脳の薬理学（1）: 向精神薬

1. 抗精神病薬
2. 抗鬱病薬
3. 抗そう鬱病薬

抗精神病薬

精神病の症状は、大きく陽性症状と陰性症状に分けられる

陽性症状	精神運動興奮で、いらいら、不眠、不安、幻覚、妄想、思考滅裂など。
陰性症状	意欲喪失、自発性欠如、人嫌い、自閉、感情鈍麻など。

統合失調症の治療薬の発見

1953年に統合失調症の治療薬として、２つの画期的な治療薬が発見された。

Chlorpromazine

Dopamineと拮抗

Reserpine

Norepinephrine
デプリーター

抗精神病薬

精神病の症状は、大きく陽性症状と陰性症状に分けられる

陽性症状	精神運動興奮で、いらいら、不眠、不安、幻覚、妄想、思考滅裂など。
陰性症状	意欲喪失、自発性欠如、人嫌い、自閉、感情鈍麻など。

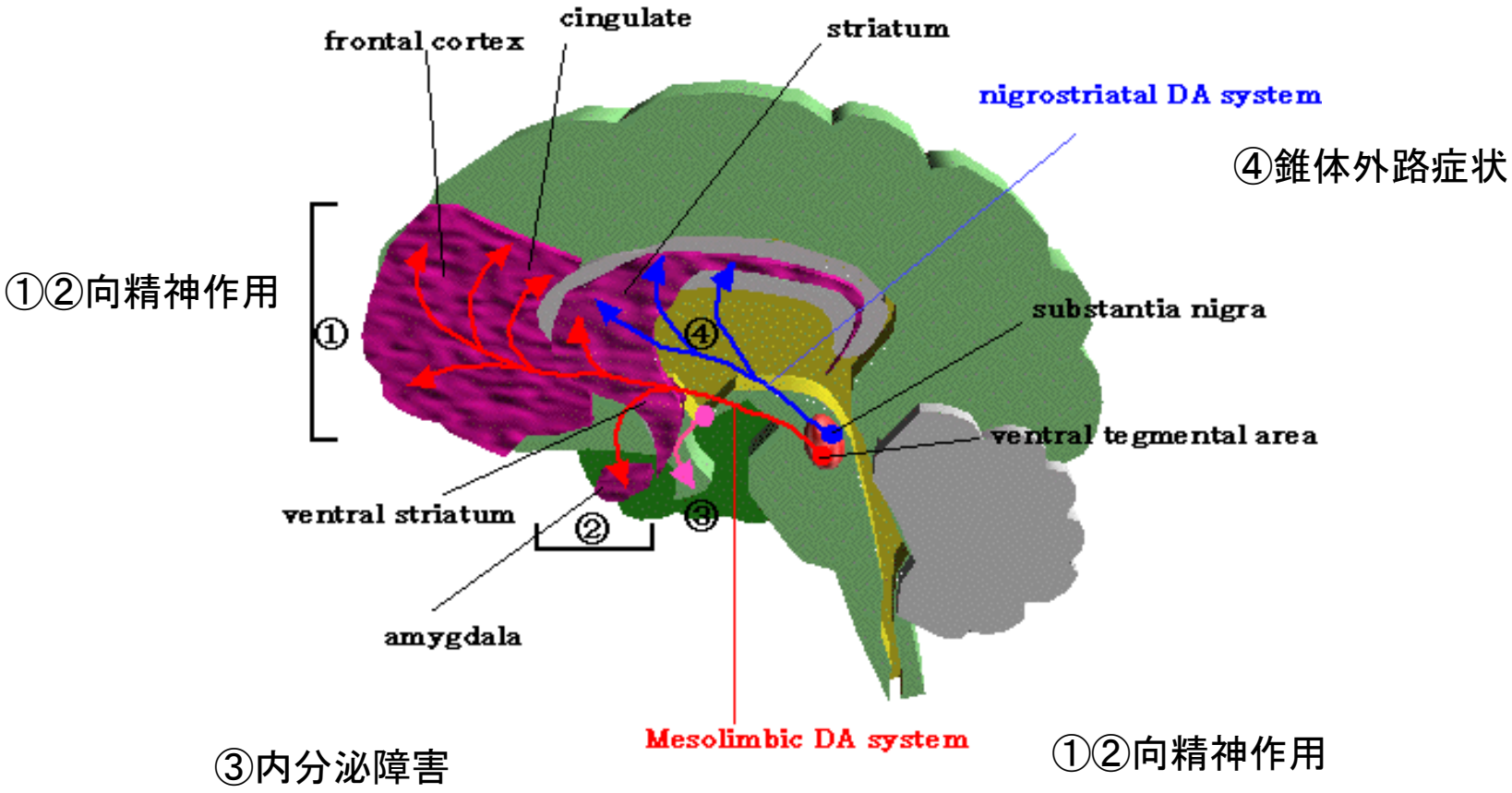
治療薬は → 陽性症状によく効く

~~陰性症状によく効く~~

統合失調症の脳内変化

1. 神経系の発達障害
2. Dopamine系の異常
3. NMDA受容体の機能障害
4. セロトニン系の異常

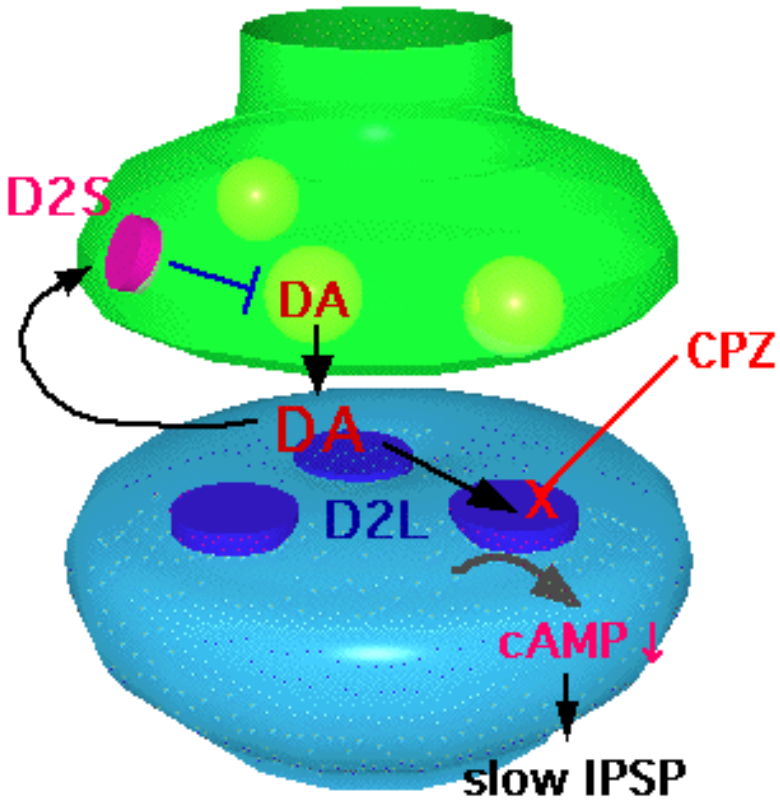
DAニューロンと抗精神病薬の作用および副作用発現



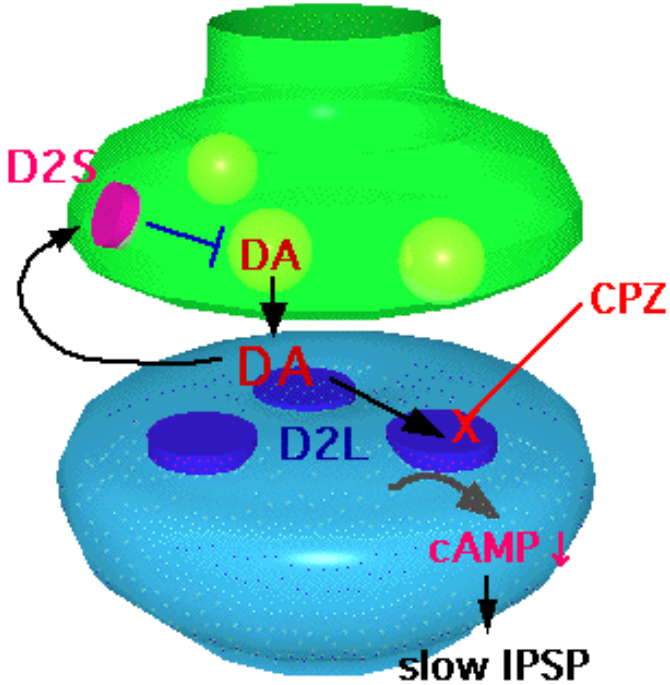
Chlorpromazineの薬理作用

1. 静穏作用	noradrenalin
2. 抗幻覚・妄想作用	dopamine
3. 感情の安定化	serotonin

作用機序



D2受容体遮断作用と臨床用量はよく相関する。



1. Giの活性化
2. adenylate cyclase活性を抑制
3. cAMPが減少
4. protein kinase A活性が減少
5. CaチャンネルやKチャネルのリン酸化抑制
6. Caの流入抑制とKの流入促進
7. slow IPSP（過分極）が生じる
8. 活動電位が抑制される
9. DA系神経伝達の抑制

治療薬の分類

1. Phenothiazine　　Chlorpromazine
2. Thioxanthene　　Haloperidol
3. Butyrophenone

定型薬

4. Dibenzodiazepine
5. Risperidone

非定型薬

比較的陰性症状にも効くのはどっち？

まとめ

化学構造および性質	薬物	受容体遮断	治療効果	錐体外路症状	鎮静作用	起立性低血圧	その他
Phenothiazine系	chlorpromazine	NA>=DA	弱い	中程度	強い	強い	
	fluphenazine	DA>NA	強い	強い	弱い	大変弱い	
Thioxathene系	thiothixene	DA>>>NA	強い	中程度	中程度	中程度	意欲賦活作用
Butyrophenone系	haloperidol	DA>NA	強い	大変強い	弱い	大変弱い	1%に悪性症候群
Dibenzodiazepine系	clozapine	5-HT>NA	中程度	大変弱い	弱い	大変弱い	意欲賦活作用 agranulocytosis
SDA (serotonin-dopamine antagonist)	**Risperidone**	5-HT>DA	中程度	大変弱い	弱い	大変弱い	陰性・陽性症状に対して共に有効

脳の薬理学（1）

1. 抗精神病薬
2. 抗鬱病薬
3. 抗そう鬱病薬

抗うつ薬

鬱病の症状

ほ とんどすべての活動と娯楽への興味や喜び
の消失、他人に理解できない苦悩や悲哀感、
強 い自責の念、朝に症状が強い。

思考障害は ない

自殺を企てる割合は　　15%

抗うつ薬の発見と生体アミン仮説

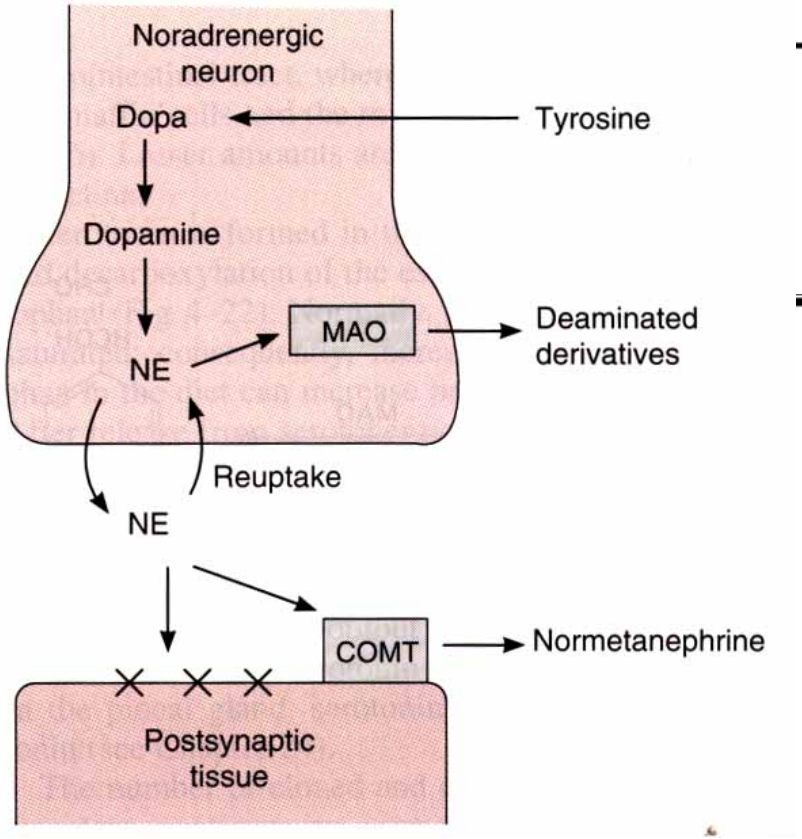
1）生体アミンを枯渇させるreserpine投与でうつ状態になる。

抗うつ薬の発見と生体アミン仮説

1）生体アミンを枯渇させるreserpine投与でうつ状態になる。

2）抗結核薬のiproniazidを投与した患者の気分が高揚する。

この作用がMAO阻

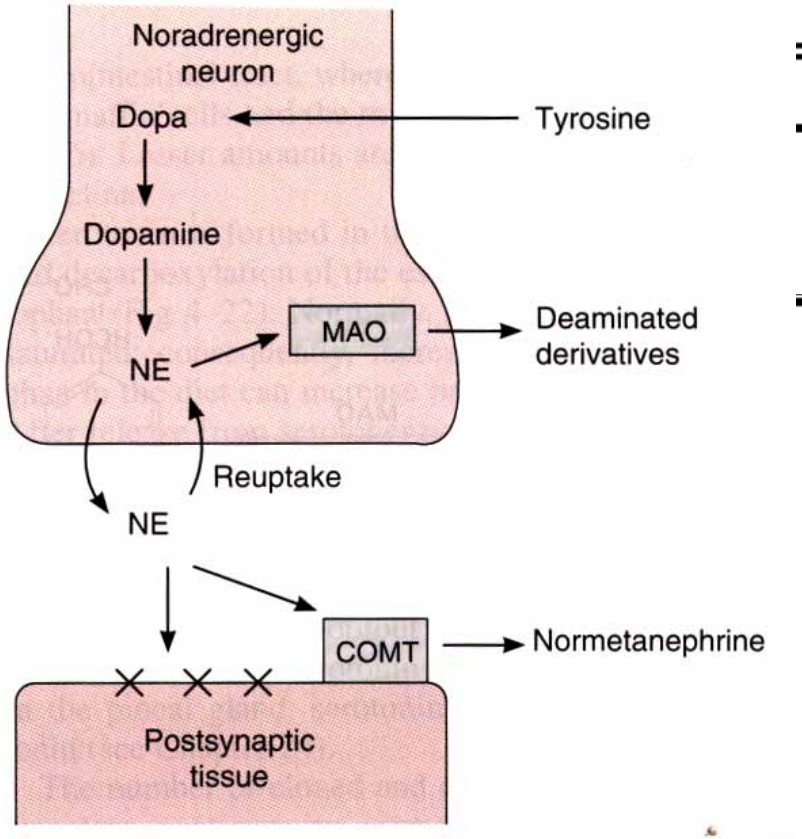


抗うつ薬の発見と生体アミン仮説

1）生体アミンを枯渇させるreserpine投与でうつ状態になる。

2）抗結核薬のiproniazidを投与した患者の気分が高揚する。
この作用がMAO阻

3）imipramineなどの



抗うつ薬の発見と生体アミン仮説

1）生体アミンを枯渇させるreserpine投与でうつ状態になる。
2）抗結核薬のiproniazidを投与した患者の気分が高揚する。 この作用がMAO阻害によることが明らとなる。
3）imipramineなどのアミン取り込み阻害薬が治療効果を示す。
4）うつ病患者で、脳脊髄液中の、NEとその代謝物（HVA、MHPG）の減少がみられる。

現在の仮説は「モノアミン受容体の異常説」が有力となってきている。

カテコールアミン

合成:　チロシンから合成される

合成酵素:チロシン水酸化酵素（律速酵素）

Tyrosine→dopa →dopamine →norepinephrine →epinephrine

代謝:　monoamine oxidase (MAO)

catechol-O-metyltransferase (COMT)

セロトニン

合成:トリプトファンから合成される。

合成酵素:トリプトファン水酸化酵素（律速酵素）

L-tryptophan→5-hydroxytryptophan →serotonin →5-hydroxyindole acetic acid

5-HTP　　5-HT　　5-HIAA

(5-hydroxytrptamine)

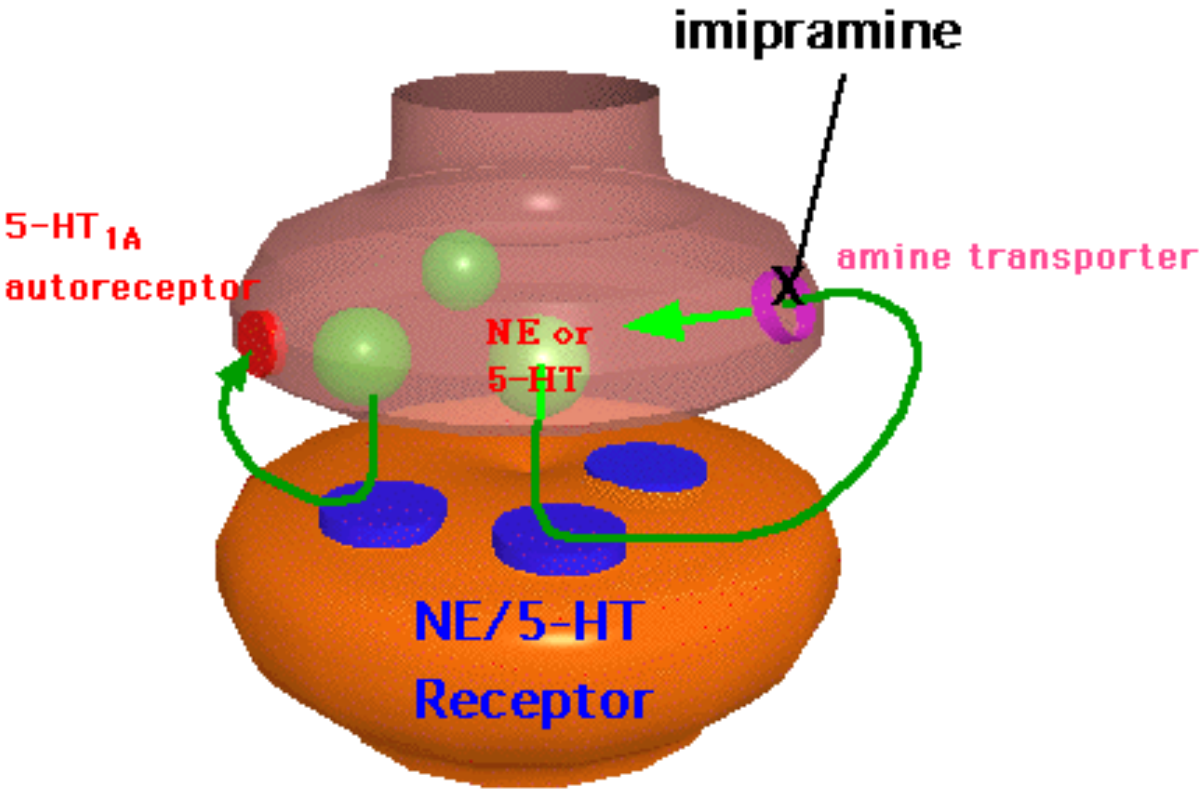
うつ病の治療薬

1. 三環系抗うつ薬　　imipramine
2. 異環系抗うつ薬
3. 選択的セロトニン
   再取り込み阻害薬
4. モノアミンオキシ
   ダーゼ阻害薬

三環系抗うつ薬

- norepinephrine、セロトニンの再取り込みをブロックする。
- 臨床的な効果発現には2〜3週間かかる。
- 正常人に投与しても興奮、気分高揚感は無い。

Imipramineの作用機序



SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）

セロトニン神経終末に存在するセロトニントランスポーターに特異的に作用し、セロトニンの再取り込みを阻害する。

アドレナリン受容体、アセチルコリン受容体への親和性は低い

抗ヒスタミン効果もない

脳の薬理学（1）

1. 抗精神病薬
2. 抗鬱病薬
3. 抗そう鬱病薬

抗躁薬

躁病の症状

- 不 眠
- 多弁
- 他人への干渉
- 観念奔逸
- 病的意欲亢進
- 社会的逸脱行為

抗躁薬

1. 抗精神分裂病薬
2. 抗てんかん薬
3. 炭酸リチウム