

向精神薬をはじめとする薬剤による心身の変化

「向精神薬をはじめとする薬剤による心身の変化」というテーマですが、この時間では、まず総論として「向精神薬とは」についてお話しし、次に「疾患に応じた薬物治療」について、最後に「薬剤による精神障害」についてお話しします。

薬剤による心身の変化（向精神薬とは）

向精神薬は、精神に向けた、あるいは精神にはたらく薬という意味です。精神病への薬、抗精神病薬と混同しないでくださいね。

さて向精神薬は、後にお話するように、いろいろな種類がありますが、1950年代のほぼ同時期に開発されました。

これらの薬の登場は精神科治療に大きなインパクトを与え、ある意味、その根底的改革につながりました。まず、抗精神病薬によって重症精神病に対する心理的アプローチが容易になり、これまで治療の場が精神病院に限定されていたものから地域社会に移りやすくなりました。また、抗うつ薬・抗不安薬によって抑うつや不安が薬で対応できるものになり、潜在していたうつ病や不安障害の患者が掘り起こされることになってメンタルヘルスの対象が拡大されました。

薬が効くか効かないかによって精神疾患の病態が改めて検討され、精神科薬物療法はその診断、分類の考え方にも大きな影響を与えました。

このように大きな影響を与えた向精神薬ですが、これは精神疾患の原因を治すものではない、という点に注意が必要です。すなわち薬物療法は、ターゲットとなる症状・状態像に基づいた治療なのです。

また薬には副作用があり、患者がきちんと薬を飲んでくれるかどうか、というアドヒアランスに大きな影響を与えます。特に、重大な副作用（自殺念慮・自殺企図など）や期待と反対の症状が生じる奇異反応には注意が必要です。

一部の薬では徐々に効かなくなる耐性や依存を生じます。それで、長期間の服用を避けなければなりません。

まとめると、向精神薬の処方リスクとベネフィット（利益）を十分に比較・考慮して行わなければならない、ということになります。

疾患に応じた薬物治療

病気の種類に応じた薬物治療ですが、ここでは「薬剤の分類」「薬理学的作用」「薬剤の選択」「副作用」の4項目についてお話しします。

●薬剤の分類

その分類ですが、まずカテゴリー分類について覚えておきましょう。それは「抗精神病薬」「抗うつ薬」「抗不安薬（睡眠薬もここに分類されます）」「気分安定薬」の4つです。以下詳しくお話ししていきますが、これは従来分類といわれるものです。なぜ従来なのかといえば、あるカテゴリーの薬剤がほかのカテゴリーに対応する疾患にも有効であるなど、現在では分類自体に揺らぎがあるからです。

■抗精神病薬

この薬の適応は、幻覚、妄想、精神運動興奮などの精神病症状です。ただし、現在、統合失調症から双極性障害やうつ病に適応が拡大されています。

旧来の定型抗精神病薬はドーパミンD₂受容体遮断作用をもつもので、これは今でも統合失調症の治療に用いられています。ドーパミンD₂受容体遮断作用とは、神経から神経に情報に伝える伝達物質（神経伝達物質）の一つであるドーパミンを受け取る受容体（蛋白分子）の一部であるD₂受容体をブロックするはたらきです。

1990年代以降に、ドーパミンD₂受容体以外の神経伝達物質受容体が関与する非定型抗精神病薬が開発されましたが、これは統合失調症・双極性障害だけでなく、うつ病にも適応が拡大されています。錐体外路系副作用（後にお話しします）が少ないので使いやすいのですが、体重増加・糖尿病のリスクがあります。

■抗うつ薬

この薬の適応は抑うつ症状（抑うつ気分、意欲低下、不安・焦燥、不眠、食欲低下など）ですが、これもうつ病から不安障害に適応が拡大されています。

旧来の抗うつ薬の代表は化学構造式で環状構造が3つある三環系抗うつ薬ですが、これは今でもうつ病の治療に用いられています。

新しく開発されたSSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害作用をもつ）は、不安障害・強迫性障害に適応が拡大され、SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用をもつ）も不安障害に適応が拡大されています。なお、セロトニン、ノルアドレナリンはやはり神経伝達物質の一部で、これらの相対的不足がうつ病や不安障害の症状を悪化させているので、SSRIやSNRIはその再取り込みを阻害し、活動するセ

ロトニン、ノルアドレナリンを増やすことで効果を発揮します。

ちなみに、強迫性障害の治療では、クロミプラミンという三環系抗うつ薬とSSRIの併用が行われています。

■ベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬

これは、脳内のGABA受容体を活性化させ、これも神経伝達物質であるGABAのはたらきを強め、抑制性の後シナプス電位（シナプスは神経のつなぎ目の場所）を発生させ、神経を沈静化させるものです。

その適応は、不安障害、不眠症、激越、興奮、けいれん、筋緊張です。即効性ですが、連用すると耐性や依存が生じやすい点に注意が必要です。通常の投与量（常用量）でも依存が生じることがあります。

副作用は多く、それには ①持ち越し効果といって、睡眠薬として用いたときに翌日まで効果が残ってしまい、眠気・ふらつきなどが生じる、②筋弛緩作用が強く、転倒などの危険性がある、③眠気が生じるので認知障害や健忘が起こる、④呼吸筋が弛緩し呼吸が抑制される、⑤急に中止すると不眠、不安が生じる（反跳性不眠・反跳性不安）、⑥止めたときに離脱症状が起こる、⑦奇異反応（期待と反対の症状が生じる）が起こる、⑧アルコールとの相互作用がある、などがあります。

睡眠薬は、効果時間により、超短時間型、短時間作用型、中間型、長時間型に分類されます。有効成分の血中濃度が半分になる期間を半減期といいます。それが短いものは寝付きが悪い入眠困難や一過性の不眠に用いられ、半減期が長いものは睡眠途中で目が覚める中途覚醒や早朝に目が覚めて寝られない早朝覚醒に用いられます。

最近、従来のものと異なる非ベンゾジアゼピン系睡眠薬として、もともと生体にある睡眠物質（メラトニン）のように作動するメラトニン受容体作動薬、覚醒を拮抗的に邪魔するオレキシン受容体拮抗薬が開発されています。

■気分安定薬

これは細胞内の情報伝達系を安定させることによって気分や感情を安定させる薬です。リチウムと抗てんかん薬に分類されるものがあり、適応は躁状態と精神運動興奮です。

リチウムは双極性うつ病に効果があり、双極性障害エピソードの予防効果もあります。ただしリチウムも抗てんかん薬も、薬の血中濃度の治療有効域が狭いので、血中濃度測定を行いながら使用します。

抗てんかん薬の副作用には薬疹があり、重症化することがあるので注意が必要です。リチウムの長期使用では、腎機能、甲状腺機能、心機能の障害の副作用に気をつけなければなりません。

●薬理学的作用

ここでは、薬剤の臨床効果について、「薬物動態学的特性」、すなわち身体が薬物に及ぼす影響（体内で薬がどのような動きをみせるか）と「薬力学特性」、すなわち薬剤が身体に及ぼす影響の2点をお話します。

■薬物動態学的特性

薬物動態には、薬の吸収、分布、代謝、排泄があります。

まず吸収ですが、経口投与（口から飲んでもらう）では、薬は胃腸液（消化液）の中で溶解された後、血液中に吸収されます。静脈注射や座薬などの非経口投与は、経口投与と比べ、ちょうど良い至適治療血中濃度に達しやすい、という特徴があります。水に溶けにくい媒体で乳化させ、筋注で徐々に薬剤を放出させるデポ剤は、長期に効果が持続します。

次に分布ですが、向精神薬の効果は、脳の局所血流量がどの程度か、血液脳関門（血液から脳に移行するときに関門がある）の越えやすさ、脳内受容体と薬剤との親和性がどの程度か、によります。

さらに代謝ですが、これは薬の酸化、還元、加水分解、抱合の過程です。主に肝臓で（主に肝チトクローム P450 = CYP 酵素によって）代謝されますが、この代謝酵素、CYP の活性は薬剤、飲酒、喫煙などで変化します。

最後に排泄ですが、胆汁、排便、尿中に排泄（汗、唾液、母乳中にも）されます。

■薬力学的特性

ここでは、作用機序として、脳内のどのような受容体に、どのように作用して効果を発揮するのが問題になります。

以下、作用の仕方によって薬を分類し、作動薬、拮抗薬、再取り込み阻害薬についてお話します。

作動薬は、特異的な神経伝達物質の受容体を活性化して効果を現すものです。

拮抗薬は、反対に特異的な神経伝達物質の受容体を不活性化するものです。

再取り込み阻害薬は、シナプス間隙（神経終末と次の神経のシナプスとのすき間）に放出された神経伝達物質を前の神経終末に再び取り込む受容体を阻害することで、実際には神経伝達物質を増やすものです。

同じ効果を現すものとして、神経伝達物質を不活性化する分解酵素の活性の阻害薬もあります。

なお、前にもお話しましたが、長期の投与で臨床効果が低下する耐性の形成という特性をもつものがあり、これは薬剤への身体依存に関連しています。また、投与を急に中止すると離脱症状（中止後症候群）が出現します。

●薬剤の選択

薬の選択は、前にお話ししたように、疾患別というより症状や状態像に基づいて行われます。ただし、同じ症状でも疾患によって効果が異なるので、鑑別診断も重要です。また、薬の用量の増減でも適応が異なること、治療反応性は個人差が大きいことにも注意が必要です。

人種・民族による差もあり、個人の生理的・心理的状态による差も大きいので、プラセボ効果といわれるものも決して小さいものではありません。治療関係が良ければ効果が高くなり、それが悪ければ治療効果は低くなります。

投与方法は単剤処方が原則で、必要最小限の量から投与を開始します。

薬には即効性のものと効果が遅いものがあり、病勢の進行を予測しながら投与量を加減します。

●副作用

薬の主な副作用について、中枢神経系、自律神経系、内分泌（ホルモン）系、心臓血管系、アレルギー反応に分けてお話しします。

■中枢神経系

これには、過鎮静（鎮静し過ぎ）、傾眠（眠気）、認知障害、抑うつ、不安・焦燥、不眠、けいれんなどがあります。大脳皮質から脊髄に向かって下行する運動経路のうち錐体路以外のものを錐体外路といいますが、その症状として、落ち着かなくて着座不能となるアカシジア、急に体の一部が勝手に動くようになる急性ジストニア、パーキンソン病のような症状が出るパーキンソニズムがあります。後に発生する遅発性ジスキネジアも中枢神経系の副作用に入ります。

定型抗精神病薬のほか、抗うつ薬、リチウムなどの向精神薬によって発熱、筋強剛、血清クレアチンキナーゼ (CK) 値の上昇などが生じる悪性症候群も重大な副作用です。

その他の副作用として、抗うつ薬などを服用中に、血中セロトニン濃度の上昇を来し、体温上昇、異常発汗などの自律神経症状、筋強剛、振戦などの神経・筋症状、興奮、錯乱などの精神症状が生じるセロトニン症候群があります。

■自律神経系

口渇、かすみ目、眼圧上昇、便秘、麻痺性イレウス、排尿障害など、抗コリン作用と呼ばれる副作用があります。また悪心、嘔吐、胃部不快感、下痢などの消化器症状、起立性低血圧、頻脈などの循環器症状の副作用もあります。

内分泌・代謝系の副作用としては、高プロラクチン血症（プロラクチンと呼ばれる物質が増加する）で無月経、乳汁分泌が生じたり、インポ

向精神薬をはじめとする薬剤による心身の変化

テント、性欲低下などの性機能障害があつたりします。体重増加による肥満、耐糖能障害、糖尿病悪化や、多飲、水中毒、SIADH（抗利尿ホルモン分泌異常）が生じることもあります。

心臓血管系の副作用には、心毒性として心電図異常、心臓の刺激伝導系の障害、致命的な不整脈、心筋炎、突然死、血栓塞栓症があります。

アレルギー反応としては、肝障害（薬剤性急性肝炎）、造血器障害（白血球のうち顆粒球が減少する顆粒球減少症）、皮膚・眼症状（薬疹、光線過敏症、色素沈着、網膜色素変性）があります。

薬剤による精神障害

これには、治療目的で投与された薬剤による場合と嗜好目的で摂取された薬剤による場合があります。

治療目的で投与された薬剤によるものには、高齢者に投与された薬剤（抗うつ薬、抗不安薬・睡眠薬など）でせん妄が惹起されることがあります。

嗜好目的で摂取された薬剤によるものには、精神刺激薬（アンフェタミンなどの覚せい剤、コカインなど）による精神病があり、多幸、感情鈍麻、過覚醒、不安・緊張、精神運動興奮などの精神症状、散瞳、発汗、頻脈など交感神経系の過活動などの自律神経症状が出現します。その離脱期には疲労感、過眠、過食、悪夢が現れるので、なかなか依存から抜け出すことができません。