

特別寄稿

心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 動物モデルから
新規治療薬を探索する

松山大学薬学部 医薬情報解析学研究室 相良 英憲

1. はじめに

心的外傷後ストレス障害 (posttraumatic stress disorder : PTSD) は、米国精神医学会によって提唱された診断基準 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-IV-TR) によると、実際にまたは危うく死ぬまたは重症を負うような出来事を体験、日撃、直面した結果として、以下のような精神症状が出現してくる病態と定義されている。主要な精神症状を大きく分類すると、外傷的出来事の持続的再体験、外傷と関連した刺激の持続的回避と全般的反応性の麻痺、持続的な覚醒状態にまとめられる。なお心的外傷直後からこのような障害のみられる場合には急性ストレス障害と診断され、PTSD の診断はこのような精神症状の出現や持続が、外傷後1カ月以上経過した時点でもみられる場合にはじめて検討される。心的外傷的出来事の持続的体験としては、心的外傷となった出来事の反復的想起や苦痛な夢、フラッシュバック的体験などが代表的である。心的外傷と関連した刺激の持続的回避と全般的反応性の麻痺としては、心的外傷と関連したあるいは想起させる現象を回避する、心的外傷の重要な側面の想起困難、重要な活動への関心の減退などが代表的である。持続的な覚醒状態としては、睡眠障害・易怒性・集中困難・過度な警戒心・過剰な驚愕反応があげられる。

現時点での PTSD の病態についての神経科学的研究が解明できた結果は、これらの臨床症状全てをまとめて説明できるほどのレベルには到達していない。しかしながら危機的なストレスに暴露された後に、上記で紹介したいくつかの症状を呈する動物モデルの開発や、脳機能画像の研究の進歩から、断片的にはあるが病態機序の解明につながる知見が得られてきている。

2. PTSD 動物モデルと病態

PTSD に関する臨床研究の中で、最も一致して見られる現象が、合成ステロイドであるデキサメサゾン投与に伴う血中コルチゾールの過剰抑制である。こうしたデキサメサゾン投与に対する副腎皮質機能の過剰抑制は、視床下部-下垂体-副腎皮質 (hypothalamopituitary-adrenal: HPA) 機能であるネガティブフィードバックの減弱によって引き起こされる。特に HPA 系の抑制には海馬のグルココルチド受容体 (GR) が密接に関与していると報告されており、このような観点からも PTSD でも同様に海馬 GR 発現の減少が、重篤なストレスに対する暴露によって引き起こされていると考えられている。このような重篤なストレス暴露と HPA 系の過剰抑制を結び付けた、PTSD モデルを紹介する。このモデルは、ミシガン大学の Liberzon らによって提唱されている SPS (single prolonged stress) モデルとして PTSD 病態機序の解明や新規治療薬の開発に世界的に用いられている¹⁾。

SPS モデルは、ラットを拘束ストレス2時間、強制水泳20分、エーテル深麻酔に連続して暴露され、その後7~14日間の無接触期間を置くストレスパラダイムである。SPSを負荷されたラットでは、グルココルチコイドやデキサメサゾン投与による血中コルチコステロンや ACTH の過剰抑制が見られ、海馬での GR 発現亢進が見られる^{1~3)}。臨床的には PTSD 患者の海馬での GR 発現亢進は未報告であるが、SPS 負荷ラットにみられる神経内分泌変化は PTSD 患者でみられる病変と類似している。このような結果は、SPS が PTSD 動物モデルとして妥当であることを支持しているものである。さらに、PTSD 動物モデルである SPS 負荷ラットの行動解析結果ら、神経内分泌変化だけでなく、いくつかの PTSD 患者で診られる臨床症状に類似の行動変化を示すことが分かってきている。PTSD 患者では心的外傷となった出来事に関するフラッシュ

バックのみでなく、心的外傷とは無関係である刺激に対しても過剰な恐怖や不安を引き起こす驚愕反応が見られる。Liberzonらは、SPS負荷ラットで acoustic startle response (音刺激に対する驚愕反応) が有意に亢進していることを報告している。また、スキナー箱を条件刺激にフットショックを非条件刺激とした恐怖条件刺激において、スキナー箱に対する恐怖が顕著に亢進することが報告されている。そして、SPS負荷によって亢進した恐怖記憶は消去され難いことも報告されている。このことは、SPS負荷による暴露が、恐怖記憶の消去における脳内機構にも何らかの障害を与えていることを意味している。

最近の臨床における PTSD に対する治療方法を見てみると、薬物療法に認知行動療法の併用を行うことの実用性がクローズアップされてきている。PTSD の認知行動療法についての治療目標は、外傷となった出来事に類似したあるいは外傷的出来事の些細な部分に対する再体験に対して、馴化を形成させて驚愕反応を抑制することにある。この治療法の根底にある治療仮説は、恐怖記憶想起のトリガーとなる刺激が必ずしも危機的状況を誘発するものではないという、新たな思考経路を形成させることにある。このような考え方は、PTSD の病態形成にまず強固な恐怖記憶の固定があり、心的外傷体験の恐怖記憶に対する消去 (extinction) を促進してやれば、症状の緩和に繋がるのではないかというものである。

3. PTSD 動物モデルを用いた新規治療薬の探索

PTSD の薬物療法にあたっては、International Pharmacological Algorithm Project による PTSD 薬物療法アルゴリズム⁴⁾、National Institute of Clinical Excellence⁵⁾、International Society for Traumatic Stress Studies⁶⁾等のガイドラインが国内外で発刊されている。これらで第一選択薬となっているのはセロトニン再取り込み阻害薬 (serotonin reuptake inhibitor: SSRI) と呼ばれる抗うつ薬である。SSRI のうち paroxetine と sertraline は侵入、回避・麻痺、過覚醒症状への有効性が確認されている。また、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬の SNRI である venlafaxine は特に投与初期の効果が強いことが示されている。

近年、SSRI や SNRI を含む抗うつ薬の薬理作用に、脳内由来神経栄養因子 (BDNF: Brain-derived neurotrophic factor) の分泌を促進させることが明らかとなった。BDNF は神経細胞の新生、成長、維持に関与するタンパク質であり、記憶の獲得、消去・更新の際にも機能の一端を担うことが知られている。実際に、PTSD 患者への SSRI (escitalopram) 治療において、治療前の血清中 BDNF 量と治療効果が逆相関するという報告があり、こうした薬理作用が恐怖記憶の消去促進を介し発現をしている可能性も示唆されている。

我々が SPS 負荷ラットの PTSD モデル動物を用いた、恐怖記憶消去に関する研究では、記憶の固定に関与するヒストン脱アセチル化酵素を阻害するバルプロ酸ナトリウムが有用な薬になる可能性を示唆する知見を得ている。また、神経炎症に伴う活性化ミクログリア由来の炎症性サイトカインを抑制する minocycline や抗炎症薬で Cox-2 選択的阻害剤の celecoxib も PTSD の治療薬として有益な働きをする可能性を見いだしている。

4. PTSD の病態解明と新規治療薬の展望

PTSD の病態については、近年精神疾患の一つのカテゴリとして確立されたが、その治療薬についてはほとんど開発されていないというのが現状である。今後は記憶の固定や消去についての分子機序が解明され、どの過程での障害によって PTSD にみられる恐怖記憶の持続的な再体験などが形成されるのかが分かることによって、効果的な治療法や治療薬が開発されていくと予想される。これまで PTSD は過度なストレス暴露に伴う不安障害と捉えられてきた。しかしながら、最近の病態の捉え方は、危機的なストレス体験についての記憶に関する機能障害へと考え方が変化してきた。こうした考え方の変革期には新たな治療薬を見出す知見が必要となる。

未開拓の領域に、新たな自己の考えを注ぎ込むことは、ヒトの知的好奇心を向上させる良い機会になると想像する。一人でも多くの薬剤師が、日々の興味や好奇心からあらゆる研究にチャレンジしてくれることを願う。

参考文献

- 1) Liberzon L. et al.: J Neuroendocrinol., 11: 11-17.1999.
- 2) Liberzon L. et al.: Psychoneuroendocrinology. 22: 443-453.1997.
- 3) Kohba K. et al.: Abstrt. Soc. Neurosci.127: 751. 2002.
- 4) International Psychopharmacology Algorithm (IPAP) Project: The post-traumatic stress disorder (PTSD) algorithm. International Psychopharmacology Algorithm Project, 2006. (金吉晴, 原恵利子 翻訳: IPAP PTSD 薬物療法アルゴリズム日本語版. メディカルフロントインターナショナル, 東京, 2007.)
- 5) National Institute for Clinical Excellence: Post-traumatic stress disorder: the management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. Royal College of Psychiatrists, London, 2005.
- 6) Foa EB, Keane T, Friedman MJ, Cohen JA: Effective treatments for PTSD, 2nd edition. Guilford Press, New York, 2008. (飛鳥井望監訳: PTSD 治療ガイドライン第2版. 金剛出版, 東京, 2013) .