

## ラット脳内 $D_2$ , 5-HT<sub>2</sub> 受容体に及ぼすベラパミル慢性投与の影響 — リチウムとの比較 —

馬場 信二

近年ベラパミルの臨床的な抗躁効果が注目されている。その作用機序を知るためベラパミルのラット脳内モノアミンレセプター ( $Dopamine_2$ , 5-HT<sub>2</sub>) に及ぼす慢性投与の影響を、ラジオレセプターアッセイを用いて観察した。そしてリチウムや両者の併用による影響と比較検討した。ベラパミルの3週間の経口投与によって5-HT<sub>2</sub>受容体の最大結合数が増加していた。リチウムや両者の併用は  $Dopamine_2$ , 5-HT<sub>2</sub> 受容体のどちらにも影響しなかった。また併用によってリチウムの血中濃度が上昇していた。ベラパミルとリチウムは生理学的な共通点があり、臨床的な抗躁効果の性質も似ているが、受容体に与える効果は異なっていた。ベラパミルの抗躁効果はリチウムとは別の機序で5-HT<sub>2</sub>受容体に関連していると推測された。また両者の併用はリチウムの血中濃度に十分注意する必要があると思われた。

(昭和63年1月6日採用)

## The Effects of Chronic Verapamil Administration on $Dopamine_2$ and 5-HT<sub>2</sub> Binding Sites in Rat Brain — Comparison of Verapamil and Lithium —

Shinji Baba

Recently there have been many clinical reports on the efficacy of verapamil in the treatment of mania. However, the mechanisms of the antimanic effect of verapamil are unclear. In this report, the possibility that the antimanic effect of verapamil is mediated through its effect on brain monoamine receptors was investigated.

Rat brain 5-HT<sub>2</sub> and  $Dopamine_2$  binding sites were assessed following chronic (3 weeks) administration of verapamil, lithium, and a combination of these two drugs. A significant increase in 5-HT<sub>2</sub> binding sites in the frontal cortex was observed after verapamil treatment, but lithium and combined treatment had no effect on the densities of either binding sites. The serum lithium concentration was increased by combination treatment.

These data suggest that the antimanic effect of verapamil may be involved in the up-regulation of 5-HT<sub>2</sub> binding sites. However, the mechanisms of the antimanic effect of verapamil may be different from those of lithium. When both

drugs are used in combination, a careful follow up of the serum lithium concentration should be carried out. (Accepted on January 6, 1988 *Kawasaki Igakkaishi* 14(2): 207-215, 1988)

**Key Words** ① Verapamil ② Lithium ③ Antimanic effect ④ Dopamine<sub>2</sub> receptor ⑤ 5-HT<sub>2</sub> receptor

## はじめに

躁うつ病の原因はいまだ解明されていないが、いわゆるアミン仮説から発展したモノアミンをはじめとする神経伝達物質とその受容体に関する生化学的研究の進歩によって、躁うつ病治療薬の作用機序は次第に明らかにされつつある。そして診断基準や病態生化学に基づく治療の原則も確立されつつある。しかしそのような研究の多くはうつ病に関するもので、躁病に関するものは少ないようである。その理由は躁病、躁状態の頻度の低さや、その特異な精神症状のため実験計画に参加するという患者の意志が不安定で、協力を得にくいこと等であろうと推察される。躁病では精神療法的接近よりも薬物療法が主体になるが、特異的抗躁薬はまだ数少なく副作用の問題も残されている。

近年カルシウム (Ca) 拮抗薬である verapamil (以下 VPM) に抗躁作用があるという臨床報告が Dubovsky, S. L. ら,<sup>1)</sup> Giannini, A. J. ら<sup>2)</sup> 等によって相次いでなされた。その作用機序は不明であるが、他の躁うつ病治療薬と同様に脳内モノアミン受容体に及ぼす効果と関連していると推察可能である。しかし Ca 拮抗薬の脳内モノアミン受容体に及ぼす影響に関する報告は少ない。そこで本実験では Ca 拮抗薬の抗躁作用のメカニズムを知るため、VPM をラットに慢性投与して、脳内セロトニン-2 受容体 (以下 5-HT<sub>2</sub> 受容体)、ドパミン-2 受容体 (以下 D<sub>2</sub> 受容体) に及ぼす影響を radio-labeled receptor assay を用いて観察した。そして代表的抗躁薬である lithium (以下 Li) による影響と比較検討し、Ca 拮抗薬の抗躁効果の作用機序をレセプター動態の面から考察した。

## 実験方法

Wistar 系雄性ラット(実験開始時 8 週齢, 体重 190 g 前後)を使用し対照群 (12 匹), Li 投与群 (13 匹), VPM 投与群 (14 匹) の 3 群に分けて水と飼料を自由摂取させ、薬物の投与以外は同一条件で飼育した。VPM として verapamil HCl を 100 mg/l, Li として Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を 1000 mg/l の濃度で飲用水中に溶解して経口投与した。3 週間後に断頭して線条体と大脳皮質を分割し、直ちに液体窒素で凍結し -70°C で保存した。VPM の体重当たりの投与量は平均で約 11 mg/kg/day であった。次に、両者の併用による影響を観察するため、粉末飼料中に Li を 0.2% と VPM を第 2 週目までは 0.01%、以後は 0.02% の濃度で混ぜて投与した。受容体標品の作製は小川<sup>3)</sup> の方法を参考にして粗膜分画を調製した (Fig. 1)。すなわち 5-HT<sub>2</sub> 受

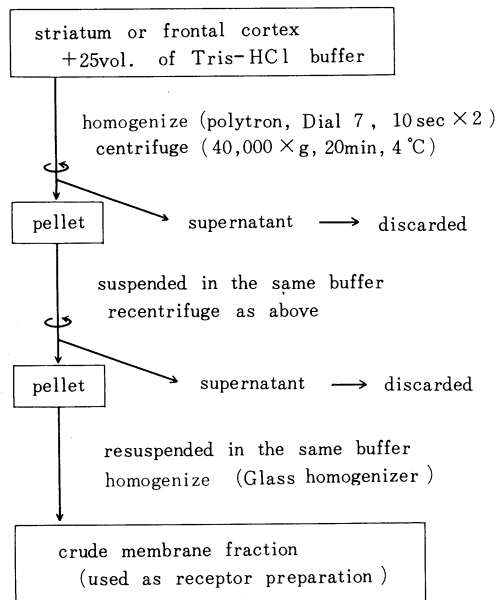


Fig. 1. Receptor preparation

容体では組織(大脳皮質)を25倍容量の50 mM Tris-HCl (pH 7.4) 緩衝液に入れポリトロンホモジナイザー(dial set 7, 10秒間を2回)でホモジナイズし, 4°Cで20分間40,000×gで遠沈し, その沈渣に同緩衝液を加えて懸濁する操作を2回繰り返しガラスホモジナイザーで均一化(5 strokes)したものをレセプター標品とした。D<sub>2</sub>受容体では線条体を用い緩衝液に120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>を添加したものを使用した。

**使用薬物** <sup>3</sup>H-ketanserin は New England Nuclear より, <sup>3</sup>H-spiperone は Amersham より入手した。methysergide は Sandoz 薬品より, (-)sulpiride は 藤沢薬品より, mianserin HCl はオルガノン薬品より, verapamil HCl はエーザイ薬品より提供を受けた。その他は市販の一級試薬である。

**binding assay** 受容体結合実験は Cambridge Technology, Inc. の PHD cell harvester を用いて Harris ら<sup>4)</sup>の方法に従った(Fig. 2)。D<sub>2</sub>受容体は朝倉ら<sup>5)</sup>の方法を参考にした。すなわち <sup>3</sup>H-spiperone (15 or 25 Ci/mmol, 最終濃度 0.02~0.3 nM), 最終濃度 0.1 μM の mianserin (<sup>3</sup>H-spiperone の 5-HT<sub>2</sub> 受容体への結合を防ぐため), 最終濃度 10 μM の (-)sulpiride または buffer, receptor 標品 (0.1 mg protein/tube) を試験管に入れ, 最終容量を 1.0 ml とした。5-HT<sub>2</sub> 受容体は

Leysen ら<sup>6)</sup>の方法を参考にした。すなわち, <sup>3</sup>H-ketanserin (60 or 61.8 Ci/mmol, 最終濃度 0.2~2.0 nM), 最終濃度 1 μM の methysergide または buffer, receptor 標品 (0.12~0.16 mg protein/tube) を入れ, 最終容量を 1.0 ml とした。5-HT<sub>2</sub>, D<sub>2</sub> どちらも 37°C で 15 分間 incubation して反応させた後, Whatman GF/B filter 上に吸引濾過し, 4 ml の cold buffer で洗浄した。filter を室温で乾燥させ 4 ml の scintillation cocktail (PCS, Amersham 社) を加えて 8 時間以上冷暗所に置いて安定させた後, 液体シンチレーションカウンターで β 線を測定した。最終濃度 10 μM の (-)sulpiride, 及び最終濃度 1 μM の methysergide の存在下で同様に incubation したものをそれぞれ <sup>3</sup>H-spiperone と <sup>3</sup>H-ketanserin の非特異的結合とし, 全結合と非特異的結合の差を特異的結合とした。各サンプルの測定は triplicate または quadruplicate で行い, 結果はすべて平均値で示した。得られた数値は Scatchard 解析により処理し, 解離定数 (kd) と最大結合数 (Bmax) を算出した。有意差検定には Student's t-test を使用した。蛋白質量は Bicinchoninic acid 法<sup>7)</sup>を用いた。

## 実験結果

断頭時のラットの体重と Li の血中濃度を Table 1 に示す。併用によって Li の血中濃度

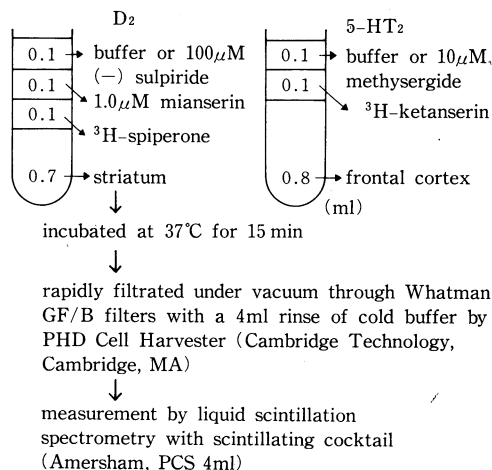


Fig. 2. Binding methods

Table 1. Body weight and plasma lithium concentrations after 3 weeks treatment with Li and VPM

	Body weight (g)	Li (mEq/l)
(A)		
Control	235.2 ± 20.5	—
Lithium	218.2 ± 17.9*	0.56 ± 0.18
Verapamil	245.9 ± 23.2	—
(B)		
Control	213.0 ± 11.3	—
Li + VPM	199.5 ± 8.1*	1.05 ± 0.14**

Each value represents the mean ± S.D. of 12-14 animals. Data (A) and (B) were obtained from the different series of experiments. \*: p < 0.01, vs Control  
\*\*: p < 0.01, vs Lithium

**Table 2.** Effects of Li and VPM upon D<sub>2</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptor binding

D <sub>2</sub>	Kd (nM)	Bmax (fmol/mg protein)
(A)		
Control	0.061 ± 0.028	189.7 ± 52.1
Lithium	0.057 ± 0.010	161.0 ± 23.6
Verapamil	0.058 ± 0.017	193.3 ± 63.3
(B)		
Control	0.043 ± 0.008	140.7 ± 37.6
Li + VPM	0.051 ± 0.009	138.5 ± 41.2
5-HT <sub>2</sub>	Kd	Bmax
(A)		
Control	0.534 ± 0.119	247.8 ± 34.6
Lithium	0.606 ± 0.222	236.7 ± 32.2
Verapamil	0.625 ± 0.223	275.0 ± 52.1*
(B)		
Control	0.516 ± 0.077	237.4 ± 43.0
Li + VPM	0.487 ± 0.099	224.7 ± 33.9

\*: p &lt; 0.01, vs Control

は上昇していた。受容体結合実験の結果を **Table 2** に示す。VPM の慢性投与群は対照に比較して 5-HT<sub>2</sub> 受容体の Bmax が増加していた。Li は 5-HT<sub>2</sub> 受容体, D<sub>2</sub> 受容体 どちらの Bmax, Kd にも影響しなかった。

## 考 察

躁うつ病の治療と予防には Li が広く認められているが、それ以外にも様々な躁病の治療方法が研究されている。<sup>8)</sup> 最近 Ca 拮抗薬の精神神経科領域の疾患に対する適応が注目されている。元来この薬物の一般的適応は不整脈、狭心症、高血圧であり、喘息、早期産、レイノー病にも使われる。<sup>9)</sup> 精神神経科領域では、躁病、うつ病、精神分裂病、panic disorder, Tourette's disorder, tardive dyskinesia に対する報告がある (以上 Pollack, et al.<sup>10)</sup> より引用)。偏頭痛やクモ膜下出血,<sup>9)</sup> などに対する有効性も報告されている。しかし近年最も報告が多いのは躁病に対してである。躁病に対する Ca 拮抗薬の適応は次の二つの観察が根拠となっている。第一に抗躁作用を持つ Li や propranolol,<sup>1), 11)</sup>

抗精神病薬,<sup>1), 9), 11)</sup> carbamazepine (CBZ)<sup>1), 11)</sup> が、細胞内への Ca の流入を阻害し、流出を促進し、Ca 活性化蛋白である calmodulin に結合することで細胞内での Ca の作用に干渉するということである。第二に calcium antagonists として知られる VPM<sup>1), 2)</sup> や, diltiazem,<sup>12)</sup> おそらく nifedipine<sup>13)</sup> にも抗躁効果が認められることである。VPM の臨床的な抗躁効果の報告は多く,<sup>1), 2), 10)</sup> VPM は Li と同様な time-course を取ったといい,<sup>14)</sup> また diltiazem の効果も主観的鎮静がなく抗精神病薬より Li に似ていたという。<sup>12)</sup> 一方否定的な報告もあり、Bartonら<sup>15)</sup> は Li や CBZ に抵抗性の躁病に VPM が無効だったと述べた。またマウスの 3 種類の躁病モデルに 3 種類の Ca 拮抗薬を投与したが非特異的な鎮静作用しか得られなかったという報告もある。<sup>16)</sup>

Li や VPM の抗躁効果の作用機序はまだ不明であるが、両者の抗躁効果の生化学的側面と細胞内 Ca 動態の関連については次のような考察がなされている。

まず Dubovskyら<sup>14)</sup> は躁病は細胞内 Ca の増加と、またある種のうつ病はその減少と関連しているだろうと考え Li と Ca 拮抗薬の類似性を挙げ、感情病における細胞内 Ca の役割を重要視した。事実 Li と VPM にはよく似た生理学的性質があり、彼の報告によるとどちらも sinus node の spontaneous depolarization の頻度、atrioventricular node を通る伝導、ADH の合成と放出や insulin の分泌を減少させ、甲状腺機能に干渉し、α-adrenergic 受容体をブロックし、カテコラミン放出を阻害するという。<sup>14)</sup> 更に Li<sup>17)</sup> も VPM<sup>18)</sup> も haloperidol の慢性投与によって生じる apomorphine に対する行動学的過感受性を抑制するという。

Meltzer<sup>19)</sup> は adenylate cyclase, tryptophan hydroxylase, inositol-1-phosphatase (I-1-Pase), calcium ATPase, 等の Ca 依存性プロセスが Li によって変化させられることから Li の net effect が抗躁になるか、抗うつになるかは Ca によって調節されるどの酵素が異常になるかによって決まるのだろうと考えた。その 1 例とし

て一次的に細胞内 Ca が不足して I-1-Pase が過剰活動しているために躁状態にある場合では、慢性 Li 投与はその酵素異常を修正して抗躁効果を発揮する（他の酵素に与える Li の抗躁及び、抗うつ方向の影響は正常範囲内の小さな変化なので net effect は抗躁となる）のだからという仮説を立て、Ca 依存性機能の増加がうつ病と、減少が躁病と関連しているのだからと考えた。一方  $\beta$ -blocker や VPM は、calmodulin 依存性 calcium-ATPase による Ca ポンプを阻害して細胞内 Ca を増加させると述べた。これは Dubovsky ら<sup>14)</sup> の仮説とは逆になる。

Dose ら<sup>11)</sup> は躁病が GABA 伝達の不足に起因している可能性と、GABA が Ca 拮抗作用を示す事実を挙げて抗躁薬の common mode of action は Ca 依存性プロセスの調節にあるのかもしれないと述べた。確かに抗躁作用のある CBZ, valproic acid, clonazepam (CNZP), progabide, そして慢性 Li 投与,<sup>20)</sup>  $\beta$ -blocker (propranolol)<sup>21)</sup> は GABA 伝達を賦活する。もし GABA 伝達の強化が Ca 拮抗作用によって抗躁効果を発揮するのなら Benzodiazepine 系の lorazepam の抗躁効果も<sup>22)</sup> 同様な機序かもしれない。

Sandyk ら<sup>23)</sup> は VPM がその Ca 拮抗作用で serotonin activity を遮断するか、opiate activity に干渉することによって二次的に endorphinergic activity を阻害して抗躁作用を示すのだからと考えた。

Goldstein<sup>13)</sup> は presynaptic neuron からの神経伝達物質の放出は、活動電位の間に細胞内に流入する Ca の量に直接的に依存しているので、もし Ca の流入が減少すれば神経伝達物質の放出も減少するのだからと考えた。

更に VPM の抗躁作用にはドパミン遮断作用が関連しているとするもの、<sup>24)</sup> 否定するもの<sup>10)</sup> などまだまだ見解が一致していない。

Li の慢性投与によって striatum のドパミン受容体の最大結合数 (Bmax) が減少したという報告があるが、<sup>25), 26)</sup> 不変という報告も多い。<sup>17), 27)~30)</sup> しかし、減少したとする報告はい

ずれも <sup>3</sup>H-spiperone を (+)-butaclamol で置換しているため、D<sub>2</sub> 受容体以外に 5-HT<sub>2</sub> 受容体や他の受容体を含むことになり特異性に欠ける。<sup>5), 30)</sup> <sup>3</sup>H-domperidone を用いてより選択的に D<sub>2</sub> 受容体を標識できる実験や、<sup>30)</sup> <sup>3</sup>H-spiperone を使用するが 5-HT<sub>2</sub> 受容体の影響を除外できる実験方法<sup>27), 29)</sup> では、D<sub>2</sub> 受容体結合は Li 慢性投与の影響を受けていない。これは今回の実験結果とも一致する。したがって <sup>3</sup>H-spiperone を (+)-butaclamol で置換する受容体結合実験系において、Li の慢性投与で減少した受容体数は D<sub>2</sub> 受容体でなく 5-HT<sub>2</sub> 受容体の影響を受けていたと Wajda らは考えている。<sup>30)</sup> しかしこのように両者を含む実験系においても <sup>3</sup>H-spiperone の結合は影響されなかったとする報告もあり、<sup>17), 28)</sup> Li の慢性投与はどちらにも影響を与えなかったとも考えられる。ただし Wajda ら<sup>30)</sup> によるとそのような報告は <sup>3</sup>H-spiperone の high-affinity/low-capacity binding sites (すなわち D<sub>2</sub> 受容体) しか検索していないので彼らの考えと矛盾しないという。

Li の慢性投与による cortex の 5-HT<sub>2</sub> 受容体の変化についても Bmax は不変とする報告<sup>31)~33)</sup> と減少したという報告<sup>29), 30), 34)</sup> の両方があり、今回の実験では Bmax は不変であった。これら D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2</sub> 両受容体結合実験の結果の不一致は、使用した <sup>3</sup>H-ligand, diplacer, Li の投与方法や投与期間、血中濃度、等の違いに起因するものであらうと考えられる。事実 Li の血中濃度が 0.48 mEq/l の時には (+)-butaclamol で置換される <sup>3</sup>H-spiroperidol 結合は対照群と同じだが、1.13 mEq/l だと 40% 以上減少するという。<sup>25)</sup> また Li 含有飼料で飼育したラットは体重が対照群に比べて少し軽いことも関連しているかもしれない。<sup>28), 31), 35)</sup> しかし Li による体重の影響について記載のある報告は少なく、そのような影響を除外するため摂食量を調節した<sup>28)</sup> という報告は更に少ない。本実験でも Li 投与群は 7.2%, 併用投与群では 6.3% それぞれ対照群より有意に体重が少なかった。VPM 投与群の体重は対照群と同じだ

ったことから受容体数と体重が相関していたとは考えられないが、Liによる多飲多尿の影響は今後の検討課題であろう。

VPMの脳内モノアミン受容体に与える効果に関する報告は急性効果に関するものが多く、*in vitro*ではVPMはラット前頭皮質の5-HT<sub>2</sub>受容体への<sup>3</sup>H-spiperone<sup>36)</sup>や<sup>3</sup>H-ketanserinの結合、<sup>37)</sup>ラット線状体のD<sub>2</sub>受容体への<sup>3</sup>H-spiperoneの結合<sup>38)</sup>等を競合的に阻害する。しかしLiの*in vitro*でのそのような阻害作用は弱いという。<sup>29)</sup>抗うつ薬の作用機序を機序を考察する場合に、そのモノアミン再取り込み阻害能と抗うつ効果発現までの時間差が問題になったのと同様、抗躁薬においても慢性投与の影響がその抗躁効果の作用機序として重要だと考えられるが、VPMの脳内モノアミン受容体に対する慢性投与の効果に関する報告はあまり見られない。Tecottら<sup>39)</sup>はnitrendipine 10 mg/kgをラットに10日間腹腔内投与したが、D<sub>2</sub>受容体に対する<sup>3</sup>H-spiperone、Ca-channelに対する<sup>3</sup>H-nitrendipine、ムスカリン性コリン性受容体に対する<sup>3</sup>H-QNB結合などに変化がなかったと報告した。実験当初はLiとVPMの生理学的共通点や、臨床効果やそのtime-courseが似ていることから受容体に与える効果も同様なものを予想したが、今回の実験ではVPMの慢性投与によって5-HT<sub>2</sub>受容体のBmaxが増加した。この結果はLiの慢性投与による効果(減少、<sup>29),30),34)</sup>または不変<sup>31)~33)</sup>)とは異なり、CNZP<sup>40)</sup>やGABA作動薬であるprogabide<sup>41),42)</sup>sodium valproate, diazepam,<sup>41)</sup>baclofen<sup>42)</sup>や電気ショック(ECT)<sup>41)</sup>と同じである。CNZPは急性投与によって5-HTの利用率を減少させ、慢性投与によってプレシナプスからの5-HTの放出を減少させるため、代償性に5-HT<sub>2</sub>受容体が増加するといわれている。<sup>40)</sup>この機序はprogabide, baclofenの慢性投与と同様である。<sup>42)</sup>またCNZPのようなBenzodiazepinesは5-HTニューロン活動を抑制するが、Liは5-HTの合成と放出を促進する。<sup>43)</sup>そのことがLiの慢性投与による5-HT<sub>2</sub>受容体の減少と関連して

いるのかもしれない。<sup>34)</sup>しかし今回の実験ではそのような結果は得られなかった。一方VPMの慢性投与によって視交叉上核と扁桃体で5-HTやdopamineが減少するが、それは細胞内へのCa流入減少によるモノアミンの放出と合成の低下によるのだろうという報告がある。<sup>44)</sup>したがってVPMの慢性投与による5-HT<sub>2</sub>受容体の増加はCNZPやprogabideと同様の機序によるのかもしれない、VPMの抗躁作用はLiとは異なった機序で5-HT<sub>2</sub>受容体に関連している可能性が推察される。しかし躁病では5-HT合成が少なく、CNZPは5-HTの合成とその機能をpotentiateして効果を発揮するという仮説<sup>45)</sup>や、ECTやGABA agonistによる5-HT<sub>2</sub>受容体の増加<sup>41)</sup>とそれらの持つ抗うつ作用<sup>20),41)</sup>との関連についても更に検討が必要であると思われる。

ドパミン系に対してもVPMが精神分裂病に有効という報告<sup>13)</sup>や、VPMの抗ドパミン作用<sup>24),38)</sup>から何らかの影響も考えられたが、今回の実験ではVPMの慢性投与はD<sub>2</sub>受容体に変化を与えなかった。これは前述したTecottら<sup>39)</sup>の報告を一部支持する結果といえよう。

またLiとVPMの併用はD<sub>2</sub>受容体にも5-HT<sub>2</sub>受容体にも影響を与えなかった。これはLiの持つ5-HTの合成や放出促進作用<sup>43)</sup>にVPMの抑制作用<sup>44)</sup>が拮抗したためとも考えられる。Wood<sup>46)</sup>はLiとCa拮抗薬の類似性を挙げて躁病の治療に併用することをすすめているが、その類似性は両者を併用するとsynergismとして、ときに見られるtoxicityに関連しているという報告もある。これは両者の併用によってLiは治療濃度なのにLi中毒症状になったというものである。<sup>47)</sup>今回の実験では両者の併用によってラットにLi中毒様症状はみられなかったが、Liの血中濃度が上昇していた。このことは、Liを服用して情動的に安定していた二人の躁うつ病の患者(60歳と66歳)が心疾患の治療のためVPMを投与されたところ二人ともLiの血中濃度が低下し、そのうち一人は躁転したというWeinrauchらの報告<sup>48)</sup>とは異なっている。彼らはLiの血中濃度の低

下の原因について、(1) VPM による不整脈の改善が心拍出量の増加をもたらした Li 排泄を増加させたか、(2) VPM が Na-K ATPase pump を阻害したため、細胞外 Li が細胞内コンパートメントに流入したため、という二つの可能性を考えている。しかし併用によって Li の中毒症状はみられないのに、VPM の副作用である sinus bradycardia が強く出て心筋梗塞になったという報告<sup>49)</sup>もある。これらの報告から両者の併用によって Li の中枢神経系に対する効果が強く出るか、VPM の循環器系に対する効果が強く出るかは、年齢や身体的要因等によって変わり得るものであることが推測できる。したがって本実験のラットでは VPM の循環器系に対する作用が Li の併用で強化されたために心拍出量が減り、Li の排泄が低下して血中濃度が上昇したのかもしれない。

VPM の副作用は低血圧、徐脈、A-V Block、便秘、吐気であり、高齢者や、循環器系疾患のある場合慎重に投与すべきである<sup>10)</sup>が、両者の併用は Li の血中濃度に十分注意して、Li の

中毒症状の早期発見に努めるとともに、心電図等による循環器系の副作用のチェックが必要であるといえる。

しかしそのようなことに注意して用いるならば今後 VPM は Li や CBZ の副作用に耐えられない躁病患者や、non-responder に対する適応などの可能性も考えられる。またその作用機序の研究は躁うつ病の病因の解明に少なからず寄与するであろう。VPM のほかの精神科領域の疾患に対する適応及び使用上のガイドラインの確立、ほかの向精神薬との相互作用等に関して今後の研究成果が期待される。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った川崎医科大学精神科学教室教授 渡辺昌祐先生に深謝いたします。また終始実験に協力していただいた大上雅子研究補助員及び当教員各位にお礼申し上げます。

本論文の内容の一部は第19回精神神経系薬物治療研究報告会において発表した。また第8回リチウム研究会において発表した。

本研究費は財団法人精神神経系薬物治療研究基金によった。

## 文 献

- 1) Dubovsky, S. L., Franks, R. D., Allen, S. and Murphy, J.: Calcium antagonists in mania; a double-blind study of verapamil. *Psychiatry Res.* 18: 309-320, 1986
- 2) Giannini, A. J., Houser, W. L., Jr., Loisel, R. H., Giannini, M. C. and Price, W. A.: Antimanic effects of verapamil. *Am. J. Psychiatry* 141: 1602-1603, 1984
- 3) 小川紀雄: 脳のレセプター. 大阪, 世界保健通信社. 1986, pp. 15-19
- 4) Harris, D. W. and Barsuhn, C.: Use of a cell harvester for the collection of tissue fragments in receptor binding assays. *J. pharmacol. Methods* 10: 207-214, 1983
- 5) 朝倉幹雄, 今福 淳, 塚本 徹, 長谷川和夫: ドパミン受容体とサブタイプ. *生体の科学* 37: 554-559, 1986
- 6) Leysen, J. E., Niemegeers, C. J. E., van Nueten, J. M. and Laduron, P. M.: 3H-ketanserin (R41468), a selective 3H-ligand for serotonin 2 receptor binding sites. Binding properties, brain distribution, and functional role. *Mol. Pharmacol.* 21: 301-314, 1982
- 7) Smith, P. K., Krohn, R. I., Hermanson, G. T., Mallia, A. K., Gartner, F. H., Provenzano, M. D., Fujimoto, E. K., Goeke, N. M., Olson, B. J. and Klenk, D. C.: Measurement of protein using Bicinchoninic Acid. *Anal. Biochem.* 150: 76-85, 1985
- 8) 渡辺昌祐, 江原 嵩: 躁病の診断と治療. 東京, 新興医学出版. 1986, pp. 134-227
- 9) Snyder, S. H. and Reynolds, I. J.: Calcium antagonist drugs; receptor interactions that clarify therapeutic effects. *N. Engl. J. Med.* 313: 995-1002, 1985
- 10) Pollack, M. H., Rosenbaum, J. F. and Hyman, S. E.: Calcium channel blockers in psychiatry. *Psychosomatics* 28: 356-369, 1987

- 11) Dose, M. and Emrich, H. M.: Calcium antagonistic properties of antimanic compounds. *In* Exp. Brain Res. series 14, Berlin, Heidelberg, Springer Verlag. 1986, pp.300—309
- 12) Caillard, V.: Treatment of mania using a calcium antagonist—preliminary trial. *Neuropsychobiology* 14: 23—26, 1985
- 13) Goldstein, J. A.: Calcium and neurotransmission. *Biol. Psychiatry* 19: 465, 1984
- 14) Dubovsky, S. L. and Franks, R. D.: Intracellular calcium ions in affective disorders; a review and a hypothesis. *Biol. Psychiatry* 18: 781—797, 1983
- 15) Barton, B. M. and Gitlin, M. J.: Verapamil in treatment-resistant mania; an open trial. *J. clin. Psychopharmacol.* 7: 101—103, 1987
- 16) Renwart, N., Frances, H. and Simon, P.: The calcium entry blockers; anti-manic drugs? *Prog. Neuropsychopharmacol. biol. Psychiatry* 10: 717—722, 1986
- 17) Pert, A., Rosenblatt, J. E., Sivit, C., Pert, C. B. and Bunny, W. E., Jr.: Long-term treatment with lithium prevents the development of dopamine receptor supersensitivity. *Science* 201: 171—173, 1978
- 18) Grebb, J. A., Shelton, R. C. and Freed, W. J.: Diltiazem or verapamil prevents haloperidol-induced apomorphine supersensitivity in mice. *J. neural Transm.* 68: 241—255, 1987
- 19) Meltzer, H. M.: Lithium mechanisms in bipolar illness and altered intracellular calcium functions. *Biol. Psychiatry* 21: 492—510, 1986
- 20) 岸本 朗: 抗てんかん薬による躁うつ病の治療. *神経薬理* 9: 257—268, 1987
- 21) Emrich, H. M., Zerksen, D. V., Kissling, W., Cording, C. and Schietsch, H. J.: Action of propranolol in mania; comparison of effects of the d- and the l-stereoisomer. *Pharmacopsychiatry* 12: 295—304, 1979
- 22) Lenox, R. H., Modell, J. G. and Weiner, S.: Acute treatment of manic agitation with lorazepam. *Psychosomatics* 27 (Suppl.): 28—31, 1986
- 23) Sandyk, R. and Gillman, M. A.: How dose verapamil exert an antimanic effect? *Am. J. Psychiatry* 143: 388, 1986
- 24) Nurnberger, J. and Simmons-Alling, S.: Mediation of “calcium antagonist” effects by dopamine receptor blockade. *Am. J. Psychiatry* 144: 966—967, 1987
- 25) Lozovsky, D., Saller, C. F. and Kopin, I. J.: Lithium and the prevention of dopamine receptor supersensitivity in diabetic rats. *Am. J. Psychiatry* 140: 613—614, 1983
- 26) Rosenblatt, J. E., Pert, A., Layton, B. and Bunny, W. E., Jr.: Chronic lithium reduces [<sup>3</sup>H] spiperidol binding in rat striatum. *Eur. J. Pharmacol.* 67: 321—322, 1980
- 27) 小山 司: ドパミン神経系伝達機構に対するリチウムの作用機序に関する研究. *北海道医誌* 62: 402—416, 1987
- 28) Staunton, D. A., Magistretti, P. J., Shoemaker, W. J., Deyo, S. N. and Bloom, F. E.: Effects of chronic lithium treatment on dopamine receptors in the rat corpus striatum. II. No effect on denervation or neuroleptic-induced supersensitivity. *Brain Res.* 232: 401—412, 1982
- 29) 山脇成人, 柳川耕作, 内富庸介, 堀田和泉: そう病の成因と抗そう薬の薬理機序に関する研究. 抗そう薬と中枢モノアミン受容体. 厚生省神経疾患研究委託費 そううつ病の生化学的特性による分類と発生機序に関する研究. 昭和60年度研究成果報告書. 1986, pp. 65—71
- 30) Wajda, I. J., Banay-Schwartz, M., Manigault, I. and Lajtha, A.: Modulation of the serotonin S<sub>2</sub>-receptor in brain after chronic lithium. *Neurochem. Res.* 11: 949—957, 1986
- 31) Closse, A. and Jatou, A. L.: Investigation of the influence lithium upon the down-regulation of serotonin 2 receptors in rat frontal cortex induced by long-term treatment with dibenzepin, an antidepressant without appreciable affinity to serotonin 2 receptors. *Naunyn Schmiede-*



- debergers Arch. Pharmacol. 326 : 291—293, 1984
- 32) Goodwin, G. M., DeSouza, R. J., Wood, A. J. and Green, A. R.: Lithium decrease 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptor and  $\alpha$ 2-adrenoreceptor mediated function in mice. *Psychopharmacology* 90 : 482—487, 1986
  - 33) 山下 格, 小田垣雄二, 小山 司, 松原繁広: セロトニン系神経伝達機構に対するリチウムの作用機序に関する研究. 脳内セロトニン代謝およびセロトニン受容体に及ぼす影響. 厚生省神経疾患研究委託費 そううつ病の生化学的特性による分類と発生機序に関する研究. 昭和61年度研究成果報告書. 1987, pp. 89—95
  - 34) 堀田和泉, 山脇成人: リチウム長期投与後のラット脳セロトニン2レセプターの変化. *神精薬理* 7 : 121—123, 1985
  - 35) Vendsborg, B.: Weight gain and body composition in lithium treated rats. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 46 : 373—381, 1980
  - 36) Taylor, J. E. and Defeudis, F. V.: Inhibition of [3H] spiperone binding to 5-HT<sub>2</sub> receptors of rat cortex by the calcium antagonists verapamil and D600. *Eur. J. Pharmacol.* 106 : 215—216, 1984
  - 37) Adachi, H. and Shouji, T.: Characteristics of the inhibition of ligand binding to serotonin receptors in rat brain membranes by verapamil. *Jpn. J. Pharmacol.* 41 : 431—435, 1986
  - 38) De Vries, D. J. and Beart, P. M.: Competitive inhibition of [3H] spiperone binding to D-2 dopamine receptors in striatal homogenates by organic calcium channel antagonists and polyvalent cations. *Eur. J. Pharmacol.* 106 : 133—139, 1984
  - 39) Tecott, L. H., Kwong, L. L., Uhr, S. and Peroutka, S. J.: Differential modulation of dopamine D<sub>2</sub> receptors by chronic haloperidol, nitrendipine, and pimozide. *Biol. Psychiatry* 21 : 1114—1122, 1986
  - 40) Wanger, H. R., Reches, A., Yablonskaya, E. and Fahn, S.: Clonazepam-induced up-regulation of serotonin 2 binding sites in rat frontal cortex. *Adv. Neurol.* 43 : 645—651, 1986
  - 41) Green, R. A., Johnson, P., Mountford, J. A. and Nimgaonkar, V. L.: Some anticonvulsant drugs alter monoamine-mediated behaviour in mice in ways similar to electroconvulsive shock; implications for antidepressant therapy. *Br. J. Pharmacol.* 84 : 337—346, 1985
  - 42) Gray, J. A., Metz, A., Goodwin, G. M. and Green, A. R.: The effect of the GABA-mimetic drugs, progabide and baclofen, on the biochemistry and function of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline. *Neuropharmacology* 25 : 711—716, 1986
  - 43) 小山 司, 小田垣雄二: 向精神薬の作用機序に関する最近の研究. *臨精神* 16 : 1539—1547, 1987
  - 44) 池田正明, 盛政忠臣, 庄盛敏廉: Verapamilの脳内モノアミン代謝に及ぼす影響. *Neurosciences* 13 : 253—255, 1987
  - 45) Chouinard, G.: Clonazepam in acute and maintenance treatment of bipolar affective disorder. *J. clin. Psychiatry* 48 (Suppl.) : 29—36, 1987
  - 46) Wood, K.: The neurochemistry of mania, the effect of lithium on catecholamines, indoleamines and calcium mobilization. *J. affective Disord.* 8 : 215—223, 1985
  - 47) Price, W. A. and Shalley, J. E.: Lithium-verapamil toxicity in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* 35 : 177, 1987
  - 48) Weinrauch, L. A., Belok, S. and D'Elia, J. A.: Decreased serum lithium during verapamil therapy. *Am. Heart J.* 108 : 1378—1380, 1984
  - 49) Dubovsky, S. L., Franks, R. D. and Allen, S.: Verapamil: A new antimanic drug with potential interaction with lithium. *J. clin. Psychiatry* 48 : 371—372, 1987