


放送日：隔月最終月曜20:40-21:00(20分番組) ラジカNIKKEI

Sの**力** **N**の**力**
～SNRIの使い方と臨床での可能性



 塩野義製薬株式会社

シリーズ第3回/2011年10月31日放送

「Real Dual Action への期待」

大阪大学大学院 精神医学准教授
工藤 喬

抗うつ薬の歴史

1950年代、抗結核薬であるモノアミン酸化酵素阻害薬(MAOI)イプロニアジドを投与された患者が、肺に穴があいているにもかかわらずダンスに興じたという出来事から、MAOIの抗うつ作用が発見され、抗うつ薬としての開発が始まった。また、同時期に、クロルプロマジンと類似構造を持つイミプラミンを投与された統合失調症患者が、興奮が高まり、大声で歌いながら街を徘徊したという出来事から、うつ状態への投薬が試みられた例もある。このように、抗うつ薬の原点は、いずれも偶然から見いだされ、モノアミンとうつ状態に注目されるようになった。

まず、イミプラミンを始めとした三環系抗うつ薬の開発が開始され、作用機序としてセロトニン、ノルアドレナリンの再取り込み阻害により、シナプス間隙のセロトニン、ノルアドレナリン濃度を上昇させることが着目された。

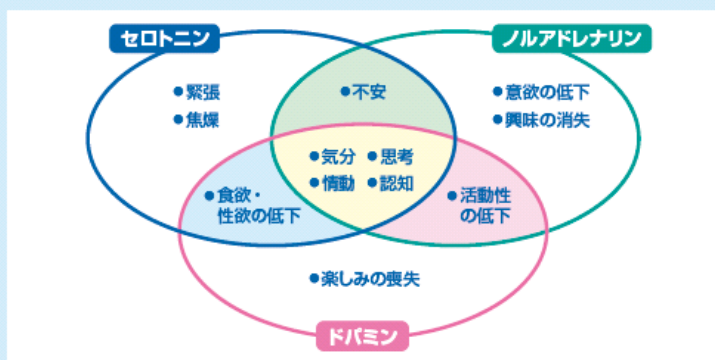
しかし、三環系抗うつ薬は、モノアミンだけでなく、ヒスタミンやムスカリンの受容体にも作用するため、確実な抗うつ効果がみられるものの、口渇、便秘等の抗コリン作用が強かった。そこで、1970年代からは、三環系抗うつ薬の抗コリン作用を軽減した、四環系抗うつ薬が開発されたが、三環系抗うつ薬に比較して効果が弱いという問題があった。

そこで1980年代には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬「SSRI」が開発された。SSRIはセロトニントランスポーターの再取り込みのみを阻害するため副作用が少なく、使いやすい薬剤として評価された。そして、その後多くのSSRIが開発され、抗うつ薬といえばSSRIという時代が続いている。

一方で、SSRIと三環系抗うつ薬を比較したメタアナリシスでは、三環系抗うつ薬の方が、効果面ではどうしても優ることが報告されている¹⁾。このため、抗うつ薬は本当にセロトニンだけに作用する薬でいいのか、という疑問がでてきた。

脳内モノアミンには、セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミンと3つあるが、それぞれが様々な臨床症状に参与している(図1)。そこで、ノルアドレナリンへの作用を併せた、セロトニン・ノルアド

図1 脳内モノアミン系の低下と臨床症状との関連



Leonard E. E. et al.: Differential Effects of Antidepressants, 1999, pp. 81-90, Martin Dunitz Ltd, London. 改定版 東京女子医科大学薬学部薬理学教室 主任教授 石塚 尚 先生

レナリン再取り込み阻害薬「SNRI」の開発が進められることとなった。

2010年4月に、日本でも発売されたデュロキセチンは、このSNRIである。

モノアミンの取り込み阻害作用を *in vitro* でみた試験では、三環系抗うつ薬は、セロトニン、ノルアドレナリン共に取り込み阻害作用が強く、デュロキセチンの阻害作用も、この三環系抗うつ薬のクロミプラミンに匹敵する強さであった(図2)。

これが、SNRIであるデュロキセチンの持つ“Real Dual Action”といえる。

図2 Real Dual Actionとは

●モノアミン取り込みに対する阻害作用 (*in vitro*)

	Ki: 阻害定数: nmol/L	
	セロトニン取り込み阻害作用	ノルアドレナリン取り込み阻害作用
デュロキセチン	4.6 ± 1.1	16 ± 2.9
クロミプラミン (三環系)	1	16
セルトラリン (SSRI)	3.4 ± 0.4	220 ± 40
ミルナシプラン (SNRI)	203 ± 50	100 ± 17



mean ± S.E. (値が小さいほどトランスポーターに対する阻害作用が強い)
Bymaster F.P. et al.: Curr Pharm Des, 2005, 11 (12), 1475, 改定

Anderson I. M. : J Affect Disord, 2000, 58(1), 19

脳内ドパミンについて

脳内のドパミン系には、中脳辺縁系、中脳皮質系、黒質線条体系、漏斗下垂体系の4つの主要経路があり、それぞれ異なった生理機能を持つ。特に「感情」に参与する経路は、中脳皮質系、いわゆる前頭前野に投射するドパミン経路とされている。この中脳皮質系ドパミン経路には、興味深い特徴がある。

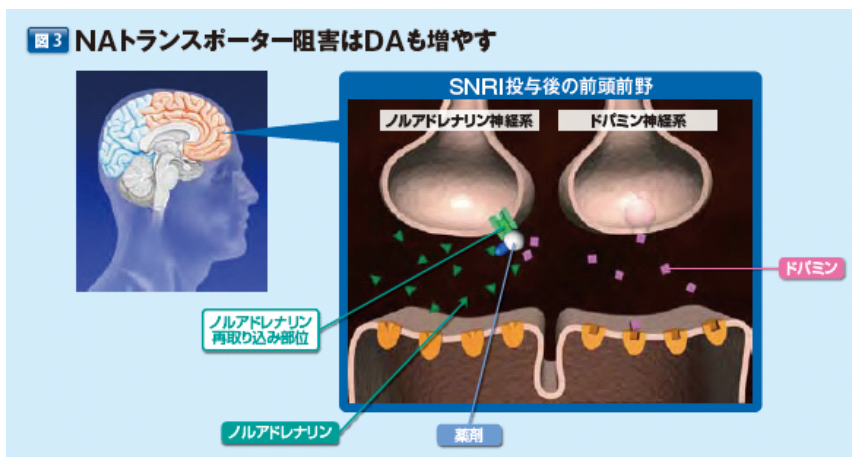
2005年に Madras らによって発表された論文では、ドパミントランスポーターとノルアドレナリントランスポーターをPETを用いて比較したところ、2つのトランスポーターの分布が脳部位によって異なっており、前頭葉ではノルアドレナリントランスポーターは存在するが、ドパミント

ランスポーターはあまり存在しないと報告されている²⁾。

そして、そこにノルアドレナリントランスポーター阻害薬を投与すると、前頭葉でのドパミン濃度が上昇するという結果も報告されている²⁾。すなわち、前頭葉ではドパミントランスポーターがない代わりに、ドパミンの再取り込みをノルアドレナリントランスポーターが肩代わりしていると考えられる。

したがって、前頭前野ではノルアドレナリントランスポーターを阻害する SNRI を投与することで、ドパミンをも増やすことが可能と推測できる(図 3)。

つまり、デュロキセ



チンはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を持つが、前頭前野においてはドパミンも増やすということで、“DualAction”というよりもドパミンも加えた“TripleAction”ともいえる。

Madras B.K. et al. : Biol Psychiatry, 2005, 57(11), 1397

非定形うつ病について

近年、非定形うつ病が増加しており話題となっている。

従来型のうつ病であるメランコリー型と比較すると、さまざまな違いがある。

1959年にイギリスのWestとDallyが、非定形うつ病の概念を提唱しており、その中で4つの特徴をあげている。一番の特徴は、「拒絶過敏性」で、自分のプライドが傷付けられると過剰に意気消沈し、親密な対人関係をも回避し、社会生活上支障をきたす点である。その他には、「鉛様麻痺」「気分反応性」「逆転した身体症状」を指摘している。更に、非定形うつ病に、MAOIが奏功することも報告しており、この点は、非常に注目に値する。

MAOIは酸化的脱アミノ化を阻害するもので、セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミンの3つのモノアミン濃度を上昇させる。副作用の問題で、現在、日本の医療現場ではほとんど使われなくなってきたが、MAOIが非定形うつ病、社交不安障害、難治性うつ病等にも効果があるのではないかと、近年、見直されてきた。

非定形うつ病にMAOIが奏功する点から考えると、非定形うつ病の治療には、モノアミン全てに対する調節が必要という結論になる。

したがって、“Triple Action”を有するデュロキセチンは、非定形うつ病にも有用であるのかもしれない。