

カルシウム拮抗薬と精神疾患

山脇成人* 山路隆之* 岡本泰昌*

精神疾患の代表としては精神分裂病や感情障害(躁うつ病)などが挙げられるが、これらの病因としては、中枢神経系において情報伝達を担う神経伝達物質の異常が指摘され、精神分裂病ではドーパミン(DA)の過剰が、また感情障害ではノルアドレナリンやセロトニン(5-HT)の異常が発症要因として重要であることが報告されてきた。ところが、これらモノアミン受容体の情報伝達機構が明らかになるにつれて、セカンドメッセンジャーとしての細胞内カルシウムの役割が注目され、精神疾患の病因との関連も示唆されるようになった。一方、細胞内カルシウム動態に影響を及ぼすカルシウム拮抗薬がさまざまな精神疾患に試みられ、その治療効果が検討されている。

本稿では、感情障害を中心として各種精神疾患におけるカルシウム拮抗薬の有効性についてこれまでの報告をまとめるとともに、カルシウム拮抗薬の中枢薬理作用に関する最近の研究について紹介する。

I. 精神疾患に対するカルシウム拮抗薬の臨床効果

1. 感情障害とカルシウム拮抗薬

カルシウムと感情障害の関係を示唆した報告は1920年代から存在している。血清カルシウムがうつ病では上昇し⁸⁾、躁病では低下している²⁾とか、抗うつ薬やリチウム治療により血清および髄液カルシウム濃度が低下する²⁵⁾などが報告されている。また、躁状態とうつ状態を交互に繰り返す双極型に比べて、うつ状態のみを繰り返す単極型では血清カルシウムが低いという報告もある⁹⁾、一

方、細胞内情報伝達機構が解明されるにつれて、細胞内カルシウムの果たす役割が注目され、その測定法も確立された。Dubovsky ら¹³⁾は fura-2 を用いて感情障害患者の血小板内カルシウムを測定し、静止時の濃度は双極型の躁状態で上昇し、トロンビン刺激反応は双極型の躁状態およびうつ状態ともに亢進しているが、単極型うつ状態では変化が認められなかったと報告している。また彼らは双極型の血小板内カルシウム上昇が、治療によって病状が軽快すると低下する¹⁴⁾とか、リンパ球においても同様の結果が得られた¹⁵⁾と報告している。われわれのグループでは、セロトニン(5-HT)刺激による血小板内カルシウム濃度上昇を双極型、単極型の感情障害および精神分裂病で測定した。その結果、静止時のカルシウム濃度は各群で差は認められなかったが、5-HT刺激反応は双極型のみで有意に亢進していることを認め、5-HT₂受容体と共役する細胞内カルシウム動員系の異常性を報告した⁴³⁾。

一方、従来から躁病の特異的治療薬として広く臨床で使用されているリチウムの薬理作用に関しては、モノアミン代謝やその受容体への作用が検討されてきたが、Berridge ら⁵⁾によりリチウムがイノシトールリン脂質代謝～カルシウム動員系に関与する酵素を特異的に阻害することを発見して以来、リチウムの細胞内情報伝達系への作用が注目されている。

a) 躁病とカルシウム拮抗薬(表1)

現在精神疾患の中でカルシウム拮抗薬との関係が最も論じられているのは躁病である。Dubovsky ら¹¹⁾は最初に3例の躁病に対する verapamil の有効性を報告した。その後の verapamil とリチウムの抗躁効果を比較した研究では、両者が同等の有効性を示すことが報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。

*広島大学医学部神経精神医学教室

表1 躁病に対するカルシウム拮抗薬の効果

報告者	例数	薬物(用量)	試験方法	効果
Dubovsky et al (1982)	3	Verapamil (160-480 mg)	Placebo-controlled off-on-off	有効 (3/3)
Giannini et al (1984)	12	Verapamil (320 mg)	Verapamil-placebo Lithium	有効 (Verapamil=Lithium)
Caillard (1985)	7	Diltiazem (120-360 mg)	Open trial	有効 (5/7)
Dubovsky et al (1986)	7	Verapamil (160-480 mg)	Placebo-controlled crossover	有効 (5/7)
Dose et al (1986)	8	Verapamil (320-480 mg)	Placebo-controlled off-on-off	有効 (7/8)
Höschl et al (1989)	47	Verapamil (120-480 mg)	Parallel (neuroleptics, neuroleptics+Li)	有効 (Verapamil=other treatments)
Garza-Trevinô et al (1992)	20	Verapamil (160-320 mg)	Double-blind	有効 (Verapamil=Lithium)

表2 うつ病に対するカルシウム拮抗薬の効果

報告者	例数	薬物(用量)	試験方法	効果
Kramer et al (1988)	6	Nifedipine (20 mg)	Double-blind-crossover	無効
Höschl et al (1989)	86	Verapamil (240-480 mg)	Double-blind placebo-control	無効 (verapamil=placebo)

表3 精神分裂病に対するカルシウム拮抗薬の効果

報告者	例数	薬物(用量)	試験方法	効果
Grebb et al (1986)	8	Verapamil (160-480 mg)	Placebo-control crossover	無効
Pickr et al (1987)	7	Verapamil (240-480 mg)	Placebo-control crossover	無効
price et al (1987)	12	Verapamil (320 mg)	haloperidol-control crossover	陰性症状に有効
Price et al (1987)	18	Verapamil (320 mg)	Double-blind parallel-groups (haloperidol, placebo)	verapamil 投与群と haloperidol 投与群との間に有意差なし

Caillard⁷⁾ は diltiazem の有効性を論じているが、ほとんどが verapamil に関する報告である¹⁰⁾¹²⁾。これらを総括してみると、verapamil は躁病に有効であり、リチウムとほぼ同等の抗躁効果があるといえよう。El-mallakh ら¹⁷⁾ は verapamil の抗躁作用はカルシウムチャンネル拮抗作用よりも、ナトリウム-カルシウム交換系の抑制によって発現することを推測している。

b) うつ病とカルシウム拮抗薬 (表2)

躁病に比べてうつ病に対するカルシウム拮抗薬の効果を検討した報告は少ない。Höschl らは当初うつ病患者に対して verapamil が有効であると報告したが、その後彼らが行った二重盲検による結果では、プラセボと同等であり、有効性は確認されなかった²³⁾。Kramer ら²⁷⁾ も nifedipine を使用したがうつ病に対して有効ではなかったと報告しており否定的である。他方、flunarizine⁹⁾、verapamil³⁶⁾ あるいは nifedipine¹⁶⁾²⁴⁾³⁰⁾ の投与に

表4 てんかんに対するカルシウム拮抗薬の効果

報告者	例数	薬物(用量)	試験方法	効果
Overweg et al (1984)		Flunarizine	Double-blind Placebo-control conjunction with standard therapies	有効
Larkin et al (1988)	12	Nifedipine (60 mg)	conjunction with standard therapies	有効 (けいれん発現頻度が減少)

表5 panic disorder (恐慌障害) に対するカルシウム拮抗薬の効果

報告者	例数	薬物(用量)	試験方法	効果
Klein et al (1988)	11	Verapamil (160-480 mg)	Double-blind crossover	有効 (中程度の抗不安, 抗パニック作用)

表6 アネツハイマー型痴呆に対するカルシウム拮抗薬の効果

報告者	例数	薬物(用量)	試験方法	効果
Hadjlev et al (1984)	40	Nicardipine (90 mg)	Open trial	有効
Baumel et al (1987)	13	Nimodipine (90 mg)	Open trial	有効 (9/13)
Silva et al (1988)	43	Nicardipine (60 mg) Cinnarizine (225 mg)	Comparative trial	有効 (Nicardipine > cinnarizine)
Tollefson et al (1990)	227	Nimodipine (30 mg)	Double-blind	有効

よりうつ状態が惹起されたとする報告があり、副作用の一つとしての可能性が考えられている。

2. 精神分裂病とカルシウム拮抗薬 (表3)

抗精神病薬の中には、pimozide のようにドーパミン受容体遮断作用の他にカルシウム拮抗作用を有するものがあり、抗精神病作用とカルシウム拮抗作用の関係が示唆されている³⁵⁾。Price ら³⁷⁾ は verapamil が自閉や感情鈍麻などの陰性症状に効く、あるいは代表的抗精神病薬の haloperidol と同等の効果があつたと報告しているが、否定的な報告²¹⁾³⁴⁾ もあり結果は一致していない。

3. てんかんとカルシウム拮抗薬 (表4)

カルシウム拮抗薬の抗けいれん作用は動物実験において報告があり³¹⁾、verapamil や nimodipine の有効性が示されているが、臨床においては

flunarizine³³⁾ や nifedipine²⁹⁾ の有効性が報告されている。

4. 不安障害とカルシウム拮抗薬 (表5)

カルシウム拮抗薬の行動薬理学的な検討により抗不安作用が示唆されている。臨床的には Klein ら²⁶⁾ は不安発作をとまなう panic disorder (恐慌障害) に対して verapamil が有効であることが報告されている。

5. 痴呆とカルシウム拮抗薬 (表6)

痴呆、特にアルツハイマー型痴呆に対してもカルシウム拮抗薬の使用経験が報告されている。老化した細胞では、神経細胞における膜を介したカルシウム交換が低下し、細胞内のカルシウム濃度が過剰になり、結果として細胞機能が障害され、最終的には死に至る。痴呆の患者では、この過程

表7 錐体外路症状に対するカルシウム拮抗薬の効果

報告者	例数	薬物(用量)	試験方法	診断	効果
Barrow et al (1986)	1	Verapamil (80 mg)	症例報告	遅発性ジスキネジア (精神分裂病)	有効
Ross et al (1987)	3	Diltiazem (120-240 mg)	Open trial	遅発性ジスキネジア (精神分裂病)	無効
Kushnir et al (1989)	8	Nifedipine (20-40 mg)	Open trial	遅発性ジスキネジア (精神分裂病)	有効
Reiter et al (1989)	9	Verapamil (160-320 mg)	Open trial	遅発性ジスキネジア (精神分裂病)	有効
Allain et al (1988)	12	Nicardipine (平均 47.5 mg)	Single-blind	パーキンソン症候群 (高血圧を伴う)	有効
Goldstein et al (1984)	1	Nifedipine	症例報告	トゥレット症候群	有効
Walsh et al (1986)	2	Verapamil (20 mg) Nifedipine (10 mg)	症例報告	トゥレット症候群	有効

が病的に促進されていると考えられ、カルシウム拮抗薬の治療薬として可能性が期待されている。これまで有効であると報告されているものは nicardipine²²⁾⁴²⁾ あるいは nimodipine⁴⁾ によるものであるが、Tollefson⁴⁴⁾ は227例の二重盲検試験により、痴呆の進行が有意に予防できたと報告している。しかしながら、アルツハイマー型痴呆の病態は単に細胞内カルシウムの異常では説明できない難病であるので、さらなる検討が必要であろう。

6. 錐体外路性疾患とカルシウム拮抗薬 (表7)

カルシウム拮抗薬は精神疾患のみならず様々な神経疾患にも試みられている。本稿では、精神科領域で関連の深い遅発性ジスキネジア、パーキンソン病、汚言とチック運動を示す小児のトゥレット症候群などに対するカルシウム拮抗薬の効果に関する報告をまとめてみた。遅発性ジスキネジアに関しては、verapamil³⁾³⁹⁾ と nifedipine²⁸⁾ は有効と報告されているが、diltiazem は無効であったと報告されている。パーキンソン病には nicardipine が有効であるという報告がある¹⁾。トゥレット症候群に関しては1例報告であるが、nifedipine²⁰⁾ あるいは verapamil⁴⁵⁾ が有効であると報告されている。

7. 精神疾患の治療薬としてのカルシウム拮抗薬の今後の展望

既存のカルシウム拮抗薬は高血圧、狭心症、不整脈などの循環器系疾患の治療薬として開発されたものである。カルシウムチャンネルはL型、T型、N型、P型などに分類され、カルシウム拮抗薬は主にL型に作用することが知られている。N型は神経細胞に存在し、神経伝達物質の遊離に関与していることが知られているが、カルシウム拮抗薬には悲感受性で、 ω -conotoxinにより拮抗される³²⁾。最近では脳血管や脳循環に対するカルシウム拮抗薬の作用が研究され、脳血管障害の治療薬として検討されている。また、脳にはN型のみならずL型、T型、P型を含めて複数のカルシウムチャンネルの存在が報告されているので、中枢神経系に対するカルシウム拮抗薬の作用についてはこれからの研究課題として注目されるべきであろう。

すでに述べたが筆者らの研究室では、双極型感情障害では5-HT刺激による血小板内カルシウム上昇反応が亢進していることを報告し、中枢神経系においても同様の反応が生じている可能性を示唆した⁴³⁾。そこで、中枢由来のC6グリオーマ培養細胞を用いて、5-HT刺激性の細胞内カルシウム変動に及ぼすカルシウム拮抗薬(verapamil)

および抗うつ薬 (clomipramine) の効果を検討した。その結果, 図1に示すように, 5-HT 刺激後の急峻なカルシウム上昇である第1成分 (5-HT₂

受容体を介したイノシトールリン脂質~カルシウム動員系による細胞内貯蔵部位からのカルシウム放出に由来すると考えられている), その後の徐々に低下していく第2成分 (細胞外からのカルシウム流入に由来すると考えられている) のいずれに対しても, verapamil (図1 A) および clomipramine (図1 B) はともに有意な抑制効果を示した。さらに, これとは別に行った大脳皮質初代培養細胞を用いた実験でも, imipramine がノルアドレナリン刺激によるカルシウム上昇を抑制することが確認されている⁴¹⁾。これらの事実から, 従来報告されていたモノアミン再取り込み阻害作用や受容体感受性低下作用のほかに, 抗うつ薬には何らかのカルシウム拮抗作用が存在し, それが治療効果発現に関与している可能性が示唆される。しかしながら, 現在のところ, カルシウム拮抗薬が有効なのは躁病であり, うつ状態は逆に副作用として出現するので, 単純な説明はできず, 今後さらに検討する必要がある。

最後に本稿で述べてきた各種精神疾患に対するカルシウム拮抗薬の有効性とその構造分類との関係を対比してみると表8のようになる。必ずしも一定した傾向ではないが, 痴呆には dihydropyridine 系が, 躁病には diphenylalkylamine 系が有効であることがいえ, 今後の精神疾患に対するカルシウム拮抗薬の開発のヒントになるであろう。

参考文献

1) Allain, H., Bentue-Ferrer D., Milon, D., et al.: Tolerancia da la nifedipine en los pacientes parkinsonianos. Un estudio abierto. Drug Today

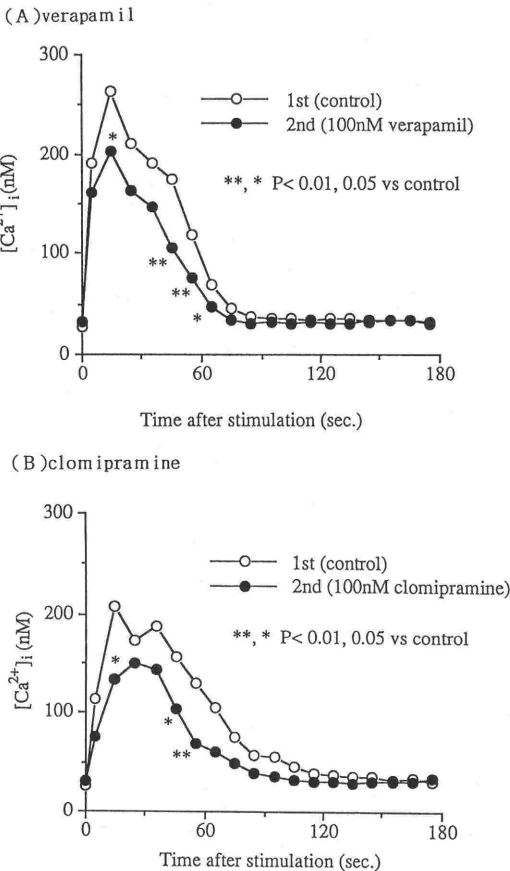


図1 C6 グリオーマ細胞における 5-HT 刺激性細胞内カルシウム変動に対する verapamil (A) および clomipramine (B) の作用

表8 カルシウム拮抗薬の化学構造による分類と精神疾患における効果

基本骨格	薬物	有効であった精神疾患
Dihydropyridines	Nifedipine	錐体外路症状 てんかん 薬物惹起性抑うつ状態
	Nimodipine	痴呆
	Nicardipine	痴呆
Diphenylalkylamines	Verapamil	躁病 恐慌障害 錐体外路症状
Benzothiazepines	Diltiazem	報告なし
その他	Pimozide	精神分裂病
	Thioridazine	精神分裂病

- 24 (suppl. 3): 229-234, 1988.
- 2) Aronoff, M. S., Evens, R. G. and Durell, J.: Effect of lithium salt on electrolyte metabolism. *J. Psychiatr. Res.* 8: 139-159, 1971.
 - 3) Barrow, N. and Childs, A.: An anti-tardive-dyskinesia effect of verapamil. *Am. J. Psychiatry* 143: 1485, 1986.
 - 4) Baumel, B., Eisner, L., MacNamara, R., et al: Nimodipine in the treatment of primary degenerative dementia. In: International Symposium on Calcium Antagonists. Fondazione Giovanni Lorenzini, Academy of Sciences, New York, 1987.
 - 5) Berridge, M. J., Downes, C. P. and Hanley, M. R.: Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol responses in brain and salivary glands. *Biochem. J.* 206: 587-595, 1982.
 - 6) Bowden, C. L., Huang, L. G., Javors, M. A., et al.: Calcium function in affective disorders and healthy controls. *Biol. Psychiatry* 23: 367-376, 1988.
 - 7) Caillard, V.: Treatment of mania using a calcium antagonist. Preliminary trial. *Neuropsychobiology* 14: 23-26, 1985.
 - 8) Carman, J. S. and Wyatt, R. J.: Calcium: Bivalent cation in the bivalent psychoses. *Biol. Psychiatry* 14: 295-336, 1979.
 - 9) Chouza, C., Carmano, J., Aljanati, R., et al.: Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia and depression induced by flunarizine. *Lancet* i: 1303-1304, 1986.
 - 10) Dose, M., Emrich, H. M., Cording-Tommel, C., et al.: Use of calcium antagonists in mania. *Psychoneuroendocrinology* 11: 241-243, 1986.
 - 11) Dubovsky, S. L., Franks, R. D., Lifschitz, M., et al.: Effectiveness of verapamil in the treatment of a manic patient. *Am. J. Psychiatry* 139: 502-504, 1982.
 - 12) Dobovsky, S. L., Franks, R. D., Allen, S., et al.: Calcium antagonists in mania: A double-blind study of verapamil. *Psychiatry Research* 18: 309-320, 1986.
 - 13) Dubovsky, S. L., Christiano, J., Daniell, L. C., et al.: Increased platelet intracellular calcium concentration in patients with bipolar affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 46: 632-638, 1989.
 - 14) Dubovsky, S. L., Lee, C., Christiano, J., et al.: Elevated platelet intracellular calcium concentration in bipolar depression. *Biol. Psychiatry* 29: 441-450, 1991.
 - 15) Dubovsky, S. L., Murphy, J., Thomas, M., et al.: Abnormal intracellular calcium ion concentration in platelets and lymphocytes of bipolar patients. *Am. J. Psychiatry* 149: 118-120, 1992.
 - 16) Eccleston, D. and Cole, A. J.: Calcium-channel blockade and depressive illness. *Br. J. Psychiatry* 156: 889-891, 1990.
 - 17) El-Mallakh, R. S. and Jaziri, W. A.: Calcium channel blockers in affective illness: Role of sodium-calcium exchange. *J. Clin. Psychopharmacol.* 10: 203-206, 1990.
 - 18) Garza-Treviño, E. S., Overall, J. E. and Hollister, L. E.: Verapamil versus lithium in acute mania. *Am. J. Psychiatry* 149: 121-122, 1992.
 - 19) Giannini, A. J., Houser, W. L., Loiselle, R. H., et al.: Antimanic effects of verapamil. *Am. J. Psychiatry* 141: 1602-1603, 1984.
 - 20) Goldstein, J.: Nifedipine treatment of Tourette's syndrome. *J. Clin. Psychiatry* 45: 360, 1984.
 - 21) Grebb, J. A., Shelton, R. C., Taylor, E. H., et al.: A negative, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of verapamil in chronic schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 21: 691-694, 1986.
 - 22) Hadjlev, D.: Nimodipine in cerebrovascular insufficiency. In: *Progress in Pathophysiology, Diagnosis and Therapy of Cerebrovascular Disease* (Lechner, H. and Laturner, G., eds.), Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 117-126, 1984.
 - 23) Höschl, C. and Kozeny, J.: Verapamil in affective disorders: a double-blind, controlled study. *Biol. Psychiatry* 25: 128-140, 1989.
 - 24) Hullett, F. J., Potkin, S. G., Levy, A. B., et al.: Depression associated with nifedipine-induced calcium channel blockade. *Am. J. Psychiatry* 145: 1277-1280, 1988.
 - 25) Jimerson, D. C., Post, R. M., Carman, J. S., et al.: CSF calcium: Clinical correlates in affective illness and schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 14: 37-51, 1979.
 - 26) Klein, E. and Uhde, T. W.: Controlled study of verapamil for treatment of panic disorder. *Am. J. Psychiatry* 145: 431-444, 1988.
 - 27) Kramer, M. S., Caputo, K., DiJohnson, C., et al.: Negative trial of nifedipine in depression. *Biol. Psychiatry* 24: 941-960, 1988.
 - 28) Kushnir, S. and Ranter, J.: Calcium channel blockers for tardive dyskinesia in geriatric psychiatric patients. *Am. J. Psychiatry* 146: 1218-1219, 1989.
 - 29) Larkin, J. G., Butler, E. and Brodie, M. J.: Nifedipine for epilepsy? A pilot study. *Br. Med. J.* 296: 530-531, 1988.
 - 30) Lyndon, R. W., Johnson, G. and McKeough, G.: Nifedipine-induced depression. *Br. J. Psychiatry* 159: 447-448, 1991.
 - 31) Miller, R. J.: Multiple calcium channels and neuronal function. *Science* 235: 46, 1987.
 - 32) Meyer, F. B., Anderson, R. E., Sundt, T. M. et al: Selective central nervous system calcium channel blockers—a new class of anticonvulsant agents. *Mayo Clin. Proc.*, 61: 239-297, 1986.
 - 33) Overweg, J., Binnie, C. D., Meijer, J. W. A., et al.: Double blind placebo-controlled trial of flunarizine as add-on therapy in epilepsy. *Epilepsia* 25: 217-222, 1984.
 - 34) Pickar, D., Wolkowitz, O. M., Doran, A. R., et al.: Clinical and biochemical effects of verapamil administration to schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 44: 113-118, 1987.
 - 35) Pinder, R. M., Brodgen, R. N., Sawyer, P. R., et al.: Pimozide: a review of its pharmacological pro-

- erties and therapeutic uses in psychiatry. *Drug* 12: 1-40, 1976.
- 36) Pollack, M. H. and Rosenbaum, J. F.: Verapamil in the treatment of recurrent unipolar depression. *Biol. Psychiatry* 22: 779-782, 1987.
 - 37) Price, W. A.: Antipsychotic effects of verapamil in schizophrenia. *Hillside J. Clin. Psychiatry* 9: 225-230, 1987.
 - 38) Price, W. A. and Pascarzi, G. A.: Use of verapamil to treat negative symptoms in schizophrenia (letter). *J. Clin. Psychopharmacol.* 7: 357, 1987.
 - 39) Reiter, S., Adler, L., Angrist, B., et al.: Effects of verapamil on tardive dyskinesia and psychosis in schizophrenic patients. *J. Clin. Psychiatry* 50: 26-27, 1989.
 - 40) Ross, J. L., MacKenzie, T. B., Hanson, D. R., et al.: Diltiazem for tardive dyskinesia (letter). *Lancet* i: 268, 1987.
 - 41) 清水雅美, 早川 浩, 加藤匡宏・ほか: ノルアドレナリン刺激によるラット前大脳皮質培養神経細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇に及ぼす Ca^{2+} 拮抗薬の効果. *神経精神薬理* 13: 697-704, 1991.
 - 42) Silva, A. and Diament, C.: Treatment of cerebrovascular insufficiency. *Curr. Ther. Res.* 43: 888-898, 1988.
 - 43) 杉原順二: 双極性障害におけるセロトニン2受容体刺激による血小板カルシウムイオン濃度上昇反応に関する検討. *広大医誌* 38: 943-952, 1990.
 - 44) Tollefson, G.: Short-time effects of the calcium channel blocker nimodipine (Bay-e-9763) in the management of primary degenerative dementia. *Biol. Psychiatry* 27: 1133-1142, 1990.
 - 45) Walsh, T., Lavenstein, B., Licamele, W., et al.: Calcium antagonists in the treatment of Tourett's disorder. *Am. J. Psychiatry* 143: 1467-1468, 1986.