

## 精神科薬物療法の展望

東京女子医大精神神経学教室 (主任 千谷七郎教授)

講師 栗野 竜  
クリ ノ リウ

(受付 昭和36年3月27日)

## 前 お き

表題は極めて総括的なテーマであるが、紙面および内容の都合上、内因性精神病(てんかんを除く)を対象として大綱をのべるにとどめる。

既に御承知の通りこの数年来精神科領域における薬物療法の進歩は目ざましく、その発表も枚挙に暇がない。例えばフェノチアジン誘導体にしても現在世界中で30種に及ぶ製品が発売されているということであり、精神医学は薬物療法の時代(Pharmakotherapieära)に入つたかの観を呈している。これは約25年前Prontosilの発見を発端とした化学療法や約10年前の抗結核剤導入の時代に匹敵する。ともかく未だ過渡期にあり、フェノチアジン誘導体やレセルピンのごとく既に教科書類に記載されているものもあれば、TofranilやMAOI(モノアミンオキシダーゼ抑制剤)のように未だ研究途上にあるものもあり、抗生物質の効果スペクトル表のようにスマートな一覧表を作るわけに行かない。このような後進性は本領域すなわち精神医学の特殊性に帰因しており、人間的探究の困難はさておいても、実際面で、動物実験が行動心理学の範囲に限定されることや、病氣経過の判定がむづかしく、分裂病のRezidivのように数年後に突如再発したり、反対に鬱病のように自然治癒の機転が原則的に働いているものもあり、いずれも統計処理が困難とされている。従つて今回の一連の薬物の効果を見とどけるにはなお数年の歳月を必要とするであろう。このことは一時代前のいわゆるショック療法の真の検討が行なわれたのが、いずれも療法発見後10数年の1950年前後(Baeyer, Weitbrecht等)であつ

たことからみてもわかる。

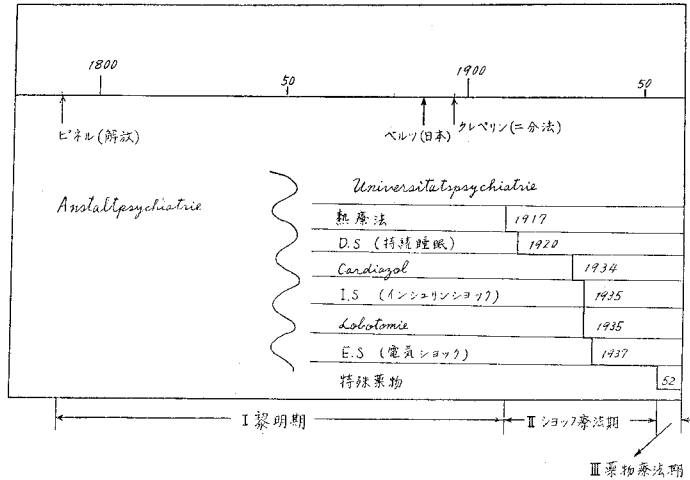
このような混沌とした現状で、われわれ臨床医は新薬の応接に暇なく、巷間流布している薬品名を列挙してもあまり意味のないことで、さりとて一薬物に偏すれば、いわゆる木を見て森をみずという結果になりかねない。そこで本論の目的の一つには専門医として大局の見地から現在の薬物療法の位置を振りかえり、中間期なりに今後の一つの見通し(Orientation)をつけるということ、他の一つは全く実際的な立場から、一般医家の方々に、現在当科で日常どんな薬物がどんな風に用いられているかを大まかに紹介してお互の便宜を計りたいということである。(後者については1960年5月第一回日本精神身体医学(Psychosomatic medicine)の会合で他科との交流の必要性を痛感した。)

さて本題に入る前に多少の廻り道ではあるが、往時の精神病治療の沿革について少しふれる。便宜上次のように分類する(表1参照)。

- 1 黎明期：18世紀末よりのAnstalt(瘋癲院)の設立。各大学における精神科講座の設置。
- 2 ショック療法期：1920~1930年代、インシュリン、電撃その他。
- 3 薬物療法期：1952年以後。

もつともこれは最近の200年、すなわち近代医学の設立以降であるが、医学史上ではそれ以前に古代医学及び中世の暗黒時代があり、周知のごとく、ヨーロッパの中世では精神病は悪霊のたたりであり、精神病者すなわち罪人であるという抜きがたい迷蒙から、患者達が鎖につながれ牢屋に入

第 1 表 精神科治療の沿革



れられていた陰惨な時代があつた。このような先入観はわれわれの想像以上のもので、今から150年前始めて Leipzig に精神病治療学の講座を開いた Heinroth (1773~1843) できこの考えをまぬかれなかつた模様である。それはさておき1792年フランス革命のさなかにパリの Bicêtre 病院で Pinel がこの鎖をとき放つた事はあまりにも有名で、精神医学の黎明を告げる象徴的な出来事といわれている。18世紀末から19世紀始めはフランスでは Pinel, Esquirol ドイツでは Jacobi, Nasse らの精神医学の理論確立の時代で、次の19世紀前半が主としてヨーロッパの大収容施設、例えば Sonnenstein, Siegburg, Hildesheim, Winnental といった Anstalt が次々と建てられた時代で、俗に Anstaltpsychiatrie の時代と呼ばれている。この時代の先覚者達は、或はフランス革命の新思潮、或はカント哲学、或はキリスト教的人道主義等いずれも哲学的色彩の濃い時代で、山間僻陬の地で古ぼけた僧院を改築したような施設でそれぞれのイデオのもとに黙々と診療に従事していた。患者を然るべき施設に収容することは治療上一つの進歩であり、人によつては今日の作業療法に近い Gartenbaukolonie などを行なつていたが、Somatotherapie としてはこの100年間はさしたる進歩もなく在来のルーテインな Sedativa 投与、持続浴、灌水浴等であり今日にしてみれば、眼高手低という感を免れない。次に 19世紀後半に入るとヨーロッパの各大学に精神科の講座が設置されて、Snell, Griesinger, Charcot, Jackson, Kraepelin ら今日のいわゆる大家(Gr-

osse Nervenärzte) を輩出した時代でこれ以降を Universitätspsychiatrie と呼ぶことも出来る。

さて今世紀初頭、始めて精神科特殊療法といえるものが次々と開拓され、後生ショック療法期とよばれる時代を築き上げた。名前を列挙すれば、Wagner-Jauregg の熱療法 (1917)、Klaesi の持続睡眠療法 (1920)、Meduna の Cardiazol-schock 療法 (1934)、Sakel の Insulinschock 療法 (以下 I.S と略す) (1935)、Cerletti の電気 shock 療法 (以下 E.S 略す) (1935) で、これらの治療法は従来難攻不落とされていた内因性精神疾患の特殊療法として、或は分裂病を寛解せしめ或は躁鬱病の病期を短縮せしめる等、爾来30余年精神科の Klinik は他科と比べて遜色のないものとなつて来たのであるが、時の流れと共に、やがて上記の療法は最初の期待ほどでない事が次第に分明になり、今日ではこれらの療法はその副作用をも含めて klassisch な療法又は heroisch な療法とよばれるに至つている。またフランス系の H. Baluk らは始めからショック療法に反対し、「このように意識と生命崇拝の念が低下することは歴史的にみてローマ帝国の末期にも比すべき頹廢の徴である」と極論している人もあるが、後に述べるように最初の薬物療法が彼の属する J. Delay の教室から発表された事実に倣すると単なるモラリストの毒舌とばかりともいえない。

これらを思い合わせるとやはり人智の進歩によつて各時代、各地域による治療の変遷消長は否めないものであり、持続浴、灌水浴、Cardiazol、Lo-

botomie 等今日では殆ど行なわれなくなつたものもあるし、I.SやE.Sも薬物の優先使用のために最近では衰微の一途をたどるよう見受けられる。分裂病についても最近の教科書では「昔は I. S が Basisbehandlung であつたが今日では薬物療法が Basis である」とされている。

このようないきさつであつたから薬物投与のみによる精神病の治療という事は古来あらゆる文化圏の人々が努力して来たところで、古くは Paracelsus によるアヘンの利用、古代印度における Rauwolfia アルカロイドの使用、下つてはスコポラミン、アルコール、バルピツール酸等がその先駆といえるが、治療薬としてはいかに隔靴搔痒の感を免れなかつた。従つて今回 1950 年代に始まつたフェノチアジン誘導体をきつかけとする一連の薬物の導入が、戦後の科学の再建と自由なる国際文化の交流とに並行して干天の慈雨の如くに迎えられ、昨今では更に新しい誘導体発見のスクリーニングに各製薬会社が鎬を削る有様を呈している。これら新薬物の内にはいずれ淘汰さるべきものも多くあり、さし当つての選択はわれわれ臨床医が行なわねばならない。

第2表 新薬発表の年表

外 国		日 本
1950	第1回国際精神学会 (パリ)	
52	{C.P の発表 (Delay ら) {R.S の発表 (J. Müller ら)	
55		
56		C.P (当科)
57	{第2回国際精神学会 (チューリッヒ) {Tofranil 発表 (Kuhn ら)	C.P, R.S (全国)
59	Delay の分類案 (チューリッヒ)	Tofranil 追試

まず理解しやすいために新薬の登場を年代的に追つてみると(表2), 1950年パリで開かれた戦後第一回の国際精神学会ではそのテーマの大半すなわち140題が治療に関するものであつたが、上記ショック療法の検討が主であり今回の新薬は未だ含まれてない。1952年 Laborit, Delay らが人工冬眠からクロールプロマジンを精神科に応用したのが始めであり、これらは53年に Basel でまた55年にパリでと数多くの追試発表があり、当科でも56年の東女医大誌に一括した発表<sup>1)</sup>がある。次に注目すべきは Antidepressant (抗うつ剤),

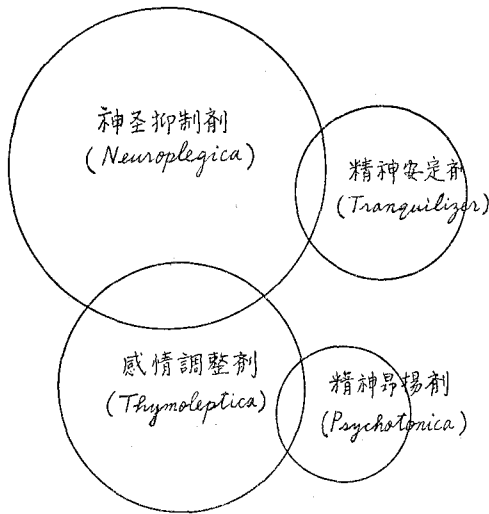
または Thymoanalepticum (情動促進剤) とよばれる Iminodibenzyl (Tofranil) の登場で、これは1957年スイスの Kuhn, Kielholz らによつてなされたものであるが、この事によつて従来の単なる tranquilizer と energizer という単一な分類が不都合となり、59年 Zürich における J. Delay の分類案<sup>2)</sup>の提唱となつた。この案は臨床効果ないし作用様式を主とした、現段階では最も便利な分類である。ちなみに Delay はパリ大学の教授で病誌学者としても造詣深く、アンドレイドの青春をあつかつた龐大な労作は57年度のフランスグリチック賞を獲得している。

第3表 向精神剤 (Psychotropic drugs) の分類

		薬 名	商品名
1 精神抑制剤 (Psycho- leptics)	催眠剤 hypnotics	アヘンアルカロイド, バルピツール酸	アヘンチンキ バルピタール
	神経抑制剤 neuroleptics	フェノチアジン系, レセルピン	ウインタミン コントミン セルパシル
	精神安定剤 tranquilizers	メプロバメート他	アトラキシン ミルタウン
2 精神促進剤 (P-analeptics)	覚醒剤 stimulants	覚醒アミン MAOI他	ヒロポン ナルデル
	抗うつ剤 antidepressants	イミノベンチール誘導体	トフラニール
3 精神失調剤 (P-dysleptics)			メスカリン LSD

(J. Delay, 1959)

表3を一瞥すると一般に聞きなれない名称が出てくるが、実際に広く用いられ従つて本論文でも特に重点をおいてのべるのはこの内の2つ、神経抑制剤(Neuroleptics)と抗うつ剤(Antidepressants)である。なお分類としては他にも Basel の Labhardt が59年に発表したもの<sup>3)</sup>も用いられるが、要するにこの内の3番目の Psychodysleptics を略したもので、Hypnotica, Neuroplegica (Neuroleptica), Tranquilizer, Psychtonica, Thymoleptica, の順にそれぞれ Delay のものと一致するが、この内で Thymoleptica が Deley の Anti-depressant と呼び名を異にしている。語原的には, Thymós lambànein で、「感情」を「麻痺させる」意味でなく、むしろ「東ねる」の意味で、感情調整剤といわれるのであろう。Labhardt はこれら相互のオーヴァラップした関係を次の如く図式化している(図1)。



第 1 図 精神科治療剤の分類と相互の関係

薬剤別の各論

次に各論に移るが、周知の事は一応成書にゆずるとして、特に注意すべき点と系誘導体の内で日常よく用いられるものの特徴をあげるにとどめる。

1. フェノチアジン系誘導体 (代表的なものはクロルプロマジンで以下 C.P と略す事あり)

一般薬理作用として自律神経遮断、網様賦活系抑制作用、臨床的效果として 1) Dösigkeit とよぶぼんやりした傾眼茫乎の状態、刺激に鈍感無関心等があり乍らしかも意識と知的能力に変化を来さない特有な症候群があり、Syndrome psychique de 4560 R.P とよんでいる。2) 落着きのなさ (Unrast), 3) 病的体験に対する内的疎隔化 (Distanzierung), 無感心 (Apathisierung), 志向の貧困 (Intentionale Verarmung) 等の特有な術語がよく用いられるが、これら一見複雑な効果にも或る様式があり、その phasenhaft な (段階的) 作用を F. Flügel<sup>4)</sup> は次の如く図式化している (表 4)。

この表の詳しい説明は略するがこの中で臨床的に特に問題となるのはパルキンソン症状と一過性の不安増大である。前者については一見不都合な副作用とも見えるが、分裂病の治療効果とこのカタレプシー作用とが並行するという考え方や、更にこの辺に分裂病の病的過程 (prozess) を解く鍵があると考える人もある。次に他の一つは第二段階の亢奮期の不安、おちつきなさの増大で, Unrastigkeit とか paradoxe Wirkung とかよばれて,

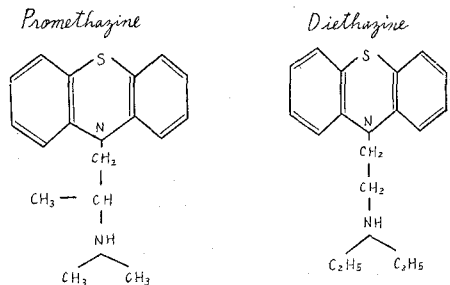
第 4 表 フェノチアジン系の作用様式 (Flügel, 1959)

1. 欲眠期 (Dösigkeit)
2. 亢奮期 (Erregungsvorgänge)
a) 運動領域 (Hyperkinese, Akathisie)
b) 感覚植物神経領域
c) 心理的領域 (衝動, 不安)
3. 神経抑制期 (neuroplegisches Dämpfungsbild)
無動無欲症状群, パルキンソンの絶頂
4. 平衡期 (Gleichgewichtszustand)
鎮静, 異常体験の疎隔化

不用意に用いると徘徊患者続出して病棟騒然となるなどの不便があるが、抗パルキンソン剤や他の鎮静剤を併用して之を抑える。抗パルキンソン剤としてはフェノチアジン系としては Atosil (Pyrethia, Hiberna) Diparkol があり (図 2), 之とは構造式のちがった本来の抗パルキンソン剤, Orphenadrin, Artane (図 3) も用いられる。またこの不穏期を利用して陳旧分裂病の無為状態を賦活する事も出来るが、躁うつ病圏では躁病の落着きなさを増大したり、うつ病の不安を増大したりするので、一般に C.P をうつ病に使用するときには病像に対する注意が肝要である (ヒルナミン等は例外)。

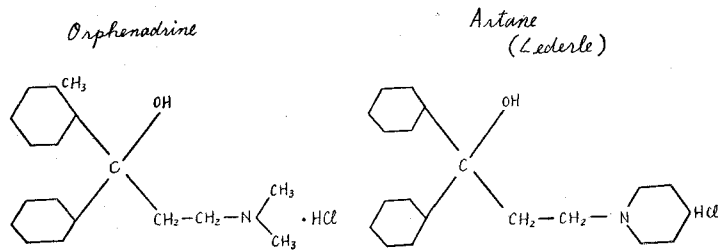
次にフェノチアジン誘導体の内、現在特に好んで用いられるものを選び出して一覧にした (図 4)。

A, B, C の 3 群に分けたのは構造式によるもので臨床効果との直接関係を示すことは難しいが、多くの臨床的観察から比較して、フェノチアジンの核置換 (表の X) は定量的変化を、側鎖の置換



(Atosil, Pyrethia, Hiberna) (Diparkol)

第 2 図 抗パルキンソン剤 1 (フェノチアジン系)



第 3 図 抗パルキンソン剤 2

	一般名			市販名	用量 ※	特徴
		R	X			
A 群	1. Chlor- Promazine	$\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_2\text{H}_5\text{N}$	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	-Cl ウインタミン コントミン	150 5 450	適用が広い
	2. Acetyl- Promazine	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{H}$	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	-COCH <sub>3</sub> アレジシル	100 5 200	抗幻覚
	3. Levome- Promazine	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	-OCH <sub>3</sub> ヒルナミン	75 5 200	抗うつ作用 傾眠
B 群	4. Mepazine				150 5 300	副作用少レ
C 群	5. Perphenazine			-Cl PZC トリオミン	24 5 45	カクテル が強い 分装薬 にも可

※ 用量は成人一口の平均量

第 4 図 フェノチアジン誘導体

(表のR) は定性的変化をもたらす傾向があるという説をたてている人もある (Hippius)。A群は propyl 側鎖をもつもの、B群は propyl 側鎖中に piperadin 核をもつもの、C群は propyl 側鎖の末端のNが piperadin 核の一部をなすものである。

1) のクロルプロマジン は薬物療法の発端となったもので、作用スペクトルの広い点で、分裂病のみならず躁病、うつ病の神経症的訴え、強迫症状、アルコール中毒性精神病、その他の慢性中毒症、老人性精神病等にあまねく利用されているが、分裂病はもつと強力な次にのべる Perphenazine にとつて代えられる等、やや古びた感がある。

2) の Plegicil, 及び 4) の Pacatal はいずれも用量が少なく、肝障害の副作用も少ない(異論もある)とされ、アルコール中毒性譫妄にも用いられる。

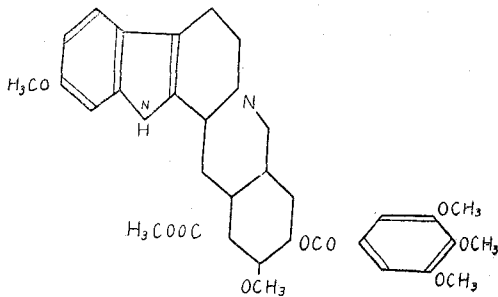
3) の Laevomepromazine (ヒルナミン) はフェノチアジン系として珍らしく抑うつに効あ

り、傾眠作用も強く、うつ病に使用しうる事が特徴である。

5) の Chlor-perphenazine (P.Z.C など) は用量はクロルプロマジンよりはるかに少量で有効。好んで幻覚妄想の強い分裂病に用いられるが、パルキンソン、Akathisie (じつとしていられない) の副症状が強く、前記の抗パルキンソン剤を併用する。また本剤は従来処置なしとされていた分裂病の荒廃患者に疎通性をもたせ、無為無感心的傾向を改善する利点をもっているが、その持続効果は未だ確認されていない。また妄想性のうつ病、たとえば罪責妄想、敏感性関係性妄想、老人性妄想、邪推などに時として有効な事もある。

2. Rauwolfia serpentina Alkaloids

次に C.P と同じ頃発表され、構造式は異り乍ら作用がおどろく程似ている本剤があるが (図 5)、この代表的なものは Reserpine で (以下 R.S と略す) 之は既に降圧剤として知られている通りである。ちなみに Rauwolf とは 16 世紀の医学者兼植物学者 Leonhard Rauwolf のこと



第 5 図 Reserpine

で、彼はアジア、アフリカ旅行の途中インド、マライ地方で古代より民間薬として用いられていたものを再発見し、これが更に今世紀印度の学者によつて分離され、たまたま C.P と年代を同じく 1952 年以來アメリカで精神科治療に採択され世界にデビューしたものである、

臨床的には周知の鼻閉塞、全身戦慄、食欲増進を示し、レセルピン症候群の Trias とよばれている。この作用様式も C.R と似て phasenhaft (段階的) であり、これについては N. Kline の図式<sup>5)</sup>がある (表 5)。使用上の注意として一つだけ強調しておきたいのは電撃と R.S 単独 (他の補助薬を用いない) との併用は呼吸麻痺の危険があり、多くの人が禁忌としている。治療効果の点で C.P よりは使用範囲が狭いが、一がいに優劣は決めがたい。C.P 無効例に R.S が劇的に効く事もある。

第 5 表 レセルピン療法による臨床経過

(Kline)

1. 鎮静期 (sedative period)	約 1 週間
鼻閉、全身戦慄、鎮静	
2. 不穏期 (turbulent period)	約 1~2 週間
不安、落着きななし、妄覚増強	
3. 統合期 (integrative period)	減量期
協調的、静穏	

さて上記 2 種の薬物を批判した 57 年の阪大佐野氏の宿題報告<sup>6)</sup>は広汎かつ周到であるので結論を紹介するが、治療効果としては、1) 分裂病群の自然寛解率が革命的に影響されたとは考えられない。2) 軽快 (Anstaltbesserung) をある程度高め病院管理上進歩がある、という意外に悲観的な結論であり、北大諏訪氏の報告<sup>7)</sup>も、「従来のショック療法に完全に代わり得るとは思えないが確

かに一つの進歩である」という程度に止まっている。これをみると *pharmakotherapieära* という呼び方がいささか誇大にすぎられるむきもあるので、分裂病というものが如何に難治であつたかその予後及び治療について従来いわれている定説を参考の為に要約しておく。Bern の Max, Müller が 1958 年に「過去 24 年間に之ほど変遷をみた例も珍しい」と言っているように<sup>8)</sup>、分裂病の治療は、Kraepelin の教科書でも (特に有名な第 8 版, 1913 年当時) 殆ど時期尚早としてふれられておらず。その後も E. Bleuler らを主とするいわゆる分裂病不治の Dogma が支配し、1932 年版の Bumke の教科書に至つても、未だ Mayer-Gross の knapp な記載があるのみであつた。35 年のショック療法期以降様相は一変し、治験例の報告は無数となつて前記の如く今日に至つているが、その経過や治効例の統計的処理がむずかしく、永年かかつて得た多くの先人の結論を要約すれば次のようである。

- 1) 自然治癒は 25~35% である (M. Bleuler)。
- 2) 発病から治療に至るまでの期間が問題で、一年以内を新鮮例とし、一年以後を陳旧例とし別に論ずる。この境目が分裂病予後の岐路であり Zäsurjahr ともいう (Braunmühl)。
- 3) I.S 及び I.S+E.S 併用 (過去の最上の療法) を行なつた場合直接効果は新鮮例では 50~60% すなわち自然治癒の約 2 倍である。
- 4) これに反し陳旧例では治療施行が遅いほど治効は減弱し自然治癒率に近づく。(早期治療の必要性)。
- 5) 上記直接効果 50~60% の内半数は 5 年以内に再発する。すなわち治療の持続効果は somatothérapie であまり変化がない (M. Bleuler)。
- 6) 長期観察 (15 年) による比較で、新旧雑多例では治療例と無治療例との間に差がないが、新鮮例では治療例が自然治癒より 10% 良い。
- 7) 治療により在院期間は 1/3~1/2 に短縮されている。

以上の事からすれば今回の薬物療法の効果が敢えて一つの進歩であるという事や、その最終的判定はなお数年を要するという事も幾分なつとく行くであろう。

ところでなお古来分裂病については他に 2 つの問題があるが、1 つは原因療法か対療法かという

点であるが、I.S 発見当時はこれが **kausal** な療法とされ、薬物療法に王座をゆづつた今日でもなお I.S のルネッサンスなどと称して脈々と行なわれているが、この点については W. Baeyer の明晰な批判がある。すなわち分裂病はその **Kausa** が未だ不明のものであり、かかる疾患には **Diagnosis ex juvantivus** という事は本来方法論的な誤りであると、この事は薬物療法についてもいわれ得るが、作用機序の点で未だ想定ではあるが原因療法に、より一步近づいたもの（内村）という事ができる。また他の一つ、治療の **Spezifität** という点については、Labhardt らは薬の **dämphend** (抑制的) な作用と **anti-psychotisch** (抗精神障害作用) とが併行するという、いわば **un-spezifisch** の考え方をとっており、一方 W. Janzarik らは **nosotrop** すなわち **spezifisch** である事を主張しているが、これらも今後の検討にまたねばならない。

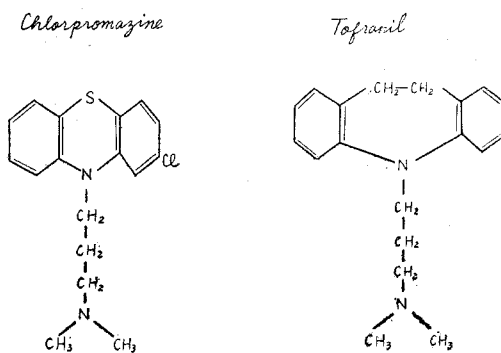
3. 抗うつ剤 (Anti-depressant 或は Thy-moanaleptikum)

古来治療上の **Sorgenkinder** とされていた分裂病に対しては上述の C.P 及び R.S が不充分乍ら薬物による一応の影響を及ぼしたといえるが、躁うつ病圏殊にうつ状態に対しては持続睡眠、鎮静剤、広義の覚醒剤、電撃などが用いられたのみで、いずれも効果は確実といえず、比較的確実に効くのは E.S のみとされていた。ところが C.P 及び R.S におくれること約5年、1957年 Kuhn, Kielholz らの永年の研究によつて発表された **Iminodibenzil** 誘導体は抑うつに効ありとされ、更に W. Schmidt らの慎重な考察<sup>9)</sup> によつてもうつ病の病期を短縮しようという事がいわれて以

来、各国で追試され、58年秋以来本邦でも盛んに用いられ、それにつれて逆に H. J. Weitbrecht らによつてうつ病の疾病単位 (**nosologisches Einheit**) という事が更めて検討されるなど、精神科薬物療法の興味の中心は分裂病からうつ病へ移つて来た感がある。構造式はフェノチアジン系で言えば側鎖はプロマジンに当り、核の S 基を **CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>** 基で置換したものに相当する (図6)。

本剤をうつ病患者に用いると、早ければ数日にして制止 (渋滞)、身体の異和感がなくなり、気分がほぐれ、外界に対する興味も増して来るというふうに効果が現われてくるが、往往誤解されているようにすべての抑うつ情態に効くのではなく、内因性のしかも単純型うつ病及び有機的色彩の濃い **Vitaldepression** に限つて 50~70% 有効というところが諸家の一致した見解で、妄想性うつ病や焦躁性うつ病には不適であり、躁病にも一応禁忌とされている。

本剤のスタンダードの使用法は表6のように漸増漸減法で、注射から行うには入院を要し徐々に



第 6 図

	服薬時刻	使用日 →											3W~4W →	維持量 →							
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11									
入院	7	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2	→	2	2	2	2	1	1
	10	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2	→	2	2	2	1	1	1
	13	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2	→	2	2	1	1	1	1
	16	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2	→	2	1	1	1	1	1
	19	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2	→	2	2	2	2	2	2
外来		1	2	2	2	~							3	3	3	→	1				
		1	1	2	2	~							2	3	3	→	1				
		1	1	1	2								2	2	3	→	1				

註: ○印は注射 1amp (25mg)。数字は Tab (25mg) 枚、總量 200~252 Tab 期間 3W~5W。

第 6 表 トフランニール標準使用法

錠剤に切りかえる。但し日本人の体重を考慮して適当に減量している。W. Schmidt によれば全量、200Tab~252Tab, 期間3W~5Wで寛解をきたすという事であるが、われわれの経験では Kipp-  
rezidiv を防ぐ為、数カ月の維持量が必要な例が多い、投薬の初期に副作用として軽い口渇、心悸亢進、めまい、だるさ、「かき乱されるような」内的不安があり、従つて症状が一過性に増悪するいわゆる paradox の時期がある事は一応心得おく必要がある。また抑うつがとれて却つて自殺の危険が増す例もある。

本剤のうつ病に対する効果判定は極めてデリケートで、すべてに速効的であるとは限らないので、少なくとも3~4週間は試みるべきだとされている。この効果をより精密に検討するため、W. Schmidt は内因性精神疾患のすべてに通用する効果様式を考案分類している(表7)。ここで名称の説明を加えると、迅速とは数時間或は数日で効く事、遅発とは見かけの上の抵抗が2~3週続いた後に改善がみられるもの。間歇性とは始め良い反応を示すが間もなく逆もどりし症状が波うつものをいい、矯正作用とは例えば分裂病的体験様式の隠蔽、精神病的 content に距離が生ずること、人格の変化はそれとはつきり認められ乍らも疾病の進行が著しく止められていることなどを意味する。変換作用とは例えば躁うつ病像から分裂像に変わつたりする作用、脱仮面作用もほぼ同じであるが言葉のモチ味のちがひ、逆作用、無作用は字の通りである。

さてこのようにして効果の発現も病勢の推移と共に変わるが、その治療過程の上でも、抑制焦躁等

第7表 いわゆる内因性精神疾患における治療処置で生じ得べき作用様式

(W. Schmidt)

真の 治療的 有効例	1. 回復作用(Restituierende Wirkung)
	a) 迅速的中和様式(Modus der prompten Neutralisierung) b) 遅発的中和様式(M. d. verzögerten N.) c) 間歇的中和様式(M. d. intermittierenden N.)
治療的 無効例	2. 矯正作用(Korrektive Wirkung)
	3. 変換作用(Konvertive W.) 脱仮面作用(Entlarvende W.) 逆作用(Paradoxe W.)
	4. 無作用(Fehlende W.)

の解除、罪責感及び憂うつ消褪、日内変動の平常化等と症候群の分離(Dissoziation)がみとめられる。これは往時のショック療法検討の際、症状群の分離(Lösung der Symptomenkoppelung)があるといわれた(Weitbrecht)のと一般である。本剤の効果について本邦でも既に20数件に上る発表があるが、長期にわたる観察は充分といえず、当科で目下過去2カ年の約160例について南沢助教授が調査中で、近く発表される予定なのでそちらにゆずり、ここでは方法論のみを述べた。

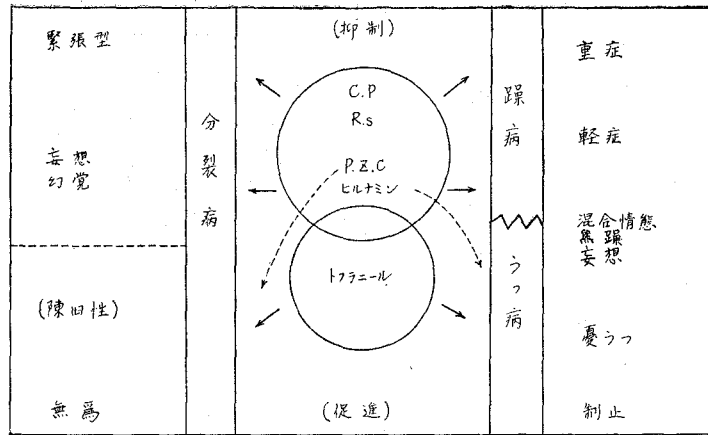
さてこの項の終りとしてうつ病の治療としての併用法について説明するが、急を要するような激しい症状、例えば不安自殺念慮などがある時には早急に電撃などを用いる必要があり、逆に比較のおだやかな症状で Tofranil から始めて効果が不十分なき、電撃で「最後のハードルを越えた」という感じを与えるものがあり、Heilkampf は未だ捨てるわけに行かない。また焦躁感(Agitertheit)が強いとき、始めヒルナミンのような抑制剤を与え、激しい症状が一応おさまつて抑うつ、制止、不全感等が主症状となつたとき、始めて Tofranil を使い始めるなど適宜病像に応じ数種の薬剤を時期をずらして用いることが推奨されている。その細い技術は略するが、要は最少有効量で而もいわゆる polypragmasie (無定見療法)におちいらぬ事で、此の辺の所を大まかに分りやすくする為 H. H. Meyer の成績<sup>10)</sup>を引用する(表8)。これで見ると両端の痙攣療法と併用療法(電撃+薬物)を別とすると、すなわち薬物のみの作用を考えると、一方の極に重症躁病があり、これに対してはフェノチアジン系が有効で、他の極に単純性うつ病があり、これに対してはトフラ

第8表 内因性うつ病及び躁病の治療

(Meyer)

		けいれん 療法	フェノチ アジン系	レセルピン +オフェ ナドリン	トフラ ニール	併用 療法
躁病	重症	±	+	-	-	+
	軽症	±	+	-	-	+
うつ 病	焦躁性	±	-	±	-	+
	妄想性	±	+	±	-	-
	有機性	+	±	-	+	+
	単純性	±	-	-	+	+





第7図 各種精神病像と薬物効果の図式

ニールが有効という傾向がみられる。

### 総 括

そこで本文の始めに遡つて Labhardt の図式 (図1) と照し合わせ、ついでに私見をまじえて分裂病の各型に対する効果も考慮して並べたのが図7で、どのような病像にどのような薬物が有効かという事をごく大まかに表示してある。病像としては図の上程亢奮が強く、下程運動の少ない状態で薬剤効果としては上程鎮静抑制作用があり、下程促進賦活作用があり、ある程度併行している事を示している。これは一見スマートな万能表のようにみえるが実はもともと重大な無理を侵している。一つはそもそも分裂病にしろ躁うつ病にしろ単一なスカラーの上に病像を配置する事は不合理であるが、これについてはここでは立ち入らない事とする。もう一つは薬物を抑制と促進という単一な見方でなく、もつと高次の立場でみようというのが今日の臨床精神薬理学の考で、本論文の目的も実はその点を強調したかつたわけであり、事実促進と抑制で事足りるなら、朝にヒロポンを用い夕にイソミタールを用いるという事で問題は解消するわけであるが、経験的にも今回の新薬剤がそれらよりも、もつと深い所に作用機転をもっている事がさまざまな点でうかがえる。この点 Labhardt の unspezifisch という見解はそのままでは承認しがたい。これらの点を一応考慮した上で、敢えてこのように簡略化した理由を説明すると、もともと本論文の目的が冒頭に記したように一つは実際に少しでも理解に便なるようにと思つたためであり、もう一つの目的はわれわれ専

門医として薬物療法の今後の一つの方向を立てるといふ点であつたことを思い出して載きたい。従来新薬の検索に当つては臨床的な trial and error というやり方で取捨選択していたが今後は少しでもあらかじめ定量的な手がかりのもとに行いたいと思つている。そのため一応臨床的病像を大まかに整理しておく必要があり、仮に表記のような型をとつたものである。この手がかりの一つは数年来当科で行なつて来た躁うつ病の24時間リズムの変動の追求で、その一端は既に60年8月当科の末田による論文<sup>11)</sup>の示す通りで、薬剤に関して、C.P や R.S の如き神経抑制剤が躁状態に生物学的に確かに効いていること。うつ情態に対してはまだ不明であるが、Laevomepromazin, Tofranil が有効という興味ある結果が出ている。このようにして今後新しい薬剤が現われた場合、それがうつ病に真に有効か否かという見通しを立てることも不可能ではない。

次にもう一つの手がかりは脳波による分析であるが、薬物と脳波との関係は今までに幾多の報告があり、かなり進んだ神経生物学的想定や実験も行なわれている。勿論用量や投与法によつて様々であるが、現在ほぼ一致した見解の要点は、C.P では Dösigkeit (傾眠茫乎) の強い時でさえ従来のバルビタール酸や麻酔剤とちがひ、振巾が小さくなる傾向があり、一方 Tofranil の大量皮下注では Atropin その他 anticholinergic な薬物類似の作用を示す事がいわれている。当科で描記した適当な例がないのでここに表示しないが、Flügel はこの点に関しもつと大胆な発言をして

いる。要約すると「うつ病に効く薬剤と分裂病にきく薬剤とは脳波上に明らかな差があり、お互に拮抗的である。これは臨床的にも並行する」と、但しこの点の具体的例症は調査不十分で何ともいえない。ともかくこのような事から一昔前 KR-AEPELIN が臨床的に二分した分裂病と躁うつ病という二つの病群がそれぞれ特有な病態生理をもつという事が更めて確認されるのであつて、薬物効果と病像との関係を取って図式化した次第である。但しこれ以上この問題にふれる事、たとえば網様賦活系とか制禦装置 (Regulationsapparat), 或はセロトニン代謝等脳生理学や脳生化学の分野にたち入る事は臨床的立場を主とする今回のテーマからはずれるしまた結論的発言は時期尚早であり、本論文はこの辺で終るのが妥当と思われる。

なお蛇足乍ら、以上にのべたのはわれわれのいう grosse Therapie とよぶにふさわしい治療であるが、この他巷間伝えるところの雑的な Tranquilizer ないし Stimulant と称するものがあるがこれらは専門の見地からはあくまで補助手段 (Zusatztherapie) にすぎないし、上述のものとは治療上のカテゴリーがちがうので、これらを絵花的にならべる方法をとらず、補遺として表9、表10にその一斑を示した。いずれも雑多な構造式で系統的分類ではない。これらの内メプロバメートや

第 9 表

	一般名	市販名
狭義の トランクライザー	Meprobamate	アトラキシン ミルタウン
	Ethylurea	アスチン トランザー
	Hydroxyzine	アタラックス
非バルビツール系 催眠鎮静剤	Glutethimide	ドリーデン
	Methypylon	ノグタン
	Ethinamato	バラミン
	N-phthalyl-gl	イソミン

第10表 中枢刺激剤 (Stimulants)

	一般名	市販名
I	a) Pipradol	メラトラン
	b) Methyphenidate	リタリン
II	(R381/R382)	カフイロン
III	DMAE	レクレイン
IV	MAOI	マルシリッド カトロン ナルデル

ドリーデン等頓用としては一時的に効果があり、また Stimulant として往時の Philopon とはいささか趣をこととした MAO 抑制剤など面白い薬物であるが、現段階では後者は肝障害をきたす事が致命的であり、仮に無害としても、前述のようなうつ病の病態生理学的研究からみて真の効果は疑わしいと云わざるを得ない。

擧筆するに当たり、当教室は勿論、他の多くの先人の資料を借用した事、並びに千谷教授の御校閲をいただいた事を重ねて御礼申し上げ本論文を終る。

## 主要文献

- 1) 南沢茂樹・他：東医大誌 26 129—143 (1956)
- 2) Delay, J. : Canad Psychiat Ass J 4 100 (1959)
- 3) Labhardt, F. : Schweiz Med Wschr 89 H 3—4 (1959)
- 4) Flügel, F. : Nervenarzt 30 241 (1959)
- 5) Kline, N. : Ann N Y Acad Sci 59 107 (1954)
- 6) 佐野 勇：精神誌 60 1 (1958)
- 7) 諏諏 望：精神誌 59 1 (1957)
- 8) Müller, M. : Psychiatrie der Gegenwart Bd II Springer (1960) 27—53
- 9) Schmidt, W. : Nervenarzt 30 5—14 (1959)
- 10) Meyer, H. : Psychiatrie der Gegenwart Bd II Springer (1960) 119—146
- 11) 末田田鶴子：精神誌 62 9 (1960)