

4.5 精神疾患治療薬

4.5.1 統合失調症治療薬 (抗精神病薬)

特徴的症状: 陽性症状と陰性症状からなる。

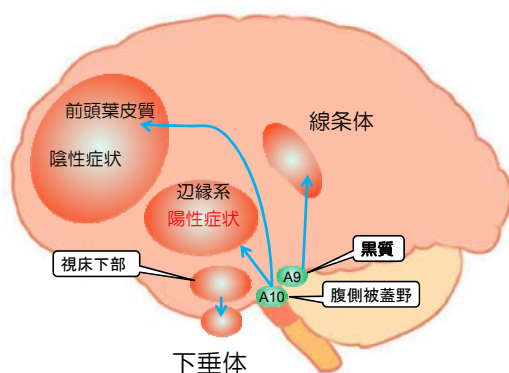
陽性症状: あるはずのないものが現れる

中脳-辺縁系のドパミン機能亢進

陰性症状: あるべきものが低下したり失われる

中脳-皮質系のドパミン機能の低下

脳内ドパミン神経系



特徴的症状: 陽性症状と陰性症状からなる。

陽性症状: あるはずのないものが現れる

中脳-辺縁系のドパミン機能亢進

陰性症状: あるべきものが低下したり失われる

中脳-皮質系のドパミン機能の低下

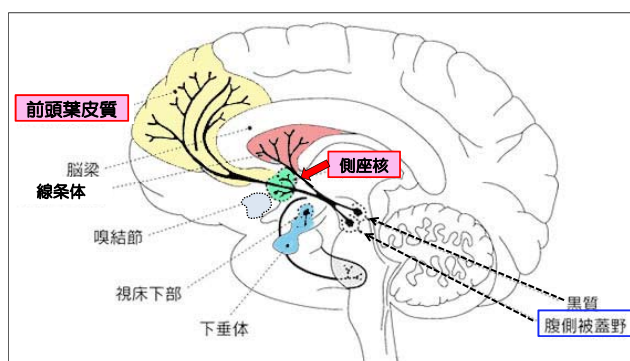
陽性症状（急性期に多い）

- 妄想** 一時妄想（妄想気分、妄想起覚、妄想着想）
二次妄想（被害妄想、関係妄想、追跡妄想、
誅殺妄想、恋愛妄想）
- 幻覚** 高頻度に出現し、**ほとんどが幻聴**、批判的な内容、命令の声
- 自我意識障害** **させられ体験**（人に操られている）、妄想伝搬（人に言っていないのに人に伝わったと思ひこむ）
- 解体した会話**（頻繁な脱線または滅裂）、ひどく解体した、または緊張性行動

陰性症状（慢性期に出現）

- 意欲喪失** 意欲や気力が薄れ、**興味や関心がなくなる**。
- 感情の鈍麻・平板化** 自然な感情反応が起こらず、**みんなが楽しい時も反応しない、喜怒哀楽がなくなる**。
- 自閉、自発性減退、無関心**
周りに関心がなくなり、やる気もなくなり、家に引きこもる。しかし**焦りはない**（ここがうつ病との違い）。**会話や思考も貧困になる**。

中枢ドパミン神経系



統合失調症治療薬の作用機序

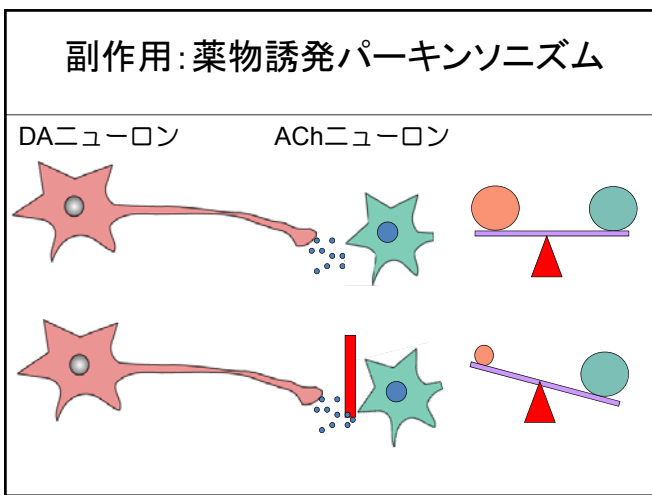
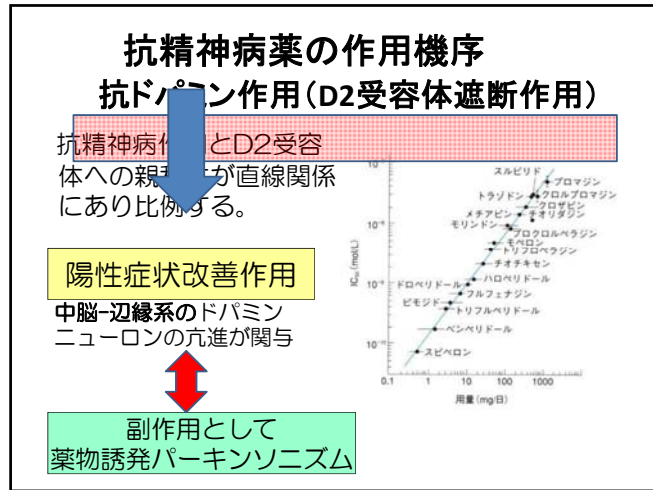
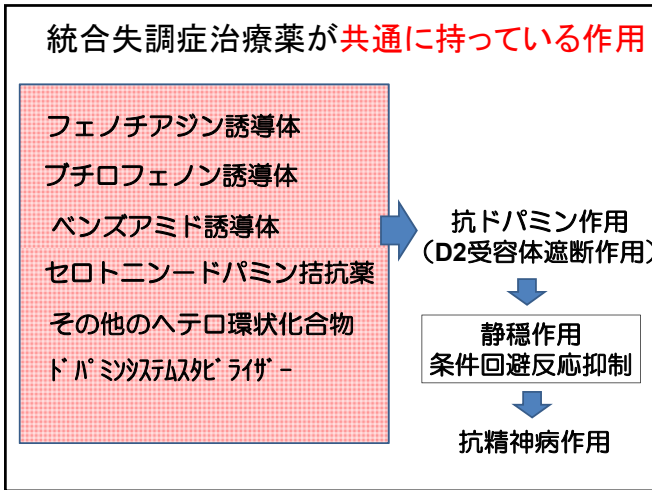
種々の受容体に遮断作用を示す

抗ドパミン作用（D2受容体遮断作用）

抗セロトニン作用（5-HT_{2A}受容体遮断作用）

抗ヒスタミン作用（H₁受容体遮断作用）
抗アドレナリン作用（α₁受容体遮断作用：中枢）

抗アドレナリン作用（α₁受容体遮断作用：末梢）
抗コリン作用（ムスカリン受容体遮断作用）



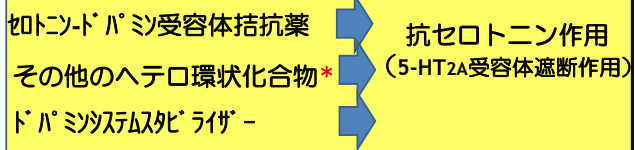
- ### 統合失調症治療薬の作用機序
- 種々の受容体に遮断作用を示す
 - 抗ドーパミン作用 (D2受容体遮断作用)
 - 抗セロトニン作用 (5-HT_{2A}受容体遮断作用)
 - 抗ヒスタミン作用 (H₁受容体遮断作用)
 - 抗アドレナリン作用 (α₁受容体遮断作用: 中枢)
 - 抗アドレナリン作用 (α₁受容体遮断作用: 末梢)
 - 抗コリン作用 (ムスカリン受容体遮断作用)

抗セロトニン作用

フェノチアジン誘導体

ブチロフェノン誘導体

ベンズアミド誘導体



*多元受容体標的化抗精神病薬 (MARTA)

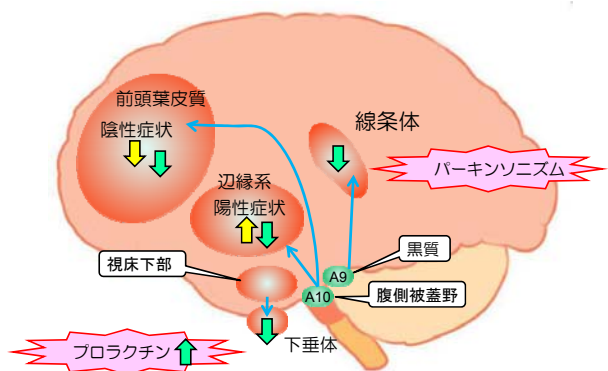
抗セロトニン作用

(非定型抗精神病薬: SDA, MARTA)

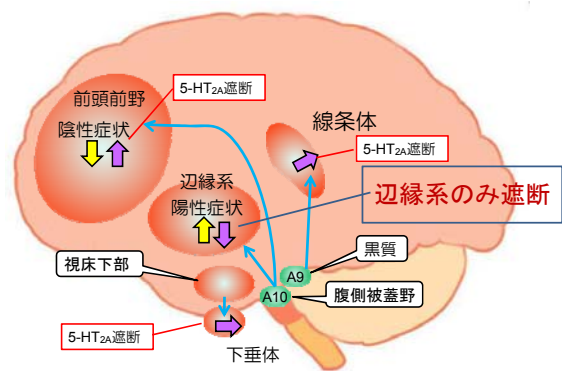
陰性症状にも有効 (非定型抗精神病薬)
錐体外路症状が出現しにくい

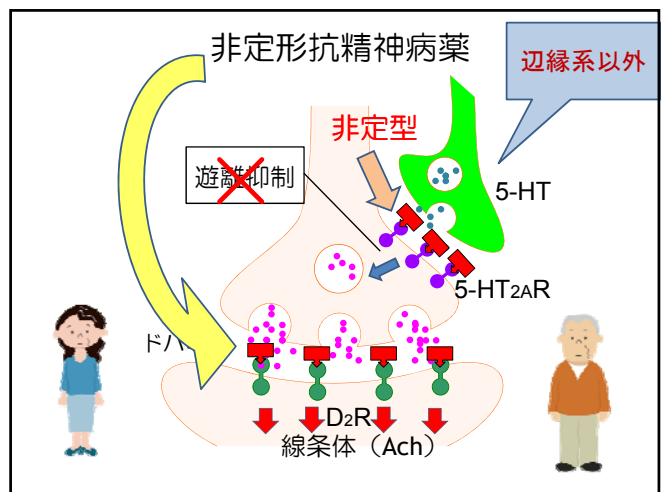
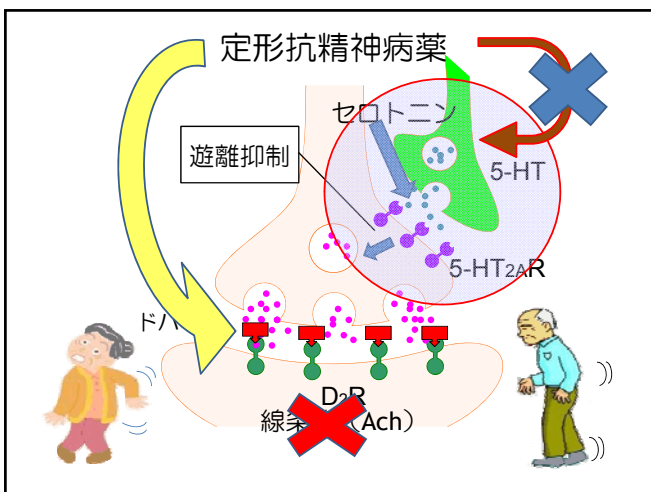
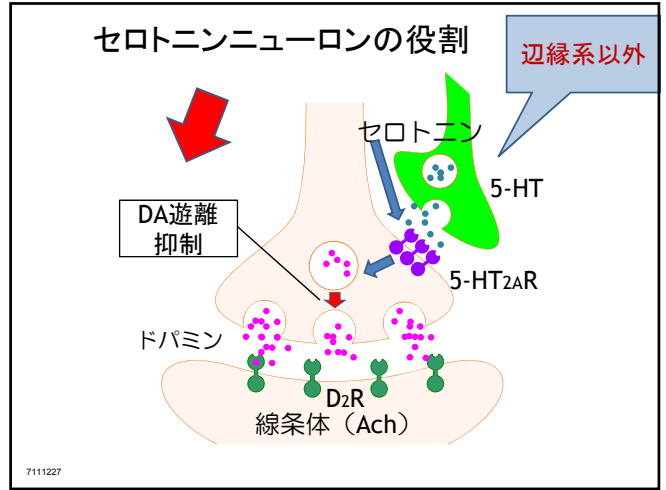
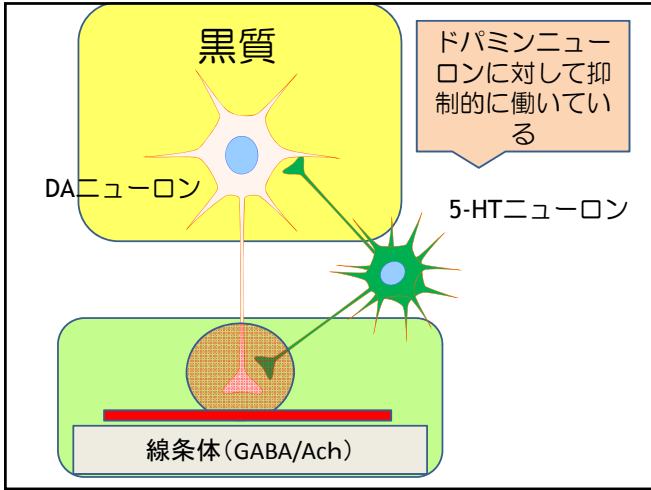
セロトニンは、黒質-線条体ドパミン経路に対して抑制的に働いており、5-HT_{2A}受容体が遮断されると、この抑制系が解除されるため。

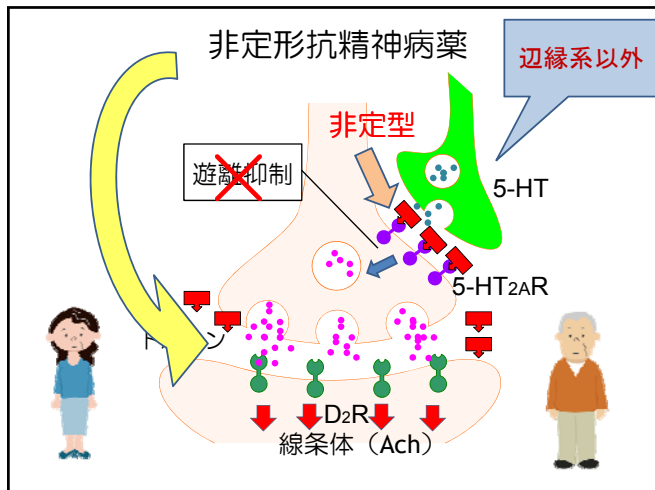
定型向精神薬 ↓



非定型向精神薬 ↑







抗ヒスタミン作用 (H₁受容体遮断作用)

静穏・鎮静作用

一部の薬物では抗ヒスタミン薬としての適応がある (鎮痒など)

眠気、食欲亢進からの肥満の原因

抗コリン作用 (ムスカリン受容体遮断作用)

副作用の原因

中枢性：認知障害、せん妄、
末梢性：腺分泌抑制 (口渇)、麻痺性イレウス、排尿障害)

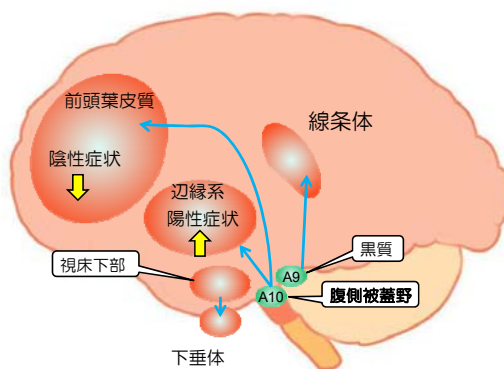
抗ノルアドレナリン作用 α₁受容体遮断作用

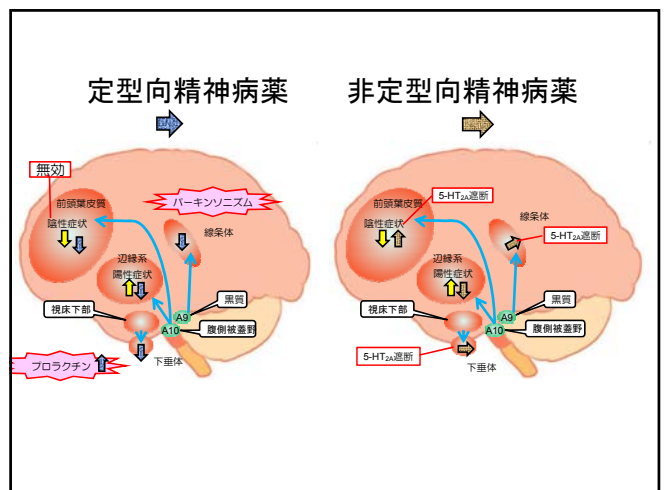
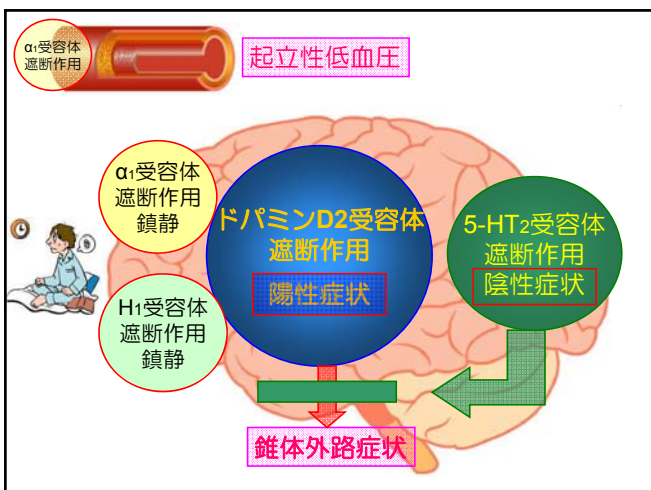
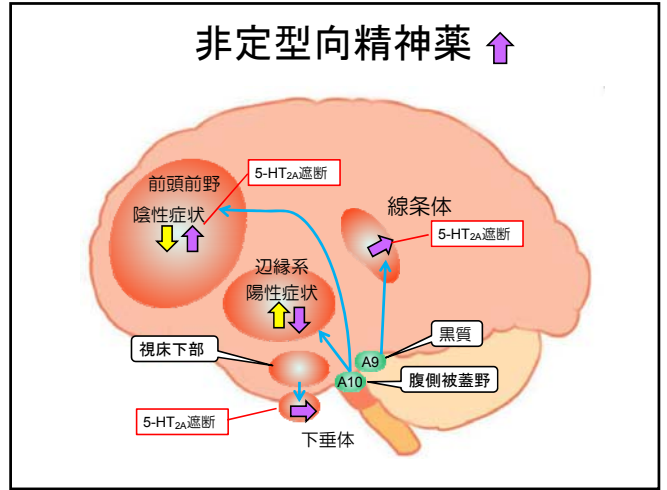
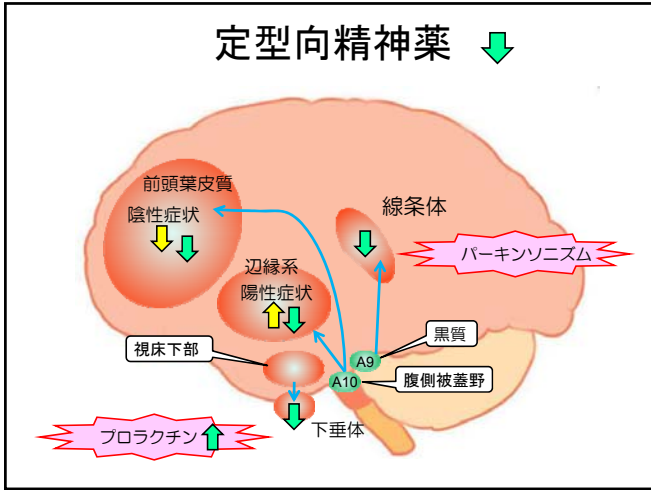
中枢α₁受容体遮断効果：鎮静
不安、焦燥、精神運動性興奮などを抑制

末梢α₁受容体遮断降下：血圧下降、起立性低
血圧

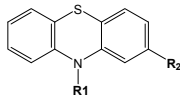
アドレナリン(禁忌)と併用すると、α₁受容体遮断作用により、β - 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

統合失調症の病態とドパミン神経系



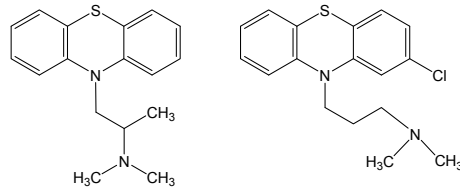


I フェノチアジン誘導体
Phenothiazine derivatives



		R1	R2
脂肪族系	クロルプロマジン Chlorpromazine		Cl
	レボメプロマジン Levomepromazine		OCH3
ピペリジン系	チオリダジン Thioridazine		SCH3
ピペラジン系	フルフェナジン Fluphenazine		CF3
	ペルフェナジン Perphenazine		Cl

プロメタジンとクロルプロマジン



抗ヒスタミン薬

抗ヒスタミン薬として開発されたものの、鎮静作用が強すぎる上、抗ヒスタミン作用が十分でないとの判断

フランスの製薬会社ローヌ・プーラン社(Rhône-Poulenc, 現サノフィ・アベンティス)

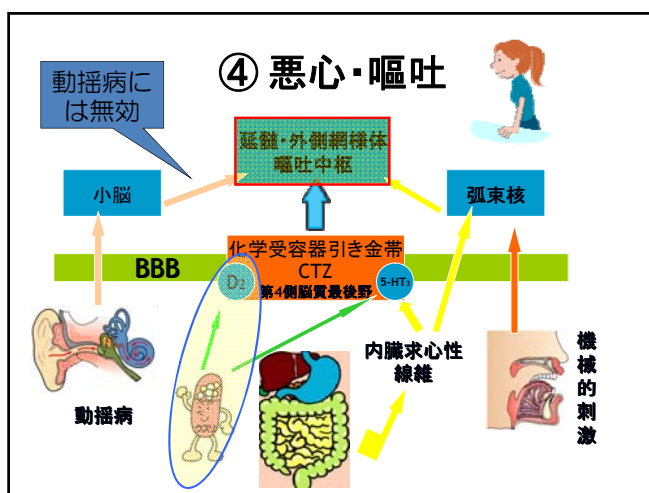
フェノチアジン系の作用機序
(クロルプロマジン)

抗ドパミン作用 (D2受容体遮断作用)

抗セロトニン作用 (5-HT_{2A}受容体遮断作用)

抗ヒスタミン作用 (H₁受容体遮断作用)
抗アドレナリン作用 (α₁受容体遮断作用：中枢)

抗アドレナリン作用 (α₁受容体遮断作用：末梢)
抗コリン作用 (ムスカリン受容体遮断作用)



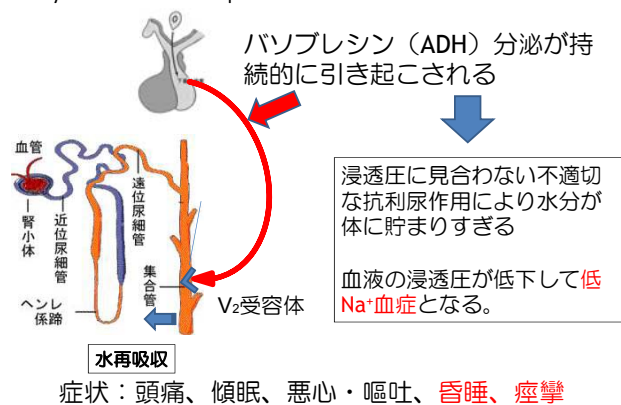
【副作用】

錐体外路症状、悪性症候群、乳汁分泌、突然死、再生不良性貧血、溶血性貧血、麻痺性イレウス、心室頻拍、遅発性ジスキネジア、**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)**

大量投与によりカタレプシーを惹起

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 : SIADH :

Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone

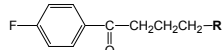


II ブチロフェノン誘導体

Butyrophenone derivative

【薬理作用】強いドパミンD2受容体遮断作用

H₁、Mus、α₁受容体に起因する副作用はクロルプロマジンより弱い。



ハロペリドール Haloperidol 精神運動、幻覚、妄想などの陽性症状に有効	
スピペロン Spiperone ブチロフェノン系では最も力価が高い	
プロムペリドール ハロペリドールとほぼ同等の作用を示すが、ラットでのカタレプシー惹起作用はハロペリドールより弱い	

ブチロフェノン系薬の作用機序 (ハロペリドール)

抗ドパミン作用 (D2受容体遮断作用)

抗セロトニン作用 (5-HT_{2A}受容体遮断作用)

抗ヒスタミン作用 (H₁受容体遮断作用)

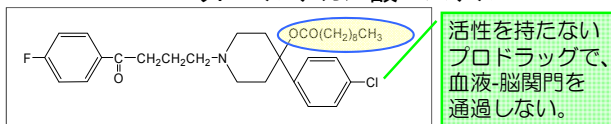
抗アドレナリン作用 (α₁受容体遮断作用：中枢)

抗アドレナリン作用 (α₁受容体遮断作用：末梢)

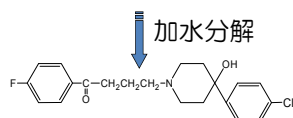
抗コリン作用 (ムスカリン受容体遮断作用)

【副作用】錐体外路障害、悪性症候群、心室頻拍、遅発性ジスキネジア

デカン酸ハロペリドール ハロペリドールデカン酸エステル



4週間隔で筋肉内投与
徐々に血中に放出



治療拒否／コンプライアンス不良例の維持療法

ブチロフェノン系薬の作用機序

抗ドパミン作用 (D2受容体遮断作用)

抗セロトニン作用 (5-HT_{2A}受容体遮断作用)

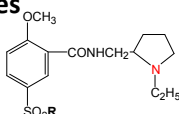
抗ヒスタミン作用 (H₁受容体遮断作用)
抗アドレナリン作用 (α₁受容体遮断作用：中枢)

抗アドレナリン作用 (α₁受容体遮断作用：末梢)
抗コリン作用 (ムスカリン受容体遮断作用)

【副作用】 錐体外路障害、悪性症候群、心室頻拍、
遅発性ジスキネジア

Ⅳ ベンズアミド誘導体 Benzamide derivatives

スルピリド Sulpiride



【薬理作用】

脳内移行が悪く、末梢D2受容体遮断作用である制吐作用や胃運動促進作用が強く現れるため、胃機能調整薬（消化性潰瘍治療薬）としても汎用される。副作用は少ない。

〈統合失調症〉

スルピリドとして、通常成人1日300～600mgを分割経口投与する。

〈うつ病・うつ状態〉

抗うつ作用

従来の三環系抗うつ薬のような生体アミンの取込み抑制作用は示さないが、実験的にも抗レセルピン作用を示すことから、抗うつ作用が確認されている。スルピリドとして、通常成人1日150～300mgを分割経口投与する。

〈胃・十二指腸潰瘍〉

末梢D2受容体遮断作用、視床下部にも作用
スルピリドとして、通常成人1日150mg
を3回に分割経口投与する。



ベンズアミド系の作用機序 (スルピリド)

抗ドパミン作用 (D2受容体遮断作用)

抗セロトニン作用 (5-HT_{2A}受容体遮断作用)

抗ヒスタミン作用 (H₁受容体遮断作用)
抗アドレナリン作用 (α₁受容体遮断作用：中枢)

抗アドレナリン作用 (α₁受容体遮断作用：末梢)
抗コリン作用 (ムスカリン受容体遮断作用)

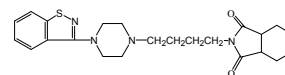
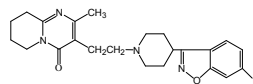
【副作用】 錐体外路障害、悪性症候群、心室頻拍、
遅発性ジスキネジア

VI セロトニン-ドパミン拮抗薬: Serotonin- Dopamine Antagonist (SDA)

抗セロトニン作用 (5-HT_{2A}受容体遮断作用)

リスペリドン

ペロスピロン



錐体外路症状 (パーキンソン症候群、アカシ
ジア、ジストニア) が従来の統合失調症治療
薬に比べて発現しにくい。

SDAの作用機序 (リスペリドン)

抗ドパミン作用 (D2受容体遮断作用)

抗セロトニン作用 (5-HT_{2A}受容体遮断作用)

抗ヒスタミン作用 (H₁受容体遮断作用)
抗アドレナリン作用 (α₁受容体遮断作用：中枢)

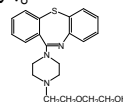
抗アドレナリン作用 (α₁受容体遮断作用：末梢)
抗コリン作用 (ムスカリン受容体遮断作用)

VII Multi-acting-receptor-targeting- antipsychotic (MARTA)

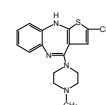
D2受容体遮断 + 他受容体遮断
5-HT_{2A}受容体遮断

多数の神経物質受容体に対する作用を介して陽性
症状のみならず、陰性症状、認知障害、不安症状、
うつ症状などに対する効果を示す。

中脳-辺縁系ドパミン作動性神経に対して選択的に
D2受容体遮断作用を示すので錐体外路症状を起こ
しにくい。



クエチアピン



オランザピン

オランザピン Olanzapine

【薬理作用・作用機序】

チエノベンゾジアゼピン骨格を有する。

D2、D3、D4、5-HT_{2A,2B,2C}、5-HT₆、 α_1 、H₁受容体にほぼ同程度の高い受容体型拮抗を示す。

ムスカリン (M₁、M₂、M₃、M₄、M₅) 受容体への親和性は *in vitro* と比較して *in vivo* では弱い。

黒質一線条体よりも中脳辺縁系ドパミン神経に選択的に作用する。大脳皮質前頭前野でドパミンとノルエピネフリンの遊離を増加させ、グルタミン酸神経系の伝達障害を回復させる。

MARTAの作用機序 (オランザピン)

抗ドパミン作用 (D1, D2受容体遮断作用)

抗セロトニン作用 (5-HT_{2A, B, C}受容体遮断作用)

抗ヒスタミン作用 (H₁受容体遮断作用)

抗アドレナリン作用 (α_1 受容体遮断作用：中枢)

抗アドレナリン作用 (α_1 受容体遮断作用：末梢)

抗コリン作用 (ムスカリン受容体遮断作用)

クエチアピン Quetiapine

【薬理作用・作用機序】ベンゾチアゼピン構造を有する非定型抗精神病薬。

D1およびD2受容体、セロトニン5-HT₁および5-HT₂受容体、ヒスタミンH₁受容体、アドレナリン α_1 および α_2 受容体に対していずれも低い親和性を示すが、ムスカリン受容体およびベンゾジアゼピン受容体に対する親和性もオランザピンに比べかなり低い。

【副作用】オランザピン、クエチアピン、クロザピン
高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡



糖尿病患者、糖尿病の既往歴のある患者には禁忌

MARTAの作用機序 (クエチアピン)

抗ドパミン作用 (D2, D3, D4受容体遮断作用)

抗セロトニン作用 (5-HT₁, 5-HT₂受容体遮断作用)

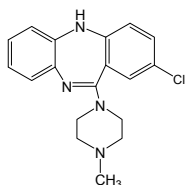
抗ヒスタミン作用 (H₁受容体遮断作用)

抗アドレナリン作用 (α_1 受容体遮断作用：中枢)

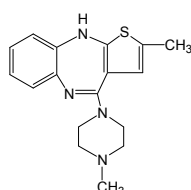
抗アドレナリン作用 (α_1 受容体遮断作用：末梢)

抗コリン作用 (ムスカリン受容体遮断作用)

クロザピン Clozapine
(治療抵抗性統合失調症治療薬: 認可)



クロザピン



オランザピン

クロザピン Clozapine
(治療抵抗性統合失調症治療薬: 認可)

【薬理作用・作用機序】D₂、D₄、5-HT_{2A}、M₁、α₁、H₁受容体親和性に親和性をもつ。

- ドパミンD₂受容体親和性は、他の受容体と比較すると極めて弱い。セロトニン5-HT_{2A}受容体親和性は比較的高い。
- このため、D₂受容体遮断作用に依存しない中脳辺縁系ドパミン神経系に対する選択的抑制により作用を発現するものと考えられている。
- D₂受容体遮断作用に依存しない中脳辺縁系ドパミン神経系に対する選択的抑制により作用を発現する。

MARTAの作用機序
(クロザピン)

抗ドパミン作用 (D₂, D₄受容体遮断作用)

抗セロトニン作用 (5-HT_{2A}受容体遮断作用)

抗ヒスタミン作用 (H₁受容体遮断作用)
抗アドレナリン作用 (α₁受容体遮断作用: 中枢)

抗アドレナリン作用 (α₁受容体遮断作用: 末梢)
抗コリン作用 (ムスカリン受容体遮断作用)

ドパミンD₂受容体親和性は他の受容体と比較すると極めて弱い

VIII ドパミンシステムスタビライザー

アリピプラゾール Aripiprazole

D₂受容体部分アゴニスト

生体のドパミン作動性神経伝達が亢進している場合には、ドパミンD₂受容体に対して、機能的なアンタゴニストとして、ドパミン作動性神経伝達を抑制するがドパミン作動性神経伝達が低下している場合には、ドパミンD₂受容体に対して機能的なアゴニストとしてドパミン作動性神経伝達を促進する。

5-HT_{2A}受容体も遮断

アリピプラゾールと他の薬物の副作用比較

薬物	錐体外路&TD	体重増加	血糖異常	脂質代謝異常	鎮静	低血圧	プロラクチン放出	抗コリン性副作用
ベルフェナジン	++	+	+?	+?	+	+	++	0
ハロペリドール	+++	+	0	0	++	0	+++	0
リスペリドン	+	++	++	++	+	+	+++	0
クエチアピン	0 _A	++	++	++	++	++	0	0
オランザピン	0 _A	+++	+++	+++	+	+	0	++
アリピプラゾール	0	0	0	0	+	0	0	0

0: リスクがないか少ない。
 +: 時に軽微に発症, ++: 時に発症, +++: 頻繁に発症

5-10. 抗不安薬 Antianxiety Drugs

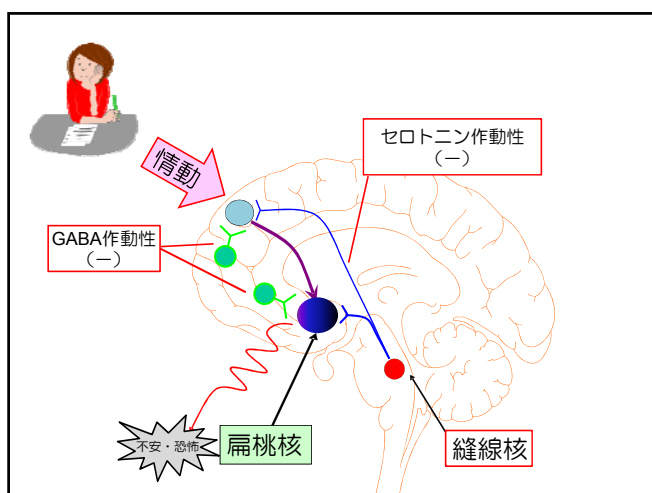
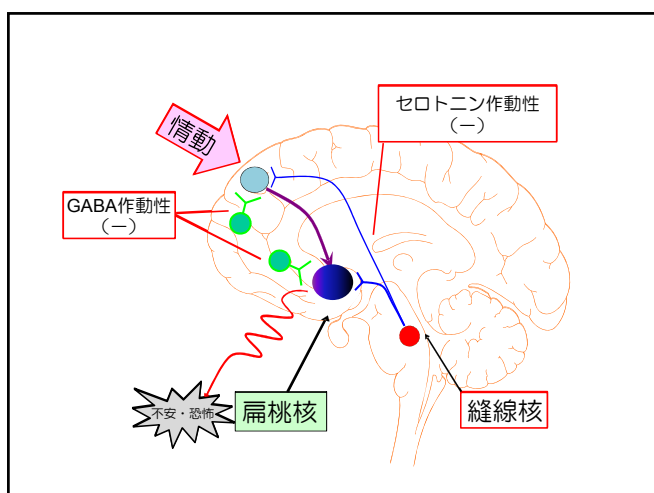
意識や高次精神機能に対する影響は少なく不安や緊張を選択的に除去あるいは軽減する薬物

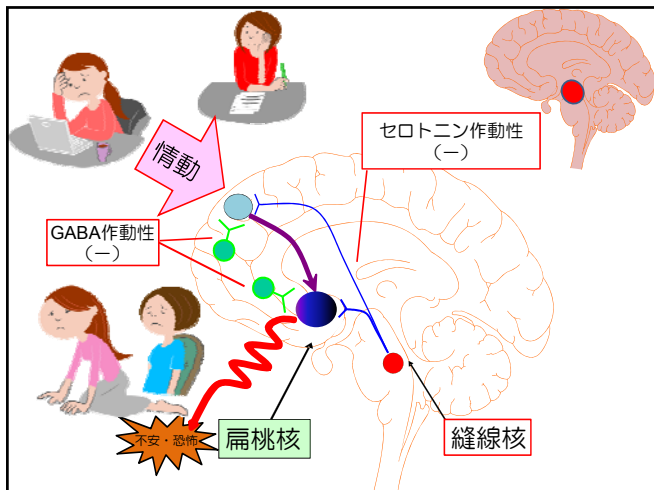
I ベンゾジアゼピン骨格、またはチエノジアゼピン骨格を有する薬物

エチゾラム、ロラゼパム、プロマゼパム

II 5-HT_{1A}受容体作用薬

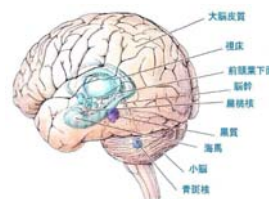
タンドスピロン











抗不安薬

辺縁系 (扁桃、海馬、嗅球) および大脳皮質のGABA_A受容体の高進作用による。視床下部自律神経反応 (交感神経興奮、血圧上昇) を抑制する。



<p>エチゾラム (短)</p> 	<p>通常のベンゾジアゼピン構造ではなく、チエノジアゼピン構造を有している。不安・緊張などの情動異常を改善する</p>
<p>フルタゾラム (短)</p> 	<p>心身症 (過敏性腸症候群、慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍) における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ</p>
<p>プロマゼパム (中)</p> 	<p>興奮状態になるのを抑え、余計な思考にとらわれずに実験等に集中できる</p>

<p>ロラゼパム (中)</p> 	<p>神経症、自律神経失調症によく用いられる。</p>
<p>フルトプラゼパム (長)</p> 	<p>神経症における不安・緊張・抑うつ・易疲労性・睡眠障害。心身症における身体症候ならびに不安・緊張・抑うつ・易疲労性・睡眠障害。長時間型ベンゾジアゼピン系薬物である。</p>
<p>ロフラゼパ酸エチル (超長)</p> 	<p>鎮静作用、意識水準の低下、筋弛緩作用および協調運動抑制作用は比較的弱い反面、抗痙攣作用や抗コンフリクト作用が強い。半減期が非常に長いのが特徴で1日1回投与が可能であり、服用中のinterdose rebound anxietyや休薬・中止時の反跳現象や離脱症状のリスクも極めて少ない。</p>

ロフラゼプ酸エチル(メイラックス)

- 高力価・超長時間作用型で、速やかに吸収され効果発現は速いが、半減期が非常に長い。
1日1回投与が可能。interdose rebound anxietyや休薬・中止時の反跳現象や離脱症状のリスクも極めて少ない。
- 抗不安作用が強く筋弛緩作用は弱い副作用が少なく、高齢者にも使いやすい。
- 半減期が長いので、代謝回転が低下している高齢者では投与後1ヶ月以上してから過量投与による症状が出ることもあるの。

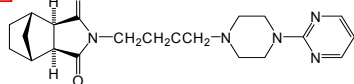
副作用

一般的なもの	ねむけ、行動力低下、運動失調
反跳性不眠	短時間型のトリアゾラムは連用を中止すると不眠を引き起こす。また、不安が強くなる。
前向き健忘	中途覚醒時の記憶がない。
持ち越し効果 hangover	長時間型のもは、翌日に眠気や精神運動機能抑制が起こりやすい。
薬物依存 耐性	薬物依存・耐性は、バルビツレートに比べるとはるかに起こりにくい。長期投与後に急に投与を中止すると退薬症状が出現することがある。

タンドスピロン Tandospirone

【薬理作用・作用機序】

セロトニン5-HT_{1A}受容体刺激薬で、海馬、外側中核、縫線核セロトニン神経の5-HT_{1A}受容体を刺激して、神経活動を抑制する。睡眠作用が少なく、筋弛緩作用もない。依存性を形成しない。



【副作用】眠気、ふらつき、悪心

【注意】ベンゾジアゼピン系薬物とは交差依存性がないため、ベンゾジアゼピン系薬物から直ちに本薬に切り替えると、退薬症状が引き起こされ、症状が悪化することがある。

ベンゾジアゼピンと異なる

【適応症】

神経症・心身症に見られる自律神経症状を改善する。

心身症(自律神経失調症、本態性高血圧症、消化性潰瘍)における身体症候ならびに抑うつ、不安、焦躁、睡眠障害



抗けいれん作用、麻酔増強作用や協調運動抑制作用には影響は認められていない

5-12. 気分障害治療薬

躁病・躁状態

気分の高揚が過度に強く、幸福感に満ちあふれるような状態が持続する症状を示し、活動性が亢進して多弁・多動で抑制がない。話の主題はめまぐるしく変わって一貫性がない。身体症状として睡眠の短縮が見られ、短時間の睡眠でも疲れを訴えない。



双極性障害

(過去には躁うつ病とよばれていたもの)

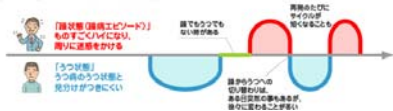
うつ病：「うつ」の症状のみ現れる

双極性障害（躁うつ病）：「躁」と「うつ」の症状を繰り返す

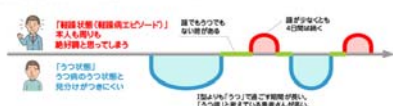
「躁」の症状に依りて、「双極Ⅰ型」と「双極Ⅱ型」に分類されている

「躁状態（躁病エピソード）」がある場合は「双極Ⅰ型障害」
 「躁状態（躁病エピソード）」はなく、
 「軽躁状態（軽躁病エピソード）」がある場合は「双極Ⅱ型障害」と、
 大きく2つに分類されます。

双極Ⅰ型障害
 重い「躁状態（躁病エピソード）」と「うつ状態」をくり返す
「躁」も「うつ」もはっきり現れ、比較的診断がつきやすい型



双極Ⅱ型障害
 「軽躁状態（軽躁病エピソード）」と「うつ状態」をくり返す
躁病、不安障害などの合併もよくみられる型



炭酸リチウム Li_2CO_3

【作用機序】

PI代謝回転の抑制

イノシトール-1-リン酸分解酵素を抑制し、IP₃からイノシトールへの分解が障害され細胞内イノシトールが減少する。

神経伝達物質の遊離抑制作用やNa⁺との置換によりNa⁺依存性の酵素反応等を抑制し、神経興奮を抑制することも考えられる。

炭酸リチウム Li_2CO_3

【薬理作用】

抗躁作用 0.4-1.0 mEq/Lが至適濃度で70-80%の躁病患者に抗躁作用が現れる。

他の鎮静薬とは異なり、意識水準を低下させることなく、躁状態を改善する。睡眠をとらない躁病患者においては睡眠異常を調節する。

【副作用】 有効血中濃度と中毒濃度の差が少ない1.5 mEq/L以上で様々な副作用が出現する

血中濃度	症 状
1.5 mEq/L~2.5 mEq/L	手指粗大振戦、悪心・嘔吐
2.5 mEq/L~3.5 mEq/L	鎮静、筋緊張亢進、意識障害、虚脱
3.5 ~5 mEq/L	昏迷、昏睡、腎障害、死

抗うつ薬 Antidepressant Drugs



うつ病(depression)

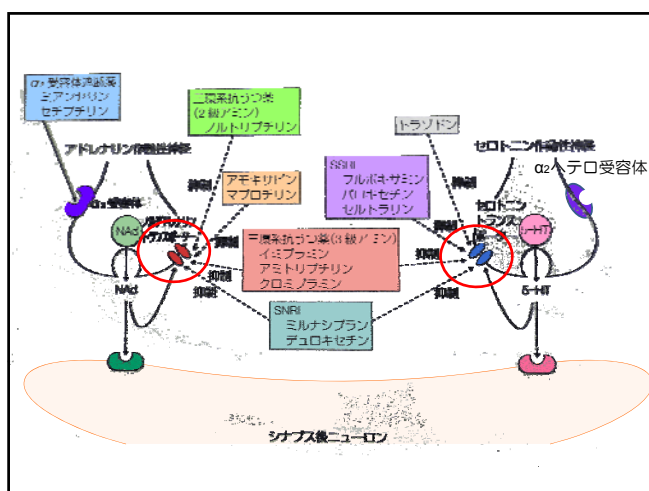


いったん気が沈むような状態に陥ると、通常の抑うつ以上に持続してなかなか元に戻らない**気分障害 (mood disorders)**で、**興味の喪失**、**気力の低下**などの精神症状に加え、**食欲・性欲の低下**、**睡眠障害**などの身体症状を伴う。



抗うつ薬の作用機序と分類

- (1) 三環系抗うつ薬
- (2) その他の抗うつ薬 (四環系抗うつ薬など)
- (3) 選択的セロトニン取り込み阻害薬
(Selective serotonin reuptake inhibitor, **SSRI**)
- (4) 選択的セロトニン・ノルアドレナリン取り込み阻害薬
(Selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, **SNRI**)
- (5) ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬
(Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant, **NaSSA**)



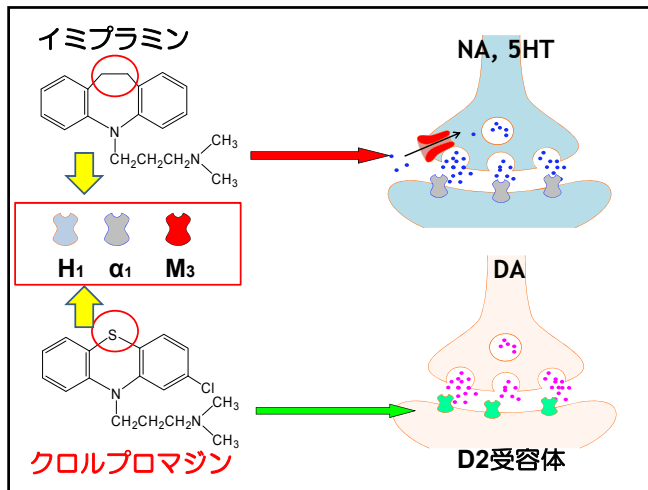
(1) 三環系抗うつ薬
Tricyclic antidepressants

イミプラミン、アミトリプチリン

【薬理作用・作用機序】

脳内のセロトニン及びノルエピネフリンの神経終末への取込み阻害による受容体刺激の増強が抗うつ効果と結びついていると考えられている。イミプラミンは両トランスポーターに作用するが、NA取込み阻害がより強く、代謝物のデシプラミンではNA取込み阻害は更に強くなる

抗うつ作用が出現するまでに2-4週間かかる

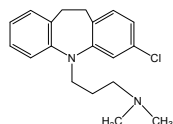
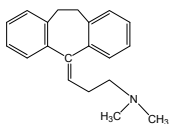


第3級アミン三環系抗うつ薬

(セロトニンおよびノルアドレナリン取込み阻害)

イミプラミン、クロミプラミン

抑うつ状態、悲哀、絶望感の改善



アミトリプチリン

不安焦躁の改善

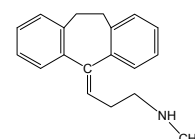
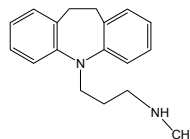
第2級アミン三環系抗うつ薬

(主としてノルアドレナリン取込み阻害)

デシプラミン (イミプラミンの代謝産物)

ノルトリプチリン (アミトリプチリンの代謝産物)

意欲の欠如、無感動状態を改善する。



各抗うつ薬のトランスポーター阻害作用の比較

ノルアドレナリントランスポーター阻害作用	Ki (nM)	5-HTトランスポーター阻害作用	Ki (nM)
デシプラミン	0.83	パロキセチン	0.125
ノルトリプチリン	4.35	クロミプラミン	0.280
マプロチリン	11.1	フルボキサミン	2.22
アモキサピン	16.1	イミプラミン	1.41
アミトリプチリン	34.0	アミトリプチリン	4.33
イミプラミン	37.0	ミルナシبران	9.10
クロミプラミン	37.0	デシプラミン	17.5
パロキセチン	40.0	ノルトリプチリン	18.5
ミルナシبران	83.3	アモキサピン	58.5
フルボキサミン	1300	マプロチリン	5900

これらの薬物のドパミントランスポーターの阻害作用は著しく弱い。

三環系抗うつ薬

【適応症】うつ病、小児の遺尿症（3級）

【副作用】

抗コリン作用：口渇、便秘、頻尿、眼圧上昇（緑内障には禁忌）

抗コリン作用はイミプラミン、アミトリプチリンが強い。

ヒスタミンH₁受容体遮断作用：眠気・鎮静の原因

(2) 第二世代抗うつ薬

従来の三環系より抗うつ作用出現が早く、抗コリン作用が少ない

アモキサピン Amoxapine 三環系抗うつ薬
 ミアンセリン Mianserin 四環系抗うつ薬
 マプロチリン Maprotilline 四環系抗うつ薬
 トラゾドン Trazodon

(2) 第二世代抗うつ薬

アモキサピン Amoxapine

【薬理作用・作用機序】

ノルアドレナリンの再取り込み阻害作用によるNA神経活動の亢進作用が抗うつ作用に関与する。即効性で、4日前後で効果が発現する。

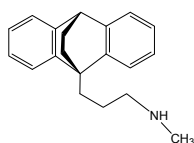
【副作用】抗コリン作用はあっても弱い



マプロチリン Maprotilline

【薬理作用・作用機序】4環系であるが、作用は3環系抗うつ薬に近く、ノルアドレナリンの再取り込みを阻害して抗うつ作用を発現する。中枢性の抗コリン作用をほとんど有さない。

【副作用】H₁遮断作用による眠気、
胃腸系（口内乾燥、便秘等）
即効性で4日前後で効果が発現する



各抗うつ薬のトランスポーター阻害作用の比較

ノルアドレナリントランスポーター阻害作用	Ki (nM)	5-HTトランスポーター阻害作用	Ki (nM)
デシプラミン	0.83	パロキセチン	0.125
ノルトリプチリン	4.35	クロミプラミン	0.280
マプロチリン	11.1	フルボキサミン	2.22
アモキサピン	16.1	イミプラミン	1.41
アミトリプチリン	34.0	アミトリプチリン	4.33
イミプラミン	37.0	ミルナシبران	9.10
クロミプラミン	37.0	デシプラミン	17.5
パロキセチン	40.0	ノルトリプチリン	18.5
ミルナシبران	83.3	アモキサピン	58.5
フルボキサミン	1300	マプロチリン	5900

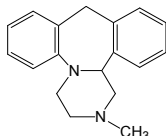
これらの薬物のドパミントランスポーターの阻害作用は著しく弱い。

ミアンセリン Mianserin

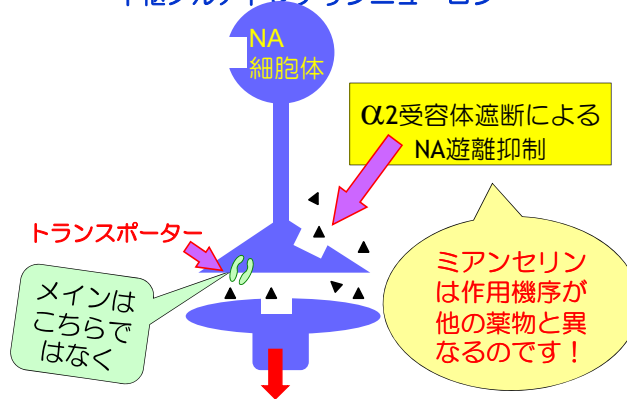
(作用機序が異なる)

【薬理作用・作用機序】4環系で、シナプスα₂受容体を遮断し、シナプス間隙へのノルアドレナリン (NA)遊離を促進する。5-HTやNAの取り込みに対する作用は少なく、即効性で4日前後で効果が発現する。不安焦燥に有効

【副作用】H₁遮断作用による眠気
(ミアンセリンはH₁受容体への親和性が高いため)



ミアンセリンの作用部位 中枢ノルアドレナリンニューロン



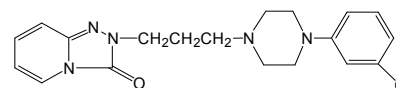
NAトランスポーター阻害作用	Ki(nM)	5-HTトランスポーター阻害作用	Ki(nM)
デシプラミン	0.83	パロキセチン	0.125
ノルトリプチリン	4.35	クロミプラミン	0.280
マプロチリン	11.1	フルボキサミン	2.22
アモキサピン	16.1	イミプラミン	1.41
アミトリプチリン	34.0	アミトリプチリン	4.33
イミプラミン	37.0	ミルナシبران	9.10
クロミプラミン	37.0	デシプラミン	17.5
パロキセチン	40.0	ノルトリプチリン	18.5
ミルナシبران	83.3	アモキサピン	58.5
フルボキサミン	1300	マプロチリン	5900
ミアンセリン	42	ミアンセリン	2300
ミルタザミン	1600	ミルタザピン	>31000

トラゾドン Trazodon

【薬理作用・作用機序】

弱いセロトニン再取り込み抑制作用をもつ。代謝産物のm-クロルフェニルピペラジンが5HT₁ Receptorの部分アゴニスト・5-HT₂ Receptorのアンタゴニストとして作用する。即効性である。間接的にNA神経機能を亢進することによる鎮静作用がある。

【副作用】眠気が強いが抗コリン作用は比較的弱い。

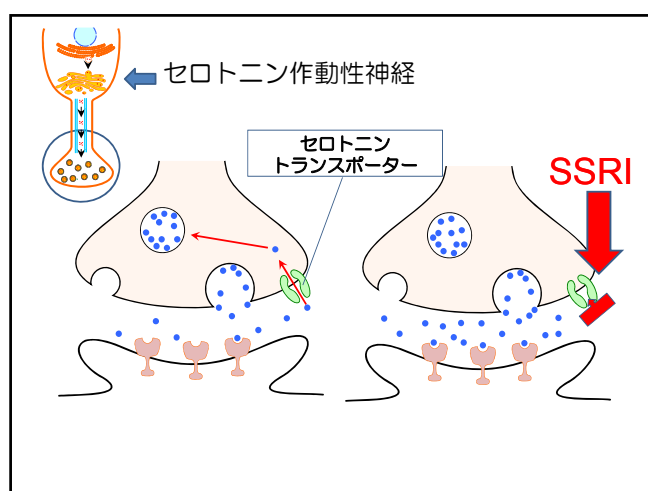


選択的セロトニン取り込み阻害薬

Selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI

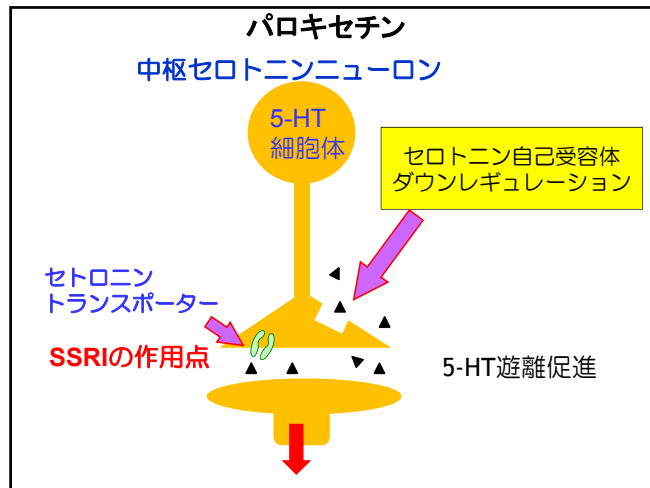
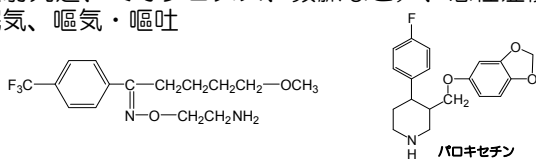
フルボキサミン Fluvoxamine
パロキセチン Paroxetine
セルトラリン Sertraline

【作用機序】セロトニン神経終末にあるセロトニントランスポーターに特異的に作用して、セロトニンの再取り込みを阻害する。三環系抗うつ薬に比べて鎮静作用、抗コリン作用、心循環系作用が少ない。うつ病、うつ状態、脅迫障害（フルボキサミン）、パニック障害（パロキセチン）に効果がある。

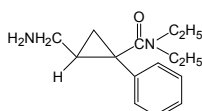


パロキセチンは、セロトニン神経終末の自己受容体に作用して、ダウンレギュレーションを引き起こし、シナプス間隙の5-HT量を増加させる作用もある。投与初期には、ダウンレギュレーションがかからないため、シナプス間隙のセロトニンは増加しないが、ダウンレギュレーションがかかると効果は出現する。このため、作用の発現には1-2週間を要する。

【副作用】セロトニン症候群（錯乱、発汗、幻覚、反射亢進、ミオクロヌス、頻脈など）、悪性症候群、眠気、嘔気・嘔吐



セルトラリン sertraline



SSRIのなかで最も強いセロトニンの取り込み阻害作用を有し、ドパミントランスポーターの抑制作用もパロキセチンやフルボキサミンよりも強い。うつ病・うつ状態、パニック障害に適用がある。

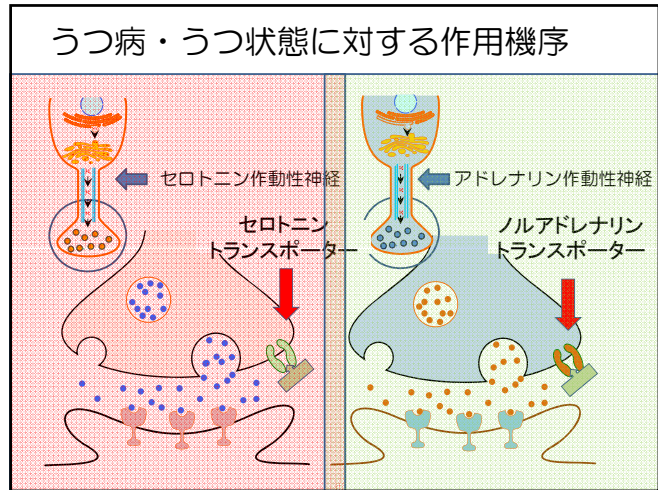
【副作用】三環系抗うつ薬に比べて鎮静作用、抗コリン作用、心循環系作用が少ない。
嘔気・嘔吐、眠気、セロトニン症候群、性機能障害

各抗うつ薬のトランスポーター 阻害作用の比較

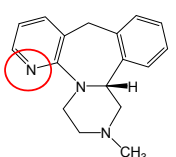
ノルアドレナリントランスポーター阻害作用	Ki (nM)	5-HTトランスポーター阻害作用	Ki (nM)
デシプラミン	0.83	パロキセチン	0.125
ノルトリプチリン	4.35	クロミプラミン	0.280
マプロチリン	11.1	フルボキサミン	2.22
アモキサピン	16.1	イミプラミン	1.41
アミトリプチリン	34.0	アミトリプチリン	4.33
イミプラミン	37.0	ミルナシبران	9.10
クロミプラミン	37.0	デシプラミン	17.5
パロキセチン	40.0	ノルトリプチリン	18.5
ミルナシبران	83.3	アモキサピン	58.5
フルボキサミン	1300	マプロチリン	5900

これらの薬物のドパミントランスポーターの阻害作用は著しく弱い。

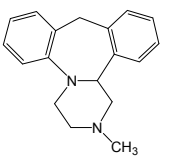
(4) 選択的セロトニン・ノルアドレナリン取り込み阻害薬
Selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor、SNRI
ミルナシプラン Milnacipran
【薬理作用・作用機序】
 セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込みの特異的な阻害である。各種の神経伝達物質の受容体にはほとんど親和性を示さないため、他の抗うつ薬と比較して、副作用は少ない。他の抗うつ薬と比べて作用の発現が早く、うつ病の急性期に有効である。
【副作用】 悪性症候群 (Syndrome malin)、けいれん、白血球減少発汗、不穏、全身痙攣、昏睡



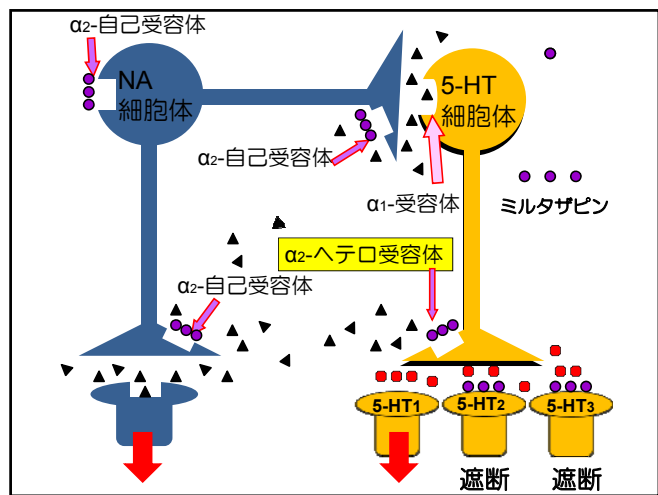
(5)ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬
Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant、NaSSA
 ・ **ミルタザピン Mirtazapine**



ミルタザピン
Mirtazapine



ミアンセリン



ミルタザピン Mirtazapine

【作用機序】

シナプス前 α_2 -自己受容体とヘテロ受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ノルアドレナリンとセロトニンの神経伝達を増強する。

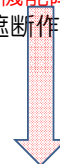
5-HT₂受容体と5-HT₃受容体を遮断する作用があるため、抗うつ作用に関連する5-HT_{1A}受容体のみを特異的に活性化する

ミアンセリンに構造が類似しているが、ミアンセリンは、セロトニン系に対する作用は有しない。

ミルタザピン Mirtazapine

【副作用】 傾眠、口渇、倦怠感、便秘、体重増加、浮動性めまい、頭痛。

SSRIと比較して嘔気・嘔吐、性機能障害等の副作用が少ない。一方、H₁受容体遮断作用が強いため、鎮静系の副作用が目立つ。



後シナプス5-HT_{2,3}受容体の拮抗作用

IV ベンズアミド誘導体 Benzamide derivatives

【薬理作用】

脳内移行が悪く、末梢D₂受容体遮断作用である制吐作用や胃運動促進作用が強く現れるため、胃機能調整薬（消化性潰瘍治療薬）としても汎用される。副作用は少ない。

〈統合失調症〉

スルピリドとして、通常成人1日300～600mgを分割経口投与する。

〈うつ病・うつ状態〉

抗うつ作用

従来の三環系抗うつ薬のような生体アミンの取込み抑制作用は示さないが、実験的にも抗レセルピン作用を示すことから、抗うつ作用が確認されている。スルピリドとして、通常成人1日150～300mgを分割経口投与する。

〈胃・十二指腸潰瘍〉

スルピリドとして、通常成人1日150mgを3回に分割経口投与する。



