

## 不安状態患者のクラスター分析と $\beta$ -遮断薬の抗不安効果

笹野 友寿, 有馬 純子, 勝田 吉彰, 新門 弘人, 木村 昌幹, 櫛田 寿量,  
野木 渡, 渡辺 昌祐

不安状態にある患者のクラスター分析を行い  $\beta$ -受容体遮断薬 Carteolol の効果を検討し以下の結果を得た。

1. クラスター分析の結果, 身体症状 (筋肉系), 心血管系症状, 呼吸器症状, 胃腸症状が特徴的な『身体症状型』と, 恐怖, 不眠, 知的能力 (認知) の変化, 抑うつ気分, 身体症状 (感覚系) が特徴的な『抑うつ症状型』と, 不安気分, 心血管症状, 呼吸器症状が特徴的な『胸部症状型』の3群に分類できた。

2. Carteolol の抗不安作用は『身体症状型』の 60.0%, 『抑うつ症状型』の 80.0%, 『胸部症状型』の 42.9% に認められた。

3.  $\beta$ -受容体遮断薬 Carteolol はうつ状態に伴う不安状態に対して使用する価値のある薬剤であると推察した。 (昭和62年7月10日採用)

### Cluster Analysis of the Anxious State and the Effect of $\beta$ -Blocker

Tomohisa Sasano, Junko Arima, Yoshiaki Katsuta, Hiroto Shinkado,  
Masamiki Kimura, Toshikazu Kushida, Wataru Nogi and Shosuke Watanabe

We attempted to classify patients in the anxious state through cluster analysis and to examine the antianxious effect of Carteolol, a  $\beta$ -blocking agent.

The results obtained were as follows:

1) Patients were divided into three groups called the somatic symptom type, the depressive symptom type and the chest symptom type. The somatic symptom type was identified by general somatic (muscular) symptoms, cardiovascular symptoms, respiratory symptoms and gastrointestinal symptoms. The depressive symptom type was identified by fears, insomnia, intellectual (cognitive) symptoms, depressed mood and general somatic (sensory) symptoms. The chest symptom type was identified by an anxious mood, cardiovascular symptoms and respiratory symptoms.

2) The antianxious effect of Carteolol was 60.0% in the somatic symptom type, 80.0% in the depressive symptom type and 42.9% in the chest symptom type.

3) The results suggested that Carteolol, a  $\beta$ -adrenergic blocking agent, was

useful for patients in the anxious state with a depressive state as an antianxious drug. (Accepted on July 10, 1987) *Kawasaki Igakkaishi* 14(1):26-30, 1988

**Key Words** ① Anxious state ② Cluster analysis ③ β-blocker ④ Carteolol

## はじめに

不安とは漠然とした未分化で対象のない恐れである。不安の精神症状としては何か恐ろしいことが起こる感じ、心配、落ち着きのなさ、リラックスできない感じ、集中困難などがあるが、不安は必ず自律神経症状を伴っており動悸、胸部絞扼感、発汗、瞳孔散大などの身体的表出がみられる。

抗不安薬の歴史は1950年代の Meprobamate に始まったが、1960年代以降は Benzodiazepine 誘導体及びその類似物が全盛となった。そして、現在では脳内に Benzodiazepine 系薬剤に対して特異的に結合する受容体が存在することが実証されており、分子レベルの研究においても Benzodiazepine 受容体は GABA 受容体・Benzodiazepine 受容体・Cl<sup>-</sup>チャンネルの複合体であることまで解明されている。<sup>1)</sup>

しかし、最近 Benzodiazepine 誘導体及びその類似物以外の構造をもち選択的 Serotonin-2 受容体遮断作用をもつ Ritanserin<sup>2)</sup> や、血液脳関門を通過しないといわれているβ-受容体遮断薬 Carteolol<sup>3)</sup> が抗不安作用をもつ可能性があると報告されており、抗不安薬の作用点必ずしも同一の部位を介しているものではないことが想定される。したがって、これらの薬剤の臨床効果を詳しく検討することが不安の病態メカニズムを解明するために必要であると思われる。

本論文においてはまず不安状態患者を統計学的にクラスター分析を用いて分類することを試み、次にクラスター別にみたβ-遮断薬 Carteolol の効果を調べ若干の考察を加えた。

## 対 象

対象は川崎医科大学附属病院心療科に入院または外来通院中の不安症状を有する患者17人(男9人、女8人)である。年齢は19歳から

72歳(平均42.8±16.5歳)であった。

ICD-9による診断は不安神経症9人、躁うつ病抑うつ型4人、心気神経症2人、強迫神経症2人であった。

## 方 法

Carteolol (Mikera<sup>®</sup>) 5 mg錠を1日2～3回食後服用(10～15 mg/day)を処方した。従来からなんらかの治療を受けてきているものについてはその治療を続けたが Carteolol 投与中に他の向精神薬を追加投与することは禁止した。

Carteolol 投与前と投与後毎週主治医が Hamilton Anxiety Scale (HAS)<sup>4)</sup>を採点し6週間で HAS が50%以上改善した場合有効とみなした。

患者の分類は Carteolol 投与前の HAS 14項目—不安気分、緊張、恐怖、不眠、知的能力(認知)の変化、抑うつ気分、身体症状(筋肉系)、身体症状(感覚系)、心血管症状、呼吸器症状、胃腸症状、生殖器尿路系症状、自律神経症状、面接時の行動—の得点(各0～4点)をもとにクラスター分析(最長距離法)を行って分類した。

なお、クラスター Cf とクラスター Cg が融合して新しいクラスター Ch ができたとすると Ch と残りのクラスター Cl との距離 D<sub>hl</sub> は最長距離法によると以下の式で表される。

$$D_{hl} \equiv \alpha_f D_{fl} + \alpha_g D_{gl} + \beta D_{fg} + \gamma |D_{fl} - D_{gl}|$$

$$(\alpha_f = \frac{1}{2}, \alpha_g = \frac{1}{2}, \beta = 0, \gamma = \frac{1}{2})$$

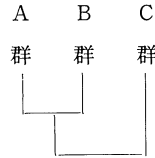
## 結 果

### ① 診断別の Carteolol の有効率

不安状態患者17例に対する Carteolol の効果は17例中10例(58.8%)が有効であった。診

**Table 1.** An antianxious effect of Carteolol

不安神経症	3/9(33.3%)		p<0.05
躁うつ病抑うつ型	4/4(100%)	7/8(87.5%)	
心気神経症	2/2(100%)		
強迫神経症	1/2(50.0%)		



**Fig. 1.** A dendrogram of three clusters

**Table 2.** A comparison between effective cases and ineffective cases

		有効例 (n=10)	無効例 (n=7)	t検定
H A S 項 目	不安気分	1.7±0.7	2.0±0.8	n. s.
	緊張	1.6±0.8	1.3±0.8	n. s.
	恐怖	0.5±1.0	0.7±0.8	n. s.
	不眠	0.5±0.8	0.7±0.5	n. s.
	知的能力(認知)の変化	0.8±1.2	0.4±0.5	n. s.
	抑うつ気分	1.0±0.7	0.9±0.7	n. s.
	身体症状(筋肉系)	1.3±1.1	1.0±0.8	n. s.
	身体症状(感覚系)	0.8±0.9	0.9±1.2	n. s.
	心血管症状	1.7±1.1	2.3±1.3	n. s.
	呼吸器症状	1.4±1.1	2.1±1.1	n. s.
	胃腸症状	0.7±0.9	0.6±0.8	n. s.
	生殖器尿路系症状	0.4±1.0	0.1±0.4	n. s.
	自律神経症状	1.5±1.1	0.9±1.1	n. s.
	面接時の行動	1.4±0.8	0.9±0.7	n. s.
HAS 合計		15.3±7.2	14.7±5.8	n. s.
Carteolol 投与量 (mg/day)		13.00±2.58	10.71±1.89	p<0.1

**Table 3.** A comparison among three clusters

		A 群 (身体症状型)	B 群 (抑うつ症状型)	C 群 (胸部症状型)
平均年齢		42.20±11.82	47.80±19.65	39.57±18.39
性別		男2人, 女3人	男2人, 女3人	男5人, 女2人
HAS 平均得点		18.00±3.54	20.40±6.47	9.14±1.95
平均投与量 (mg/day)		13.00±2.74	13.00±2.74	10.71±1.89
Carteolol 有効例		3/5 (60.0%)	4/5 (80.0%)	3/7 (42.9%)
診 断	不安神経症	2人	1人	6人**
	躁うつ病抑うつ型	1人	3人*	0人
	心気神経症	1人	0人	1人
	強迫神経症	1人	1人	0人

\*: p<0.1    \*\*: p<0.05

断別の有効率は不安神経症が9例中3例(33.3%), 躁うつ病抑うつ型が4例中4例(100%), 心気神経症が2例中2例(100%), 強迫神経症が2例中1例(50.0%)であった。Fisherの直接確率計算によると、不安神経症患者に対する有効率はその他の患者に比較して有意に(p<0.05)低かった(**Table 1**)。

② 有効例と無効例の比較

Carteololによる治療開始前のHAS得点は、Studentのt検定の結果全項目において有効例と無効例の間に有意差はなかったが、Carteolol投与量は有効例が13.00±2.58 mg/day、無効例が10.71±1.89 mg/dayで両者の間にわずかな有意差(p<0.1)が認められた(**Table 2**)。

③ クラスタ分析

Carteolol投与前のHAS項目得点をもとにしてクラスタ分析(最長距離法)を行った結果、不安状態の患者を3群に分けることができた。仮にそれぞれをA群、B群、C群と名づけるとそれらの関係を示す dendrogramは **Figure 1** に示すごとくであった。クラスタ間距離はA群とB群の間は5.91608、AB群とC群の間は6.48074であった。人数はA群が5人、B群が5人、C群が

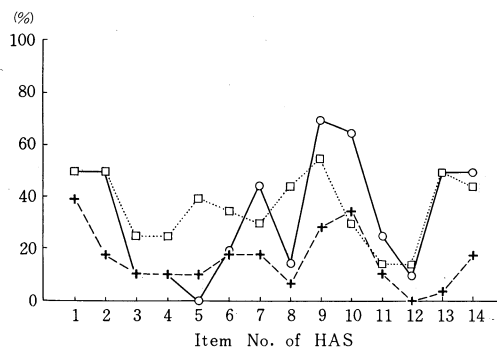


Fig. 2. A profiles of three clusters

1: Anxious mood, 2: Tension, 3: Fears, 4: Insomnia, 5: Intellectual (cognitive), 6: Depressed mood, 7: General somatic symptoms (muscular), 8: General somatic symptoms (sensory), 9: Cardiovascular symptoms, 10: Respiratory symptoms, 11: Gastrointestinal symptoms, 12: Genito-urinary symptoms, 13: Autonomic symptoms, 14: Behaviour at interview.

- ——— A (Somatic symptom type)
- - - - - - B (Depressive symptom type)
- + ······ C (Chest symptom type)

7人であった。各群の平均年齢、性別、Carteolol 投与前 HAS 合計点、Carteolol 平均投与量、有効率を Table 3 に示した。

各群の HAS 項目得点を比較してみると (Fig. 2), まず A 群は身体症状 (筋肉系), 心血管系症状, 呼吸器症状及び胃腸症状の得点が相対的に高かった。これらは全般的な身体症状であるため『身体症状型』と名づけた。B 群は恐怖, 不眠, 知的能力 (認知) の変化, 抑うつ気分, 身体症状 (感覚系) の得点が相対的に高かった。これらは抑うつ気分に代表される精神症状であるため『抑うつ症状型』と名づけた。C 群は相対的に高い項目はなかったが, 絶対的に高い項目は不安気分, 心血管症状, 呼吸器症状であった。これらは胸部に局限した症状であるため『胸部症状型』と名づけた。

④ クラスター別の Carteolol の有効率

A 群は 5 例中 3 例 (60.0%), B 群は 5 例中 4 例 (80.0%), C 群は 7 例中 3 例 (42.9%) が有効であった。Fisher の直接確率計算によると各群の間に有意差はなかった (Table 3)。

⑤ クラスター別の診断分類

ICD-9 によると A 群は不安神経症 2 人, 躁うつ病抑うつ型 1 人, 心気神経症 1 人, 強迫神経症 1 人, B 群は不安神経症 1 人, 躁うつ病抑うつ型 3 人, 強迫神経症 1 人, C 群は不安神経症 6 人, 心気神経症 1 人であった。Fisher の直接確率計算によると躁うつ病抑うつ型は B 群に集まる傾向があり ( $p < 0.1$ ), 不安神経症は C 群に有意に ( $p < 0.05$ ) 集まっていた (Table 3)。

考 察

結果の 3 群を検討してみると, A 群 (身体症状型) の特徴は身体症状 (筋肉系), 心血管系症状, 呼吸器症状, 胃腸症状などであり, 不安を広く身体化した群であると推察される。B 群 (抑うつ症状型) の特徴は恐怖, 不眠, 知的能力 (認知) の変化, 抑うつ気分などであり, しかもこの群には躁うつ病抑うつ型の患者が集積する傾向がある。したがってこれはうつ状態に伴う不安状態を表した群であると推察される。C 群 (胸部症状型) の特徴は不安気分, 心血管症状, 呼吸器症状などであり, しかも不安神経症の患者がこの群には有意に集積している。したがってこれは不安神経症の不安状態を表した群であると推察される。

クラスター間の Carteolol の有効率には有意差はなかったものの B 群 (抑うつ症状型) に最も効果的であった。Carteolol はβ-受容体遮断効果として Propranolol の 20~30 倍強力であるといわれ,<sup>5)</sup> また血液脳関門を通過しないといわれている。それにもかかわらず B 群 (抑うつ症状型) で 80% の効果が認められており Carteolol の抗不安効果は中枢よりはむしろ末梢を介するものであると推察される。それは不安に関する条件づけられた反応や心身交互作用を断ち切ることで効果を発揮しているのかもしれない。しかし, 末梢性βアゴニストの Salbutamol によって嗜癖や精神病が増悪したり誘発されたという報告<sup>6)~9)</sup> もあることなどから, 末梢性のβ-受容体を介するなんらかの不安抑制 (誘発) のメカニズムが存在する可能性

が示唆される。また、最近の精神薬理学的研究では、うつ病者の $\beta$ -受容体の感受性は亢進していると推察されている<sup>10)</sup>が、そういった観点からみると Carteolol は $\beta$ -受容体を直接遮断することで抗うつ効果を発揮し、その結果として抗不安作用も発揮しているとも考えられる。いずれにせよ B 群（抑うつ症状型）すなわちうつ状態に伴う不安状態患者に対しては Carteolol は抗不安薬として使用する価値のある薬剤であると思われる。

ところで C 群（胸部症状型）に対しては最も

有効率が低かった。前述からもわかるようにこの群の不安はしばしば死の恐怖というような状況にそぐわない病的不安いわゆる神経症的不安であると考えられる。したがってこの群に対しては末梢のみに作用する Carteolol は本質的な治療薬にはなり得ないものと思われる。

なお、本研究においては有効例に比較して無効例では Carteolol 投与量が少ない傾向 ( $p < 0.1$ ) があったので今後は投与量あるいは血中濃度と治療効果の関係についても検討していく必要があると思われる。

## 文 献

- 1) 栗山欣也, 田口淳一, 大熊誠太郎: GABA レセプター. 神経精神薬理 5: 887—896, 1983
- 2) Janssec, P. A. J.: The psychopharmacological profiles and the therapeutic properties in psychiatric practice of a new series of potent and 5-HT<sub>2</sub>-receptor blockers. VIIth World Congress of Psychiatry (abst.): 20—26, 1983
- 3) 野添新一, 川野道男, 金久卓也: 心臓神経症に対する $\beta$ -遮断剤 Carteolol の効果. 臨と研 54: 916—921, 1977
- 4) Hamilton, M.: The assessment of anxiety states by rating. Br. J. Psychol. 32: 50—55, 1959
- 5) Yabuuchi, Y. and Kinoshita, D.: Cardiovascular studies of 5-(3-tert-butylamino-2-hydroxy) propoxy-3, 4-dihydrocarbostyryl hydrochloride (OPC-1085) a new potent  $\beta$ -adrenergic blocking agent. Jpn. J. Pharmacol. 24: 853—861, 1974
- 6) Edwards, G. J. and Holgate, S. T.: Dependensy upon salbutamol inhalation. Br. J. Psychiatry 134: 624, 1979
- 7) Gaultier, M., Gervais, P., Lagier, G. and Danan, L.: Pharmacodependence psychique au salbutamol en aerosol ches asthmatiques. Therapie 31: 465, 1976
- 8) Glucman, L.: Ventolin psychosis. NZ Med. J. 80: 411, 1974
- 9) Feline, A. and Jouvent, R.: Manifestations psychosensorielles observeers ches des psychotiques soumises a des medications beta-mimefiques. L'Encephale 3: 149, 1977
- 10) Sulser, F., Vetulani, J. and Mobley, P. L.: Mode of action of antidepressant drugs. Biochem. Pharmacol. 27: 257—261, 1978