurons in the freely moving cat. II. Conditioned and pharmacological studies. Brain Res, 371 ; 335-344, 1986

113) Redmond, D.E., Huang, Y.H. : New evidence for a locus coeruleus-norepinephrine connection with anxiety. Life Sci, 25 ; 2149-2162, 1979

114) Redmond, D.E., Martin, M.K., Mass, J.W., et al. : Cerebrospinal fluid amine metabolites. Relationships with behavioral measurements in depressed, manic and healthy control subjects. Arch Gen Psychiatry, 43 ; 938-947, 1986

115) Richeson, E., Sounderm, T., : Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. Life Sci, 68 ; 29-39, 2000

116) Roberts, D., Koob, G.F. : Disruption of cocaine self - administration following 6 - hydroxydopamine lesion of the ventral tegmental area in rats. Pharmacol Biochem Behav, 17 ; 901-904, 1982

117) Roth, K.A., Mefford, J.M., Barckas, J.D. : Epinephrine, norepinephrine, dopamine and serotonin : differential effects of acute and chronic stress on regional brain amines. Brain Res, 239 ; 417-424, 1982

118) Roth, R.H., Salzman, P.M., Morgenroth, V.H. : Noradrenergic neurons : allosteric activation of hippocampal tyrosine hydroxylase by stimulation of the locus coeruleus. Biochem Pharmacol, 123 ; 2779-2784,

1974

119) Roth, W.T., Wilhelm, F.H., Trabert, W. : Autonomic instability during relaxation in panic disorder. Psychiat Res, 80 ; 155-164, 1998

120) Rusnak, M., Kretzensky, R., Jerokorn, J., et al. : Effect of novel stressors on gene expression of tyrosine hydroxylase and monoamine transporters in brainstem noradrenergic neurons of long-term repeatedly immobilized rats. Brain Res, 899 ; 20-35, 2001

121) Saletu, B., Grunbergen, J. : Memory dysfunction and vigilance : neurophysiological and psychopharmacological aspects. Ann NY Acad Sci, 444 ; 406-427, 1985

122) Salzman, P.M., Roth, R.H. : Post stimulation catecholamine synthesis and tyrosine hydroxylase activation in central noradrenergic neurons : in vivo stimulation of the locus coeruleus. J Pharmacol Exp Ther, 212 ; 64-73, 1980

123) Saphier, D. : Catecholaminergic projections to tuberoinfundibular neurons of the paraventricular nucleus : I. Effects of stimulation of A1, A2, A6 and C2 cell groups. Brain Res Bull, 23 ; 389-395, 1989

124) Sedvall, G. : Relationships among biochemical, clinical and pharmacokinetic variables in neuroleptic-treated schizophrenic patients. Adv Biochem Psychopharmacol, 24 ; 521-528, 1980

125) Seeman, P., Lee, T., Chou-Wong, M. : Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. Nature, 261 ; 717-718, 1976

126) Serova, L.I., Nankova, B.B., Feng, Z., et al. : Heightened transcription for enzymes involved in norepinephrine biosynthesis in the rat locus coeruleus by immobilization stress. Biol Psychiat, 95 ; 853-862, 1999

127) Sevy, S., Papadimitrion, G.N., Surmont, D.W., et al. : Noradrenergic function in generalized anxiety disorder, major depressive disorder and healthy subjects. Biol Psychiatry, 25 ; 141-152, 1989

128) Shankle, W.R., Nielson, K.H., Cotman, C.W. : Low dose propranolol reduces aggression and agitation resembling that associated with orbitofrontal dysfunction in elderly demented patients. Alzheimer Dis Assoc Dis, 9 ; 233-237, 1995

129) 榛葉俊一 : 分裂病の病態と中枢ノルアドレナリン, 神経精神薬理, 16 ; 511-528, 1994

- 130) 榛葉俊一, 仮屋暢聡, 石井朝子ほか：ストレスと自律神経一心拍変動による不安・抑うつの評価。精神医学 49 ; 1173-1181, 2007
- 131) Shinba, T., Kariya, N., Matsui, Y., et al. : Decrease in heart rate variability response to task is related to anxiety and depressiveness in normal subjects. *Psychiat Clin Neurosci*, 62 ; 603-609, 2008
- 132) Simeon, D., Guralnik, O., Knutelska, M., et al. : Basal norepinephrine in depersonalization disorder. *Psychiat Res*, 121 ; 93-97, 2003
- 133) Simeon, D., Knutelska, M., Smith, L., et al. : A preliminary study of cortisol and norepinephrine reactivity in borderline personality disorder with high and low dissociation. *Psychiat Res*, 149 ; 177-184, 2007
- 134) Snyder, S.H. : Amphetamine psychosis ; a 'model' schizophrenia mediated by catecholamines. *Am J Psychiat*, 130 ; 61-67, 1973
- 135) Snyder, S.H., Peroutka, S.J. : Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, α -adrenergic and histamine receptors to clinical potency. *Am J Psychiat*, 137 ; 1518-1522 , 1980
- 136) Sorenson, C.A., Gordon, M. : Effects of 6-hydroxydopamine on shock - elicited aggression, emotionality and maternal behavior in female rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 3 ; 331-335, 1975
- 137) Southwick, S.M., Bremner, J.D., Rasmussen, A., et al. : Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiat*, 46 ; 1192-1204, 1999
- 138) Stein, L., Belluzzi, J.D., Ritter, S., et al. : Self-stimulation reward pathways : norepinephrine vs dopamine. *J Psychiat Res*, 11 ; 115-124, 1974
- 139) Sternbach, R.A. : Principles of Psychophysiology. Academic Press, New York, 1966
- 140) Sternberg, D.E., van Kammen, D.P., Lake, C.R., et al. : The effect of pimozide on CSF norepinephrine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 138 ; 1945-1951, 1981
- 141) Sevens, J.R. : An anatomy of schizophrenia ? *Arch Gen Psychiat*, 29 ; 177-189, 1973
- 142) Swann, A.C., Secunda, S., Davis, J.M., et al. : CSF monoamine metabolites in mania. *Am J psychiatry*, 140 ; 396-400, 1983
- 143) Tamminga, C.A., Davis, J.M. : The neuropharmacology of psychosis. *Schizophrenia Bull*, 33 ; 937-946, 2007
- 144) Tsuda, A., Tanaka, M. : Differential changes in noradrenaline turnover in specific regions of rat brain produced by controllable and uncontrollable shocks. *Behav Neurosci*, 99 ; 802-817, 1985
- 145) Tudorache, B., Diaciov, S. : The effect of clonidine in the treatment of acute mania. *Rom J Neurol Psychiatry*, 29 ; 209-213, 1991
- 146) 内村裕之：精神医学の基本問題。医学書院，東京，1972
- 147) Utena, H. : Behavioral aberrations in methamphetamine-intoxicated animals and chemical correlates in the brain. *Prog Brain Res*, 21 ; 192-207, 1966
- 148) 台 弘, 三宅由子：日常臨床のための簡易精神生理テストー特に精神分裂病について。精神医学, 39 ; 801-808, 1997
- 149) Ungerstedt, U. : Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol Scand*, Suppl 367 ; 1-29, 1971
- 150) van Kammen, D.P, Mann, L.S, Sternberg, D.E., et al. : Dopamine - beta - hydroxylase activity and homovanillic acid in schizophrenics with brain atrophy. *Science*, 220 ; 974-977, 1983
- 151) van Os, J., Gilvarry, C., Bale, R., et al. : A comparison of utility of dimensional and categorical representations of psychosis. *Psychol Med*, 29 ; 595-606, 1999
- 152) van Praag, H.M. : Central monoamines on the pathogenesis of depression. *Handbook of Biological Psychiatry IV* (ed. by van Praag, H.M., Lader, M.H., et al.). Marcel Dekker, New York, p.159-205, 1981
- 153) van Praag, H.M., Asnis, G.M., Kahn, R.S., et al. : Monoamines and abnormal behaviour. A multi-aminergic perspective. *Brit J Psychiat*, 157 ; 723-734, 1990
- 154) Vogt, M. : The concentration of sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs. *J Physiol (Lond)*, 123 ; 451-481, 1954
- 155) Wadgisz, F.J. : A comparison of oxypertine and diazepam in anxiety neurosis seen in hospital outpatients. *Br J Psychiatry*, 121 ; 507-508, 1972
- 156) Watson, D. : Rethinking of mood and anxiety disorders : A quantitative hierarchical model for DSM-

- V. J Abnormal Psychol, 114 ; 522-536, 2005
- 157) Weiner, N., Cloutier, G., Bjar, R., et al. : Modification of norepinephrine synthesis in intact tissues by drug and during short-term adrenergic nerve stimulation. *Pharmacol Rev*, 24 ; 203-221, 1972
- 158) Willner, P. : Dopamine and depression. A review of recent evidence. *Brain Res Rev*, 6 ; 211-246, 1983
- 159) Woodruff, M.L., Baisden, R.H., Whittington, D. L. : Effects of electrical stimulation of the pontine A5 cell group on blood pressure and heart rate in the rabbit. *Brain Res*, 379 ; 12-23, 1983
- 160) 山本健一 : 6-Hydroxydopamine による行動異常と分裂病モデル. *臨床精神医学*, 11 ; 1351-1368, 1982
- 161) 山本健一 : 分裂病モデルとしての 6-hydroxy-dopamine 投与動物. *精神医学*, 27 ; 511-520, 1985
- 162) 山本健一 : 中枢ノルアドレナリン系と精神病状—青斑核症候群・試論. *神経精神薬理*, 16 ; 429-451, 1994
- 163) 山本健一 : 脳と心—内なる宇宙の不思議. 選書メテエ 67. 講談社, 東京, 1996
- 164) 山本健一 : 意識と脳—電源としての意識. ライブラリ・脳の世紀 8. サイエンス社, 東京, 2000
- 165) Yamamoto, K., Arai, H., Nakayama, S. : Skin conductance response after 6-hydroxydopamine lesion of the central noradrenergic system in cats. *Biol Psychiatry*, 28 ; 151-160, 1990
- 166) Yamamoto, K., Homykiewicz, O. : Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat*, 28 ; 913-922, 2004
- 167) 山本健一, 金子 浩, 小沢信幸ほか : 精神分裂病と脳内ノルアドレナリン. *臨床精神医学*, 15 ; 1495-1506, 1986
- 168) Yamamoto, K., Ozawa, N. : Increased firing of locus coeruleus neurons associated with preparatory set in rats. *Neurosci Lett*, 106 ; 112-118, 1989
- 169) Yamamoto, K., Ozawa N., Nagaike-Masuda, A. : A resistance to sleep after foot-shock stress in rats. *Soc Neurosci Abst*, 26 ; 1758, 2000
- 170) Yamamoto, K., Ozawa, N., Shinba T., et al. : Noradrenergic modulation of the smooth pursuit eye movement in monkeys (abst.). *Neurosci Res Suppl*, 16 ; 114, 1991
- 171) Yamamoto, K., Ozawa, N., Shinba, T., et al. : Functional influence of the central noradrenergic system of the skin conductance activity in rats. *Schizophrenia Res*, 13 ; 145-150, 1994
- 172) Yamamoto, K., Ozawa, K., Shinba, T., et al. : Reproduction of psychophysiological signs in animals: Implications for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *The Biology of Schizophrenia* (ed. by Moroji T., Yamamoto K.). Elsevier, Amsterdam, 1994
- 173) Yamamoto, K., Ozawa, N., Shinba, T., et al. : Possible noradrenergic dysfunction in schizophrenia. *Brain Res Bull*, 35 ; 529-543, 1994
- 174) Yokoo, H., Tanaka, M., Yoshida, M., et al. : Direct evidence of conditioned fear-elicited enhancement of noradrenaline release in the rat hypothalamus assessed by intracranial microdialysis. *Brain Res*, 536 ; 305-308, 1990
- 175) Yorkston, N.J., Zaki, S.A., Weller, M.P. : DL-propranolol and chlorpromazine following admission for schizophrenia. A controlled comparison. *Acta Psychiat Scan*, 63 ; 13-27, 1981
- 176) Zoellner, L.A., Jaycox, L.H., Watlington, C.G., et al. : Are the dissociative criteria in ASD useful? *J Trauma Stress*, 16 ; 341-350, 2003
-

The Central Noradrenergic System in Psychiatry

Ken-ichi YAMAMOTO^{1,2)}, Toshikazu SHINBA²⁾

1) *Shikiba Hospital*

2) *Stress Disorders Research Team, Tokyo Institute of Psychiatry*

The function and dysfunction of the central noradrenergic system were reviewed together with the implications for the pathophysiological understanding of functional psychosis.

Like the peripheral noradrenergic system, the central noradrenergic system plays a pivotal role in fight/flight reactions and stress. Overactivity of the system induces not only a sympathotonic state but also hyperarousal accompanied by insomnia, anxiety, irritability, emotional instability, paranoia, and excitation. On the other hand, its underactivity lowers the sympathetic tone and arousal level, resulting in hypersomnia, blunted responsiveness, or apathy. It has been confirmed in animal experiments that excess stress causes dysfunctions of the central noradrenergic system as a result of compensation, such as the overutilization-induced oversynthesis of noradrenaline.

Dysfunction of the system, particularly its overactivity, plays an important role in various functional psychoses such as anxiety disorder, schizophrenia, and mood disorder, as well as behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). Pharmacologically, the sedative effect of minor and major tranquilizers on hyperarousal is mediated by their action as noradrenaline antagonists. Some antidepressants potentiate noradrenergic activity, and should be used carefully in hyperaroused depressive patients. Thus, clinical evaluation of the central noradrenergic pathophysiology will provide us with information related to arousal to advance our understanding and treatment of functional psychoses.

<Authors' abstract>

<**Key words**: noradrenaline, stress, functional psychosis, hyperarousal, dimensional diagnosis>
