

抗不安薬の効用と限界

蜂須 貢¹⁾, 貝谷久宜²⁾

¹⁾ 昭和大学薬学部臨床精神薬学講座

²⁾ 医療法人和楽会 パニック障害研究センター

要 旨

不安症状に効果を示す薬剤はベンゾジアゼピン (Bz) 系抗不安薬に加えセロトニン_{1A} (5-HT_{1A}) 部分作動薬 (タンドスピロン) および選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) が, 現在国内の臨床で使用されている. 不安障害の治療にはこれらの薬剤の特徴を生かして使用することにより高い有用性が得られる. Bz 系抗不安薬は効果が強く即効性があるが長期に使うと依存性があり, また短時間型の Bz 系抗不安薬は服薬と次の服薬の間に不安が高まる現象 (intermittent rebound phenomenon) が問題となっている. 5-HT_{1A} 部分作動薬は Bz 系で見られる依存性, 認知機能障害, 鎮静作用, 離脱症状, 反跳現象および筋弛緩作用が極めて弱く安全性が高いことが認められているが, 有効性に関しては Bz 系抗不安薬に比べ効果がマイルドであり, 効果発現が遅い. しかし, 米国の NIMH (国立精神衛生研究所) 主導で行った STAR*D プロジェクトの結果から 5-HT_{1A} 部分作動薬は SSRI やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) に追加投与することにより SSRI や SNRI の効果が増強されることから注目を集めている. SSRI は効果の発現が遅いことや服薬初期に activation syndrome が出現することが問題となっているが, これらを解決するために, SSRI 服薬初期には Bz 系抗不安薬を併用することが推奨されている. また, 重症の不安障害には 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} 受容体拮抗作用を持つ非定型抗精神病薬の使用が臨床的には効果をもたらすことが認められている. 更に, 最近臨床応用された抗うつ薬ミルタザピン (NaSSA) も 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} 受容体拮抗作用を持つことから重症な不安障害に対する効果が期待される.

Key Words : 抗不安薬, ベンゾジアゼピン, 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI), 5-HT_{1A} 部分作動薬, 非定型抗精神病薬

はじめに

抗不安薬としてベンゾジアゼピン (Bz) 系薬剤およびセロトニン_{1A} (5-HT_{1A}) 部分作動薬 (タンドスピロン) が使われているが, 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) がうつ病や強迫性障害だけでなく, 社会不安障害やパニック障害などの不安障害に適応拡大されたことから, SSRI の抗不安作用も認知

されるようになった. それ故, 従来不安障害治療の主流は Bz 系薬剤であったが, その治療薬の選択肢が増えてきた. そこで, 不安障害治療においてそれぞれの薬剤の有用性および問題点を知り臨床使用することが有益であると考え.

内側前頭前野-扁桃体の不安・恐怖回路とその修飾
扁桃体を中心とした不安・恐怖シグナルの入力お

よび出力については、LeDoux(1998)¹⁾や Davis(1992)²⁾の動物を用いた恐怖条件づけ刺激と各部位の損傷実験で良く研究されている。それによると、種々の恐怖刺激は感覚視床を経由して扁桃体へ入力し、扁桃体中心核より各種不安・恐怖症状をひきおこす部位へ出力している(図1)。即ち、視床下部の室傍核への出力ではHPA(hypothalamus-pituitary-adrenal)軸を興奮させコルチゾールを放出させる(図1.①)。外側核への出力では交感神経を活性化させる(図1.②)。青斑核への出力ではノルアドレナリンを遊離させ、血圧・心拍数の上昇および恐怖行動を示す(図1.③)。中脳水道周囲灰白質への投射ではすみ行動などの防衛行動を示す(図1.④)。一方、不安や恐怖状況に関する記憶は海馬に蓄積され扁桃体へ伝達される。更に、Sotres-Bayouら³⁾はこの扁桃体の恐怖回路を前頭前野が制御しており、特に恐怖消去過程に前帯状回を含む内側前頭前野(mPFC)が関与していることを示している。

Stahl⁴⁾はSSRIやBzが示す抗不安作用のメカニズムとして、mPFCを含む恐怖回路に対してGABA(γ -aminobutylic acid)神経と5-HT神経が不安や恐怖反応を引起す扁桃体を直接抑制(図1.⑥)するとともに、mPFCに作用して間接的に扁桃体へのアラーム入力を抑制(図1.⑤)する2つの作用点があるとしている。事実、恐怖条件づけ刺激によりmPFCにおいて5-HT遊離が増大し、mPFC中の錐体細胞が活性化され、グルタミン酸神経である錐体細胞がGABA神経を介して5-HT神経核である縫線核を抑制するフィードバック経路があることが見出されている⁵⁾。この現象についてAmargos-Bosch(2004)⁶⁾は電気生理学的手法を用いた様に説明した。即ち、mPFCの錐体細胞上には5-HT_{1A}と5-HT_{2A}受容体があり、それぞれ抑制および興奮作用を示す(図1.⑤)。恐怖条件づけ刺激により5-HT神経が活性化され、錐体細胞上の5-HT_{1A}および5-HT_{2A}受容体を刺激するが、5-HT_{2A}受容体が優位なので錐体細胞は活性化される。この錐体細胞は求心性に背側縫線核の5-HT神経細胞体へ神経を送り、GABA神経を介して抑制する。一方、正中縫線核の5-HT神経細胞体へはGABA神経を介さずmPFC錐体細胞が直接興奮させる。この正中縫線核の5-HT神経もmPFCの錐体細胞に投射し

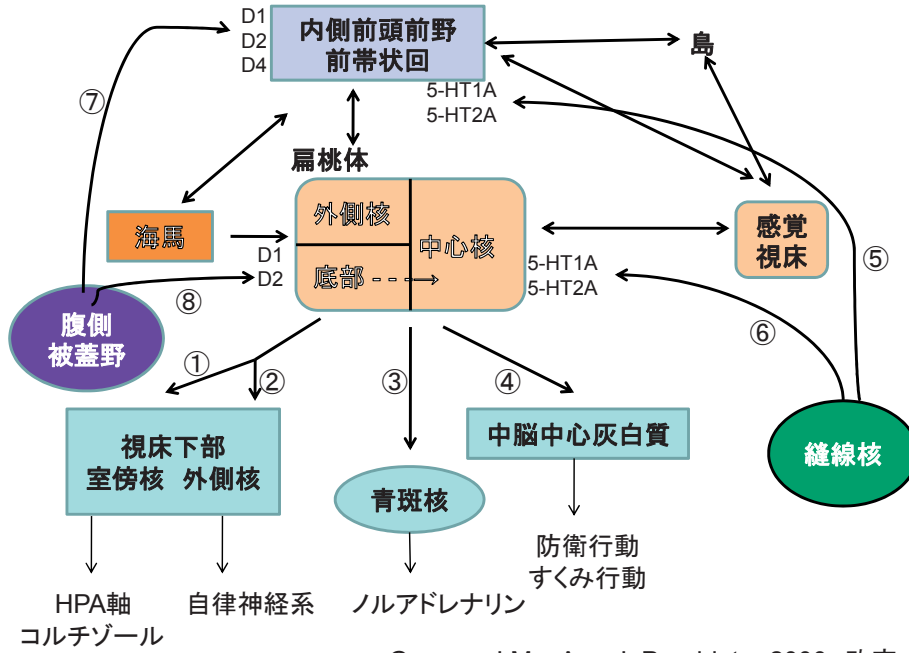
ているが、この錐体細胞では5-HT_{1A}受容体が優位であり、錐体細胞を抑制する。その結果mPFCは背側および正中縫線核の5-HT神経を抑制し、不安や恐怖による5-HT神経の活性化が起こらず正常化することになる。5-HT神経は同様に扁桃体へも投射しており、ヒトではSSRIが作用すると5-HT神経が活性化され、その結果扁桃体は抑制される。動物実験では扁桃体の5-HT_{1A}受容体を刺激すると扁桃体活動を抑制する⁷⁾が、5-HT_{2A}受容体刺激では扁桃体は条件や部位により抑制される場合と活性化される場合がある⁸⁻¹⁰⁾(図1.⑥)。5-HT_{2A}受容体は直接的には神経細胞を興奮させる作用を持っているが、扁桃体抑制の機序は扁桃体中のGABA介在神経を活性化することによる。一般的には臨床で認められている様に5-HT_{1A}(部分)作動薬は抗不安作用を示すので、不安・恐怖回路を抑制するように働き、5-HT_{2A}作動薬は不安を惹起するように働いている。

また、ドパミン神経も内側前頭前野-扁桃体の不安・恐怖回路を修飾している。ドパミン神経は腹側被蓋野(VTA)からmPFCに投射しており、恐怖記憶の形成と消去を促進し、更に意思決定を促進する作用を持ち合わせている¹¹⁾(図1.⑦)。前者はD₄受容体が、後者はD₁、D₂、D₄受容体が関与しているという。一般にうつ病や不安障害ではmPFCの活動が低下し、扁桃体の活動が上昇していることが認められ、ドパミン機能の低下も関与していることが報告されている^{12,13)}。更にドパミン神経は扁桃体基底外側核から中心核への中継部位に投射し抑制作用を示すことから、扁桃体の不安・恐怖症状の出力が抑制される¹⁴⁾(図1.⑦)。以上述べた事柄についてGorman¹⁵⁾の図示した不安・恐怖回路に5-HTおよびドパミンによる修飾を文献的に考察し図1に示した。

抗不安薬の薬理作用

Bz系抗不安薬

Bz系抗不安薬はGABA-Bz受容体複合体のBzサイトに結合し、受容体複合体が持っているCl⁻チャネルを開き神経細胞を過分極させる結果、神経興奮を抑制する¹⁶⁾。GABA神経は介在神経として扁桃体や前頭前野など至る所に存在し、種々神経の興奮を調節しており、Bz系抗不安薬はGABA-Bz受容体



Gorman J.M. : Am. J. Psychiatry 2000 改変

図1. 内側前頭前野-扁桃体不安や恐怖回路とその修飾

複合体を活性化し、不安症状を表出する扁桃体活動を直接抑制するため、高い効果が期待される⁴⁾。これら Bz 受容体に働く薬剤は、薬剤により選択性はあるが、不安を抑制するだけではなく、催眠作用、鎮静作用、筋弛緩作用、抗けいれん作用、アルコール増強作用などを示す。服用を継続することにより依存性を形成し、突然服薬を中止すると不安、睡眠障害、発汗、嘔気、知覚異常などの離脱症状を示す。

更に、最近では intermittent rebound phenomenon が問題となっている^{17, 18)}。これは服薬による薬剤の血中濃度上昇とともに効果を実感し、血中濃度が低下することにより効果が消退する感覚を持つことが原因と考えられ、患者はこの血中濃度低下時に次の服薬を考えるため、Bz の服薬を中止しにくくなる。この現象はエチゾラムやアルプラゾラムなどの高力価・短時間作用型の Bz 系薬剤で現れやすい。これらの薬剤を中止する場合は、Bz 系の離脱症候を避けるため2週間くらいかけて漸減して中止する必要がある。それ故、高い効果を期待し、intermittent rebound phenomenon が問題とならないためには高力価・長時間作用型の Bz 系薬剤を使用した方が良いと考えられる。特に超長時間型のロフラゼパ酸エチル(メイラックス)は半減期が122時間であり1日1回の服用で

効果が得られ、4週間程度の継続服用では服薬量を漸減せず一度に中止しても離脱症状は出にくい¹⁹⁾。その理由は半減期が122時間(5日間)であるので、ロフラゼパ酸エチルの血中濃度がゆっくり(1/8の血中濃度になるのに約2週間かかる)と消失するためである。

5-HT_{1A} 部分作動薬

5-HT_{1A} 部分作動薬 (partial agonist) は海外ではブスピロンやジェピロン、イサピロンが知られているが、国内では唯一、タンドスピロンが臨床応用されている。ブスピロンは縫線核の5-HT_{1A} 自己受容体に対しては full agonist として作用して、5-HT_{1A} 自己受容体の脱感作を介して5-HT 神経を活性化する。また、シナプス後5-HT_{1A} 受容体に対しては partial agonist として作用することから、5-HT 系の活性が高い時には抗不安作用を発揮し、逆に5-HT 活性が低下している時にはその活性を高めることで抗うつ作用を発揮すると考えられている²⁰⁾。タンドスピロンもブスピロンと同様に縫線核の5-HT_{1A} 自己受容体への結合は full agonist として作用する²¹⁾。しかし、シナプス後5-HT_{1A} 受容体への結合は5-HT_{1A} agonist である8-OH-DPAT による5-HT 行動症候群

をタンドスピロンが拮抗することから、シナプス後5-HT_{1A}受容体への作用は partial agonist である²²⁾と考えられている。タンドスピロンの臨床効果は Bz に近い抗不安効果の強さを示すが、作用の発現が遅いことが問題となっている。しかし、Bz と異なり眠気やめまい、薬物依存、反跳症状などがなく、安全に使用できる²³⁾。

SSRI

SSRI は国内ではフルボキサミン、パロキセチン、セルトラリンが臨床応用されている。SSRI は5-HTの再取り込みを阻害し、シナプス間隙および縫線核の5-HT細胞体周囲の5-HT量を増加する。増加した5-HTは縫線核の5-HT細胞体上の5-HT_{1A}自己受容体に作用して、5-HT神経の活動を抑制する。その後服薬を繰り返して、持続的に5-HT_{1A}自己受容体を刺激することにより、5-HT_{1A}自己受容体が脱感作し5-HT神経が活性化される。ここまでの過程に1~2週間を要すとされる²⁴⁾。5-HT神経活動が活性化された後、5-HTがシナプス後膜上の5-HT_{1A}受容体を刺激すること²⁵⁾や5-HT₂受容体の脱感作を介して抗不安作用を発現すると考えられている^{26, 27)}。

抗不安薬の臨床使用の現状

Bz系抗不安薬

日本では Bz系抗不安薬の処方量が欧米の10倍近くあり、過剰使用が問題とされている。安全性が高いということから精神科や心療内科だけでなく一般診療科でも多く処方されており、また処方が開始されると長期に及ぶケースが多々あるためと考えられる²⁸⁾。中には数年に及んで処方され、依存性により中止できにくくなっているケースもある。1990年に出された米国精神医学会 (APA) の Bz系抗不安薬使用ガイドライン²⁹⁾では、①短期間、②急性期の不安症状を取り除くために使用し、③継続使用はしない、ことが示されている。それ故、国内でも精神科や心療内科などの専門医の間では Bz系抗不安薬の安易な処方や長期処方に注意が喚起されているが、未だ処方件数は多い。また、海外においても一般診療科における Bz系抗不安薬の安易な処方が問題となっている。特に米国の地域住民の高齢者の12.3% (9.5

~20%)に Bz系抗不安薬が処方され、しかも長期に及んでいるというデータ^{30, 31)}がある。Bz系抗不安薬の処方が高齢者では特に認知機能の低下、ADLの低下、ふらつき、睡眠障害や自動車の運転による事故などが問題となる。

また、国内のうつ病治療ガイドラインでは、抗うつ薬と Bz系抗不安薬の併用が推奨されている³²⁾。特に SSRI などは投与初期には不安やいらいらの増強や activation syndrome などがみられるので、これを回避するためにも Bz系抗不安薬の併用が勧められる³³⁾。Furukawaら³⁴⁾は抗うつ薬に Bzを加えた場合の効果について9報の二重盲検比較試験を reviewした結果、抗うつ薬単独に比べ Bzを併用した方が投与開始4週目までは、効果および脱落率の両者において、有用性が優ることを見出している。これは抗うつ効果が発現されるまでの間は Bzを併用した方が治療効果が良いことを示している。

一方、抗うつ効果が得られた後に引き続き Bzを併用することに関して、臨床試験では Bzが抗うつ効果を減弱するという報告はないが、動物実験では Bz系抗不安薬は SSRIの抗不安作用や抗うつ作用に拮抗することが報告されている。それ故、SSRIなどの抗うつ薬が効果を発現した後の長期間の併用は注意を要する。即ち、ジアゼパム (0.25~2mg/kg) やロラゼパム (0.06~0.25mg/kg) がフルボキサミンの学習無力 (learned helplessness) 抑制作用に対し拮抗した³⁵⁾という報告や、フルボキサミンによる条件付け恐怖による freezing 行動抑制作用がジアゼパム (0.5mg/kg~1mg/kg) により減弱した³⁶⁾という報告、更に強制水泳の無動時間に対しジアゼパム (2mg/kg)、クロルジアゼポキシド (8mg/kg)、ロラゼパム (0.125mg/kg)、トリアゾラム (0.06mg/kg)、バルピデム (8mg/kg) を併用すると、フルオキセチンの無働時間短縮作用は拮抗された³⁷⁾という報告がある。また、Altamuraらは100名の GAD (全般性不安障害) 患者を未治療期間が12か月より短い群と長い群に分けて、SSRI、SNRI および Bzを用い8週間の治療を行った。その結果、不安障害の治療において、SSRI や SNRI の治療では未治療期間が短い方が効果が高いが、Bz治療の場合治療期間に差がなく、SSRI や SNRI と比較し治療効果は良くないことを報告している³⁸⁾。こ

これらの事は GAD などの不安障害においても早期に治療した方が効果が高く、また、Bz よりも SSRI や SNRI で治療する方が望ましいということを示している。

一方、トリアゾロ Bz 誘導体であるアルプラゾラムは他の Bz 系抗不安薬とは性質を異にし、海馬 CA1 領域で 5-HT 遊離を促進（ノルアドレナリンの遊離は抑制）することおよび臨床で抗うつ作用が認められることが報告されている³⁹⁾。

5-HT_{1A} 部分作動薬

タンドスピロンが国内で臨床使用され始めてから 13 年経過した。うつ病や不安障害・心身症の治療効果に対する評価はほぼ確立されており、安全性の面で評価が高い。即ち、Bz 系で見られる依存性、認知機能障害、鎮静作用、離脱症状、反跳現象および筋弛緩作用が極めて少ないことが認められている。有効性に関しては Bz 系に比べ効果がマイルドであり、効果発現が遅いことが指摘されている²³⁾。しかし、米国の国立精神衛生研究所（NIMH）主導で行った STAR*D プロジェクト⁴⁰⁾の結果から、5-HT_{1A} 部分作動薬が注目されている。本プロジェクトは、5-HT 輸送体に対する選択性が最も高く、シトクロム P-450 に親和性がなく、半減期の長いシタロプラムを用いて抗うつ治療を開始し、寛解しない患者に対し階層的に治療薬を切り替えるかシタロプラム増強療法を繰り返し（レベル 4 まで）、寛解を求める試験である。この STAR*D プロジェクトで、レベル 2 において 5-HT_{1A} 部分作動薬のブスピロンに切り替えた場合 25.5%、ブスピロンを追加し増強効果をみた場合 32.9% と高い寛解率を示した⁴⁰⁾のである。

そこで、国内ではブスピロンは承認されていないが同種の薬剤としてタンドスピロンが承認されているので、小山⁴¹⁾は SSRI に対するタンドスピロンの増強法を推奨している。うつ病におけるタンドスピロンの増強法では、クロミプラミンに対してタンドスピロンあるいはジアゼパムを併用した群とクロミプラミン単独群を比較した 6 週間の二重盲検試験があるが、6 週間後ではいずれもほぼ同じ位の寛解率であった。しかし、投与 2 週目でタンドスピロン併用群の方が僅か効果が高い傾向を報告している⁴²⁾。また、

井上と小山は症例報告であるがフルボキサミン 150mg/day を 5 週間継続投与して十分な改善が得られなかった遷延性うつ病患者にタンドスピロンを 15mg/day から最大 60mg/day まで併用し、ハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）が 7 以下になり寛解した例を認めている。副作用については、タンドスピロン 60mg/day では頭重感やふらつきがあったが、40mg/day への減量により落ち着いた⁴³⁾。不安障害におけるタンドスピロンの併用療法では強迫性障害患者に SSRI であるフルボキサミンとパロキセチンにタンドスピロンを併用して奏功した 1 例の症例報告がある⁴⁴⁾。そこで Nishikawa ら⁴⁵⁾はラット恐怖条件付けストレスモデルを用いたタンドスピロンと SSRI の併用効果を検討している。その結果、パロキセチン、フルボキサミンおよびシタロプラムいずれの SSRI もタンドスピロンの抗不安効果を増強するが、フルボキサミンの増強効果が最も高いことを示している。その理由はフルボキサミンがタンドスピロンの代謝酵素 CYP3A4 を阻害する薬物動態学的作用と薬力学的作用の 2 者の相互作用によるとしている。更に小山はタンドスピロンと SSRI 併用のメリットは効果発現を速めることと SSRI の消化器症状や性機能障害を抑制する可能性について述べている⁴¹⁾。特に性機能障害についてはタンドスピロンの代謝物の一つの 1-PP [1-(2-pyrimidinyl)-piperazine] が生じ、本化合物は α_2 拮抗作用を持つことからヨヒンビンと同様の性機能障害改善作用が考えられる⁴¹⁾。

SSRI

SSRI は国内ではフルボキサミン（デプロメール、ルボックス）、パロキセチン（パキシル）、セルトラリン（ジェイゾロフト）が臨床応用されている。SSRI はいずれも「うつ病・うつ状態」に適応を持ち、これらに加えフルボキサミンは更に強迫性障害および社会不安障害に、パロキセチンはパニック障害および強迫性障害に、セルトラリンはパニック障害に適応を持つ。SSRI は三環系抗うつ薬に比べると安全性は高く使いやすいが、安易に使用すると種々副作用が問題となることがある。また、その副作用も治療時期により異なる。急性治療時（0 から 8 週程度まで）は消化器症状（嘔気、悪心）、眠気、不安・いらいら

の増強および攻撃性 (activation syndrome) など⁴⁶⁾, 継続治療・維持治療時には性機能障害 (パロキセチンやセルトラリンに多い)⁴⁷⁾, 中止時にめまいやふらつきなどを主とした中断症候群 (パロキセチンに多い) など^{47, 48)} が出る場合がある. SSRI や SNRI の投与初期にみられる消化器症状や眠気などは10~15%と高い頻度の副作用である. 一方, activation syndrome といわれる「不安・焦燥, パニック発作, 敵意, 衝動性, 易刺激性, 不眠, 躁状態, 軽躁, アカシジア」などの症状の出現は稀であるが, 自殺関連行動や他害行為などに関連するので注意が必要である^{46, 48)}. 2009年5月に厚生労働省通達により添付文書改訂となった抗うつ薬の攻撃性については, SSRI および SNRI の国内での発売以来約10年間の使用において, 傷害等の他害行為の報告が計42件 {パロキセチン26件 (2000年発売), フルボキサミン7件 (1999年発売), セルトラリン2件 (2006年7月発売), ミルナシプラン4件 (2000年発売) など} で, 報告の多くは躁うつ病患者, 統合失調症患者のうつ症状やアルコール依存症患者などであり, これらの薬剤を処方する際には患者の背景を十分踏まえ慎重に投与することが必要であるとしている⁴⁹⁾.

国内のうつ病治療アルゴリズムにおいて SSRI や SNRI に Bz を併用することが勧められているが, 不安障害治療においても Bz の併用は有効である. SSRI や SNRI 投与初期にみられる不安・焦燥, パニック発作などに効果を示すことが考えられ, Furukawa ら³⁴⁾ が認めた, 抗うつ薬+Bz 併用の抗うつ効果増強および治療からの脱落防止効果も少なくとも activation syndrome の症状の一部を Bz により抑えたことによるものと考えられる.

不安障害治療におけるオプション

国内ではパニック障害 (PD) や社会不安障害 (SAD) などの不安障害に対して SSRI の適応があるが, 海外では全般性不安障害 (GAD) や心的外傷後ストレス障害 (PTSD) などの不安障害にも SSRI や SNRI の適応があり臨床使用されている. これらの不安障害において重症例や難治例では SSRI や SNRI への追加投与や併用投与として非定型抗精神病薬が使用され, 良好な成績を得ているので, 以下その報告

を紹介する. 即ち, フルオキセチン (20mg/day) の6週間投与で寛解しない24例の GAD 患者にオランザピン (8.7±7.1mg/day) を追加投与し, プラセボと比較した二重盲検試験ではオランザピンの追加投与で臨床全般改善度スコア (CGI) やハミルトン不安障害スコア (HAM-A) が有意に改善している. しかし, 副作用として有意な体重増加が認められている⁵⁰⁾. 同様に Bz, SSRI, SNRI などの抗不安薬治療で寛解しない40例の GAD 患者における4週間の二重盲検試験では, 低用量のリスペリドン (0.5~1.5mg/day) をそれぞれ Bz, SSRI および SNRI に追加投与すると, HAM-A および HAM-A 心的不安要因スコアがプラセボに比べ有意に改善したことを認めている⁵¹⁾. また, 12週間のオープン試験であるがクエチアピン (平均386mg/day; 25~800mg/day) も GAD 患者における SSRI や SNRI の追加投与に対して有意な効果が報告されている. クエチアピンの主な副作用は静穏作用であった⁵²⁾.

PTSD 患者においてはリスペリドン⁵³⁾ とオランザピン⁵⁴⁾ の二重盲検試験が報告されている. 即ち, ベトナム戦争あるいは湾岸戦争の帰還兵の慢性 PTSD 患者48例をリスペリドン (3mg/day) 群とプラセボ群に分け, 16週間の比較試験を行い, CAPS (PTSD 臨床診断面接尺度) -total, CAPS-D (CAPS サブスケールの過覚醒症状), HAM-A および PANSS-P (陽性・陰性症状スケールの陽性サブスケール) に有意な改善を認めている⁵³⁾. 一方, SSRI (フルオキセチン, パロキセチン, セルトラリン) の最大用量を12週間以上服薬しても殆ど反応しない19例の戦争帰還兵の PTSD 患者にオランザピン (10mg/day) を8週間追加投与すると, プラセボと比較して CAPS-total が有意に減少し同時に睡眠のスコアおよびうつ病スコアの減少を認めた. しかし, 5週間の服薬によりオランザピン併用群では平均13ポンド (約5.9kg) の体重増加を認めている⁵⁴⁾.

アリピプラゾールは D₂受容体部分作動作用を持つ非定型抗精神病薬であり, 更に5-HT_{1A}受容体部分作動作用および5-HT_{2A}拮抗作用を持つ. SSRI などの投与初期には5-HT₂受容体刺激により出現すると考えられる「不安・いらいらの増加, 不眠, 性機能障害」などの症状がみられる. SSRI 投与初期の副作用

回避や、SSRIの早期効果を期待し、SSRIへのアリピプラゾールの追加投与や併用投与が行われる場合が多い。多施設二重盲検試験ではSSRIやSNRIに十分反応しない大うつ病性障害の患者362例にパロキセチンあるいはフルオキセチン投与下にアリピプラゾールあるいはプラセボを併用して効果を比較している⁵⁵⁾。その結果、併用2週目よりプラセボに比べ有意なMADRS (Mongomery-Asberg Depression Rating Scale)の低下がみられ、併用3週目で有意な寛解率の増加を認めている。副作用はアカシジアやそわそわ感 (restlessness) がプラセボに比べ多く出現し、1例アカシジアで脱落している⁵⁵⁾。アリピプラゾール追加投与による不安障害あるいは不安症状の治療に関してはオープン試験のみ報告されている。即ち、GAD患者 (13例) とパニック障害患者 (10例) でSSRI単剤、Bz単剤、SSRIとBzの併用で症状が改善しない患者計23例にアリピプラゾール (10.5 ± 4.95mg/day) を8週間追加投与し、それぞれの薬剤に対するアリピプラゾールの抗不安作用増強効果を検討した⁵⁶⁾。その結果、GADにおいてHAM-Aが、パニック障害においてPDSS (パニック障害スケール) が有意に低下し、パニック障害で1例 (10%)、GADで3例 (23%) 寛解した⁵⁵⁾。尚、静穏作用、胸部不快感、そわそわ感などの副作用が3例 (13%) に認められ、服薬を中断している。また、6週間のSSRI治療で不安症状が改善していない患者10例に対しアリピプラゾールを追加投与した試験では⁵⁷⁾、8例においては投与2週間後にHAM-A (不安、緊張、不眠など) が50%以上低下し、有意な抗不安効果を認め、その効果は9週後まで持続して認められている。アリピプラゾールでも2例で7%以上の体重増加が認められている⁵⁷⁾。更に、種々のPTSD患者32例にアリピプラゾールを16週間単剤使用した例では、SSRIと同等の効果が認められている。即ち、CAPS、Beck不安障害尺度、社会適応スケールなどが有意に低下することが報告されている⁵⁸⁾。

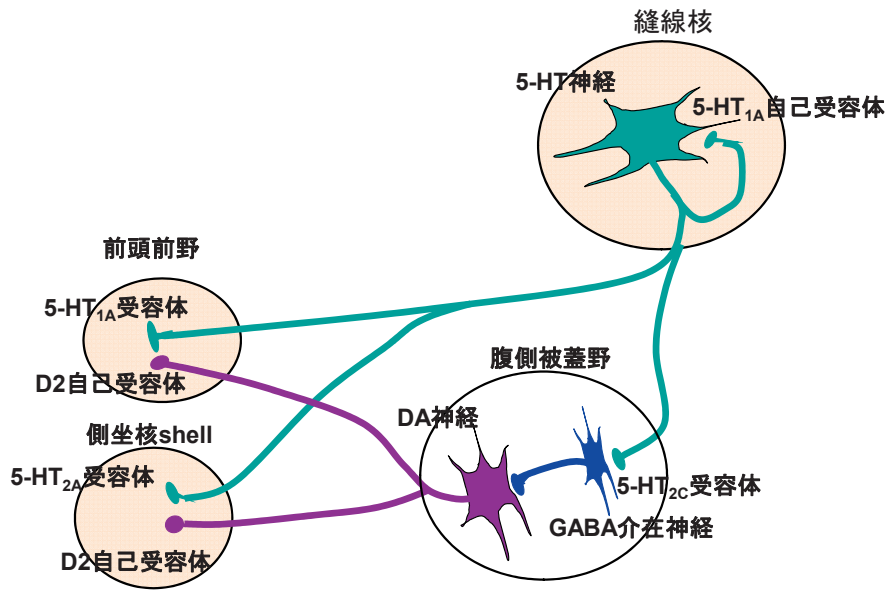
この様に非定型抗精神病薬が抗不安作用を示すのは、薬理的には先ず5-HT_{2A/2C}の拮抗作用、アリピプラゾールの場合には更に5-HT_{1A}部分作動作用などが考えられる。この非定型抗精神病薬の5-HT_{2A/2C}拮抗作用はSSRIが発現する種々の副作用をマスク

すると考えられ、作用増強や作用発現促進効果が期待される。即ち、SSRIにより5-HT遊離が増えると5-HT_{2A/2C}受容体に作用し、激越 (不安が募って言葉や行動が激しい症状) や不安、不眠、性機能障害などの副作用を発現し、これらを非定型抗精神病薬は拮抗する⁵⁹⁾。更に5-HT_{2A/2C}の拮抗作用を介した、前頭皮質からのドパミンやノルアドレナリ遊離増加作用もこれらの効果に関係していると考えられる。事実、フルオキセチンにオランザピンやリスペリドン併用するとドパミンやノルアドレナリ遊離作用が認められている⁶⁰⁾。この作用は有田⁶¹⁾により以下のように説明されている。活性化された5-HT神経は腹側被蓋野のGABA神経上の5-HT_{2C}受容体を刺激しGABA介在神経を活性化して腹側被蓋野から前頭皮質に投射しているドパミン神経を抑制する。これに対し、GABA神経上の5-HT_{2C}受容体をブロックするとドパミン神経が脱抑制され、その結果前頭皮質からのドパミン遊離が増加する (図2)。

以上述べてきた様に重症あるいは難治性不安障害に対し、非定型抗精神病薬を追加投与することにより高い効果が得られることが報告されている。しかし、これらの抗精神病薬はD₂受容体拮抗作用に基づく錐体外路症状の出現やプロラクチン遊離作用、更に肥満などの副作用には注意を要する。本年7月に承認となった抗うつ薬ミルタザピンは5-HT_{2A/2C}受容体拮抗作用を持つがD₂受容体拮抗作用を持たず⁶²⁾、社会不安障害⁶³⁾、全般性不安障害⁶⁴⁾やPTSD⁶⁵⁾などに対して高い効果が認められている。それ故、ミルタザピンは非定型抗精神病薬よりは安全性が高く、不安障害治療に使いやすいオプションとなる可能性が考えられる。

おわりに

不安障害の治療において従来はBz系抗不安薬のみであったが、5-HT_{1A}部分作動薬やSSRIが加わり、治療選択肢が広がっている。更に重症例や難治例では非定型抗精神病薬やミルタザピンなどの追加投与も、適応はないが選択肢の一つとなる可能性がある。それ故、これら薬剤の特性をよく理解し、治療を行うことにより、多くの不安障害患者が通常の生活を送れるようになることを期待したい。



有田秀穂: Clin. Neurosci. 2000 改変

図2. セロトニン神経とドパミン神経の相互作用

参考文献

1. LeDoux, J.E., Iwata J., Cicchetti P. et al.: Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear, *J. Neurosci.*, 8, 2517-2519 (1998)
2. Davis, M.: The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu. Rev. Neurosci.*, 15, 353-375 (1992)
3. Sotres-Bayon, F., Bush, D.E.A. and LeDoux, J.E.: Emotional perseveration: An update on prefrontal-amygdala interaction in fear extinction, *Learn. Mem.*, 11, 525-535 (2004)
4. Stahl, S.M.: Independent actions on fear circuits may lead to therapeutic synergy for anxiety when combining serotonergic and GABAergic agents, *J. Clin. Psychiatry*, 63, 854-855 (2002)
5. Robbins, T.W.: Controlling Stress: how the brain protects itself from depression, *Nat. Neurosci.*, 8, 261-262 (2005)
6. Amargós-Bosch, M., Bortolozzi, A., Puig, M.V. et al.: Co-expression and in vivo interaction of serotonin 1A and serotonin 2A receptors in pyramidal neurons of prefrontal cortex, *Cereb. Cortex.*, 14, 281-299 (2004)
7. Savitz, J., Lucki, I. and Drevets, W.C.: 5-HT(1A) receptor function in major depressive disorder, *Prog. Neurobiol.*, 88, 17-31 (2009)
8. Masse, F., Petit-Demouliere, B., Dubois, I. et al.: Anxiolytic-like effects of DOI microinjections into the hippocampus (but not the amygdala nor the PAG) in the mice four plates test, *Behav. Brain. Res.*, 188, 291-297 (2008)
9. Sokal, D.M., Giarola, A.S. and Large, C.H.: Effects of GABA(B), 5-HT(1A), and 5-HT(2) receptor stimulation on activation and inhibition of the rat lateral amygdala following medial geniculate nucleus stimulation in vivo, *Brain. Res.*, 1031, 141-150 (2005)
10. Stein, C., Davidowa, H. and Albrecht, D.: 5-HT(1A) receptor-mediated inhibition and 5-HT(2) as well as 5-HT(3) receptor-mediated excitation in different subdivisions of the rat amygdala, *Synapse*, 38, 328-337 (2000)
11. Floresco, S.B. and Tse, M.T. : Dopaminergic regulation of inhibitory and excitatory transmission in the basolateral amygdala-prefrontal cortical pathway, *J. Neurosci.*, 27, 2045-2057 (2007)

12. Haldane, M. and Frangou, S.: New insights help define the pathophysiology of bipolar affective disorder: neuroimaging and neuropathology findings, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 28, 943-960 (2004)
13. Siegle, G.J., Thompson, W., Carter, C.S. et al.: Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features, *Biol. Psychiatry*, 61, 198-209 (2007)
14. Pérez de la Mora, M., Jacobsen, K.X., Crespo-Ramírez, M. et al.: Wiring and volume transmission in rat amygdala. Implications for fear and anxiety, *Neurochem. Res.*, 33, 1618-33 (2008)
15. Gorman, J.M., Kent, J.M., Sullivan, G.M. et al.: Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised, *Am. J. Psychiatry*, 157, 493-505 (2000)
16. Bollan, K., King, D., Robertson, L.A. et al.: GABA(A) receptor composition is determined by distinct assembly signals within alpha and beta subunits, *J. Biol. Chem.*, 278, 4747-4755 (2003)
17. Vgontzas, A.N., Kales, A. and Bixler, E.O.: Benzodiazepine side effects: role of pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Pharmacology*, 51, 205-223 (1995)
18. Herman, J.B., Brotman, A.W. and Rosenbaum, J.F.: Rebound anxiety in panic disorder patients treated with shorter-acting benzodiazepines, *J. Clin. Psychiatry*, 48 Suppl, 22-28 (1987)
19. 筒井本春, 宮崎三弘: 新しい Benzodiazepine 系抗不安薬 CM6912 (Ethyl lofrazepate) の臨床第一相試験, *薬理と治療*, 13, 3389-3413, 1985
20. Eison A.S. and Temple D.L.: Buspirone: Review of its pharmacology and current perspectives on its mechanism of action, *Am. J. Med.*, 80(Suppl. 3B), 1-9 (1986)
21. Godbout, R, Chaput, Y, Blier, P. et al.: Tansospirone and its metabolite, 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine—I. Effects of acute and long-term administration of tansospirone on serotonin neurotransmission, *Neuropharmacology*, 30, 679-690 (1991)
22. Wieland, S., Fischette, C.T. and Lucki, I.: Effect of chronic treatments with tandospirone and imipramine on serotonin-mediated behavioral responses and monoamine receptors. *Neuropharmacology*, 32, 561-573 (1993)
23. 村崎光邦: セロトニン作動性抗不安薬の作用機序, *日病薬誌*, 33, 299-306, 1997
24. 蜂須 貢: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) のセロトニン神経活性化機構とうつ病、強迫性障害および摂食障害における作用機序, *アディクションと家族*, 20, 159-172, 2003
25. Li, X., Inoue, T., Abekawa, T. et al.: 5-HT_{1A} receptor agonist affects fear conditioning through stimulations of the postsynaptic 5-HT_{1A} receptors in the hippocampus and amygdala, *Eur. J. Pharmacol.*, 532, 74-80 (2006)
26. Yamauchi, M., Miyara, T., Matsushima, T. et al.: Desensitization of 5-HT_{2A} receptor function by chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitors, *Brain. Res.*, 1067, 164-169 (2006)
27. Yamauchi, M., Tatebayashi, T., Nagase, K. et al.: Chronic treatment with fluvoxamine desensitizes 5-HT_{2C} receptor-mediated hypolocomotion in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 78, 683-689 (2004)
28. 村崎光邦: わが国における向精神薬の現状と展望—21世紀を目指して—, *臨床精神薬理*, 4, 3-27, 2001
29. American Psychiatry Association. Task force on benzodiazepine dependency. Benzodiazepine dependence, toxicity and abuse, Washington D.C.: Author (1990)
30. Llorente, M.D., David, S., Golden, A.G. et al.: Defining patterns of benzodiazepine use in older adults, *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 13, 150-160 (2000)
31. Glesson, P.P., Schulz, R., Smith, N.L. et al.: Correlates and prevalence of benzodiazepine use in community-dwelling elderly, *J. Gen. Intern. Med.*, 13, 243-250 (1998)

32. 塩江邦彦,平野雅巳,神庭重信:大うつ病性障害の治療アルゴリズム,気分障害とアルゴリズム, pp19-46 じほう社、東京、2003
33. 辻敬一郎,田島治:うつ病・高齢者に対する使い方をみる① うつ病と抑うつ状態における治療法 pp90-101, 抗不安薬活用マニュアル, 上島国利編, 先端医学社, 東京, 2006
34. Furukawa, T.A., Streiner, D.L. and Young, L.T.: Antidepressant plus benzodiazepine for major depression, *Cochrane Database Syst. Rev.*, (2001(2)), CD001026
35. Martin, P. and Puech, A.J.: Antagonism by benzodiazepines of the effects of serotonin-, but not norepinephrine-, uptake blockers in the learned helplessness paradigm in rats, *Biol. Psychiatry*, 39, 88-890 (1996)
36. Miyamoto, J., Tsuji, M, Takeda, H. et al.: Pretreatment with diazepam suppresses the reduction in defensive freezing behavior induced by fluvoxamine in the conditioned fear stress paradigm in mice, *Eur. J. Pharmacol.*, 409, 81-84 (2000)
37. Da-Rocha, M. A. Jr. , Puech, A.J. and Thiébot, M.H.: Influence of anxiolytic drugs on the effects of specific serotonin reuptake inhibitors in the forced swimming test in mice, *J. Psychopharmacol.*, 11, 211-218 (1997)
38. Altamura, A.C., Dell'osso, B., D'Urso, N. et al.: Duration of untreated illness as a predictor of treatment response and clinical course in generalized anxiety disorder, *CNS Spectr.*, 13, 415-422 (2008)
39. Broderick, P.A.: Alprazolam, diazepam, yohimbine, clonidine: in vivo CA1 hippocampal norepinephrine and serotonin release profiles under chloral hydrate anesthesia, *Prog. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, 21, 1117-1140 (1997)
40. Cipriani, A., Furukawa, T.A., Salanti, G. et al.: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis, *Lancet*, 373, 746-758 (2009)
41. 小山 司:SSRI 増強療法の新たな試み—薬動態学的/薬力学的見地から—, *臨床精神薬理*, 11, 571-579 2008
42. Yamada, K., Yagi, G. and Kanba, S.: Clinical efficacy of tandospirone augmentation in patients with major depressive disorder: a randomized controlled trial, *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 57, 183-187 (2003)
43. 井上猛, 小山 司:SSRI で十分に改善せずタンドスピロン併用により寛解に至った単極性うつ病の1例, *精神医学*, 44, 285-287, 2002
44. 姜 昌勲, 杉原克比古, 五十嵐潤他:タンドスピロンと SSRI による併用療法が奏功した強迫性障害の1例, *精神医学*, 44, 299-301, 2002
45. Nishikawa, H., Inoue, T., Izumi, T. et al.: Synergistic effects of tandospirone and selective serotonin reuptake inhibitors on the contextual conditioned fear stress response in rats, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 17, 643-50 (2007)
46. 樋口輝彦, 田島 治, 張賢徳他:うつ病治療の問題点を探る 抗うつ薬の投与初期および終了期の適切なマネジメント—離陸と着陸の重要性—, *JAMA <日本語版>*, 118-123, 2005
47. Waldinger, M.D., Hengeveld, M.W., Zwinderman, A.H. et al.: Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 18, 274-81 (1998)
48. 田島 治, 石郷岡純, 加藤忠史他:抗うつ薬(SSRI)のリスク&ベネフィットに基づいた適正使用, *臨床精神薬理*, 7, 283-294, 2004
49. 薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会議事録, (2009年5月8日)
50. Pollack, M.H., Simon, N.M., Zalta, A.K. et al. Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study, *Biol. Psychiatry.*, 59, 211-215 (2006)
51. Brawman-Mintzer, O., Knapp, R.G. and Nietert, P.J.: Adjunctive risperidone in generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study, *J. Clin. Psychiatry*, 66, 1321-1325 (2005)

52. Katzman, M.A., Vermani, M., Jacobs, L. et al.: Quetiapine as an adjunctive pharmacotherapy for the treatment of non-remitting generalized anxiety disorder: a flexible-dose, open-label pilot trial, *J. Anxiety Disord.*, 22, 1480-1486 (2008)
53. Bartzokis, G., Lu, P.H., Turner, J. et al.: Adjunctive risperidone in the treatment of chronic combat-related posttraumatic stress disorder, *Biol. Psychiatry*, 57, 474-479 (2005)
54. Stein, M.B., Kline, N.A. and Matloff, J.L.: Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: a double-blind, placebo-controlled study, *Am. J. Psychiatry*, 159, 1777-1779 (2002)
55. Berman, R.M., Marcus, R.N., Swanink, R. et al.: The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, *J. Clin. Psychiatry*, 68, 843-853 (2007)
56. Hoge, E.A., Worthington, J.J. 3rd, Kaufman, R.E. et al.: Aripiprazole as augmentation treatment of refractory generalized anxiety disorder and panic disorder, *CNS Spectr.*, 13, 522-527 (2008)
57. Adson, D.E., Kushner, M.G. and Fahnhorst, T.A.: Treatment of residual anxiety symptoms with adjunctive aripiprazole in depressed patients taking selective serotonin reuptake inhibitors, *J. Affect. Disord.*, 86, 99-104 (2005)
58. Mello, M.F., Costa, M.C., Schoedl, A.F. et al.: Aripiprazole in the treatment of posttraumatic stress disorder: an open-label trial, *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 30, 358-361 (2008)
59. Aizenberg, D., Gur, S., Zemishlany, Z. et al.: Mianserin, a 5-HT_{2a/2c} and alpha2 antagonist, in the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors, *Clin. Neuropharmacol.*, 20, 210-4 (1997)
60. Zhang, W., Perry, K.W., Wong, D.T. et al.: Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex, *Neuropsychopharmacology*, 23, 250-262 (2000)
61. 有田秀穂：システム神経生理学，ドパミン神経系（6）セロトニン神経との相互作用，*Clin. Neurosci.*, 18, 9 (2000)
62. Millan, M.J.: Serotonin 5-HT_{2C} receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies, *Therapie*, 60, 441-460 (2005)
63. Muehlbacher, M., Nickel, M.K., Nickel, C. et al.: Mirtazapine treatment of social phobia in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 25, 580-583 (2005)
64. Gambi, F., De Berardis, D., Campanella, D. et al.: Mirtazapine treatment of generalized anxiety disorder: a fixed dose, open label study, *J. Psychopharmacol.*, 19, 483-487 (2005)
65. Alderman, C.P., Condon, J.T. and Gilbert, A.L.: An open-label study of mirtazapine as treatment for combat-related PTSD, *Ann. Pharmacother.*, 43, 1220-1226 (2009)

The efficacy and the limitation at the clinical usage of anxiolytic agents

Mitsugu Hachisu¹⁾ and Hisanobu Kaiya²⁾

1) Department of Clinical Psychopharmacy, School of Pharmacy, Showa University

2) Panic Disorder Research Center, Warakukai Med. Corp.

Abstract

Agents currently being used clinically in Japan to prevent anxiety are benzodiazepines (Bz anxiolytics), the serotonin 1A (5-HT_{1A}) partial agonist (tandospirone) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). For the successful treatment of anxiety disorders it is important to make use of individual drug features. Bz anxiolytics are efficacious and have a rapid onset of activity, but are subject to dependency with long-term usage. In addition, short acting Bz anxiolytics show the intermittent rebound phenomenon during periods between drug taking, which is a serious problem. The 5-HT_{1A} partial agonist has a relatively weaker anxiolytic activity and late onset of activity, but has a high safety profile, being low in each of the following: dependency, cognitive functional disorder, sedation, withdrawal syndrome, rebound phenomenon and locomotor inhibition – as compared with the Bz anxiolytics. The 5-HT_{1A} partial agonist is the focus of current attention, since the effect of an SSRI or SNRI (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor) for treatment is strengthened by addition of the drug, according to the result of STAR*D study carried by NIMH (National Institute of Mental Health). SSRIs have problems with long latency periods and the occurrence of the activation syndrome at the start of medication. Therefore, it is recommended that an SSRI should be combined with a Bz anxiolytic at the beginning of treatment. For patients with advanced anxiety, the clinical efficacy of atypical antipsychotics with 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} receptor antagonistic activity is reported. The recently marketed antidepressant mirtazapine (noradrenergic specific serotonergic antidepressant; NaSSA) also has a profile of 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} antagonistic activity, and is expected to be efficacious in advanced anxiety cases.

Key Words: Anxiolytic, Benzodiazepine, Selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI), 5-HT_{1A} partial agonist, Atypical antipsychotic

Received 19 November 2009; accepted 5 January 2010.