

# 臨床薬理瀬戸内カンファレンス

1987

第 1 号

不安の実験的アプローチ

臨床薬効評価の問題点

愛媛大学医学部薬理学教室

# 臨床薬理学の立場からみた不安の評価法

中野 重行

---

愛媛大学医学部薬理学

## 1. はじめに

「不安」は本来自覚的な心身の状態であるから、従来主として心理学的手法を中心に研究されてきた。しかし、1950年代の後半に、不安に対してかなり特異的な作用を有する benzodiazepine 系誘導体の抗不安薬が出現するにおよび、薬理学的方面からの研究が発展してきた。

「不安」を定量的に評価するために、種々の工夫がなされている。その一つの試みが、表1に示す医師の評価によるrating scale,あるいは患者自身の自己評価によるself-rating scaleである。種々の生理学的指標による評価も行われているが、現存する抗不安薬の有する「抗不安作用」と「鎮静作用」を分離して検出することを目指そうとする時、難点がある。他の方法として、行動学的

評価がある。不安状態に伴う行動上の変化を指標にして、これを定量化して測定することにより、「不安」あるいは、「薬物の抗不安作用」を評価しようとする試みである。

本項では、私共が以前に行った仕事の中から、(1)薬物の抗不安作用を健常人を対象にして検出できるか？ (2)薬物の抗不安作用を鎮静作用から分離して検出できるか？といった点に行動学的評価の立場から焦点をあてた資料を中心に述べることにする。

## 2. 不安水準と抗不安薬の効果との関連性

健常人の抗不安薬に対する反応は、被験者の性格特性によって異なることが報告されている<sup>1)2)</sup> 一般に抗不安薬は、健常人に対しては不安の軽減

表1 抗不安薬の研究における定量的アプローチ法

- 
- A. 医師による概括評価
  - B. 患者による概括評価
  - C. 医師による rating scale
    - 1. Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)
    - 2. Hamilton Anxiety Rating Scale
    - 3. Physician Questionnaire (Rickels)
    - 4. Wittenborn Psychiatric Rating Scale
  - D. 患者による self-rating scale
    - 1. Clyde Mood Scale
    - 2. Maudsley Personality Inventory (MPI : Eysenck)
    - 3. Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)
    - 4. Patient Symptom Checklist (SCL-35, SCL-90, NIMH Self-Rating Scale)
    - 5. Scheier-Cattell Anxiety Battery (SCAB)
    - 6. Taylor Manifest Anxiety Scale (TMAS)
    - 7. Zung Self-Rating Scale
-

よりはむしろ鎮静作用をもたらす。しかし、健常人の中でも不安水準の高い被験者を対象として選ぶと、不安の軽減が認められ、逆に不安水準の中等度ないしは低い被験者を対象にすると、このような抗不安作用が検出されないだけでなく、時にはかえって不安が増強するといった paradoxical reaction がみられることがある<sup>3)</sup>。薬物の抗不安作用は、実験的に誘発したストレス状況においても認められている。<sup>4,5)</sup> このような実験的ストレス条件の設定は、placebo response と drug response との間の識別力を高めると考えられる。

そこで、実験的ストレス条件下における知覚運動学習を指標として、被験者の性格特性を考慮した実験計画をたてることにより、薬物の抗不安作用が検出できるかどうかを検討してみた<sup>6)</sup>。この場合抗不安薬としては bromazepam 5mg を使用した。64名の健康な女子大学生 volunteers の中から Taylor Manifest Anxiety Scale (MAS) の高い者と低い者29名を抽出した。MAS 得点の高い (high anxiety : HA) 群と低い (low anxiety : LA) 群は全サンプルの中での高得点者と低得点者

いずれも上下から各25%ずつとした。HA群とLA群をそれぞれ無作為に2群に分けbromazepam内服群 (drug群) と薬物を内服しない nondrug群に分け、HA-nondrug群は8名、HA-drug群は8名、LA-nondrug群は6名、LA-drug群は7名となった。知覚運動学習 (percepto-motor learning) としては、鏡映描写法 (mirror drawing test : MDT) を使用した。MDTはもともと知覚運動学習の過程を研究するために作られたものであるが、実験的にストレスを誘発する目的でも使用されている<sup>7,8,9,10,11,12)</sup>。本実験では、被験者のペン先が星形の図形からはずれると1000Hzの音が出る状態で使用し、速さ (1周するのに要する時間, 単位: 秒) と正確さ (間違った時間, 単位: 秒) を自動的にカウントし、さらにこれらの合成得点 (Q-value) を、

$$Q = [\text{速度} \times (\text{間違った時間} + 0.1)]^{\frac{1}{2}}$$

の式で計算した。なお、全ての被験者はMDT未経験者であった。

その結果は図1に示すように、nondrugの状態では、HA群で、速度、正確度およびその合成得点のQ-valueのいずれでも、LA群に比較して成績

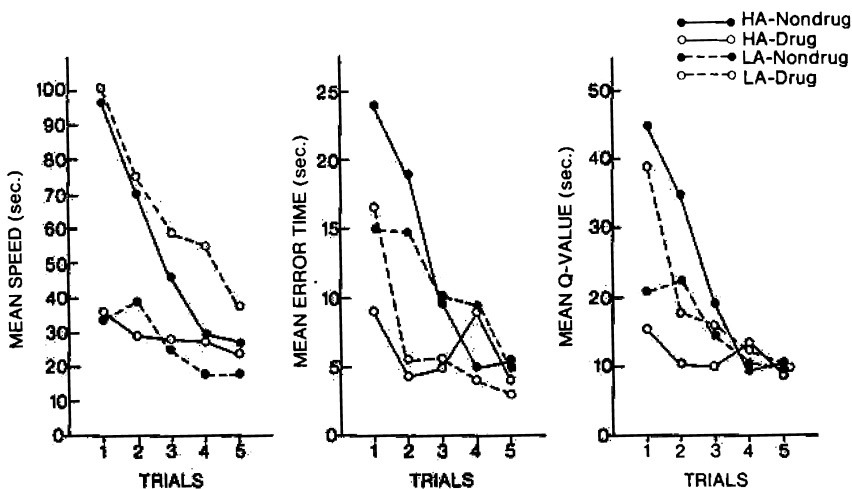


図1 被験者の性格特性としての不安水準と抗不安薬 (Bromazepam 5mg) の鏡映描写テスト (MDT) の成績に及ぼす影響<sup>6)</sup>

が低下しており、この傾向は特に初期の2回の試行において強く認められた。HA群では、bromazepamにより、いずれの指標でみても、nondrugの状態に比べて、成績が有意に改善することが、特に初期の試行時において認められた。以上の所見は、MASでとらえた性格特性としての trait anxiety の高いHA群では、実験的ストレスが特に惹起されやすい初期のMDT試行において、その成績が低下し、抗不安薬である bromazepam はこの成績の低下を改善することを示している。

同様の所見は、被験者の性格特性としての神経質水準 (Maudsley Personality Inventory : MPI により測定した neuroticism 得点) を高神経質群 (High neuroticism : HN) と低神経質群 (Low neuroticism : LN) に分けた場合にも認められた<sup>6)</sup> (図2)。このことは、MASによる不安水準とMPIによる神経質水準が正の高い相関を示す ( $r = 0.708, P < 0.001$ ) ことから、これらが類似した性格特性を表現しているものと考えられる<sup>6)</sup>。

性格特性としての不安水準により、抗不安薬の効果が異なるという所見は、指標として自覚症状をとりあげた場合にも、同様に認められる<sup>13)</sup>。

以上のように、健常人を対象とした場合に、被験者の性格特性としての不安水準 (又は神経質水

準) により、抗不安薬の作用の出現のしかたが異なることが分かる。

### 3. 薬物の抗不安作用を鎮静作用から分離して検出できる可能性

臨床において抗不安薬が必要とされる状況を考えてみると、過度に高まった不安ならびにそれに伴った種々の身体反応を改善することが目的とされているといえよう。すなわち、不安水準はただ下げればよいのではなく、過度に高まった不安により生ずる種々の機能障害を改善できる程度まで下げる必要があるといえよう。一般に、健常人は不安水準がそれほど高くはないので、抗不安薬を投与した場合、薬物の抗不安作用というよりは、いわゆる中枢抑制作用である鎮静作用が出現することが多い。従って、行動学的指標を評価の指標としてとりあげる時MDTのような performance test の成績の低下といった nonbeneficial な所見として認められることが多い。しかし、薬物の抗不安作用は、その生体にとって beneficial な効果として検出すべきではなからうか。このようにして、はじめて、抗不安作用が鎮静作用と分離して検出できることになろう。

前項に記したように、健常人の中でも、性格特

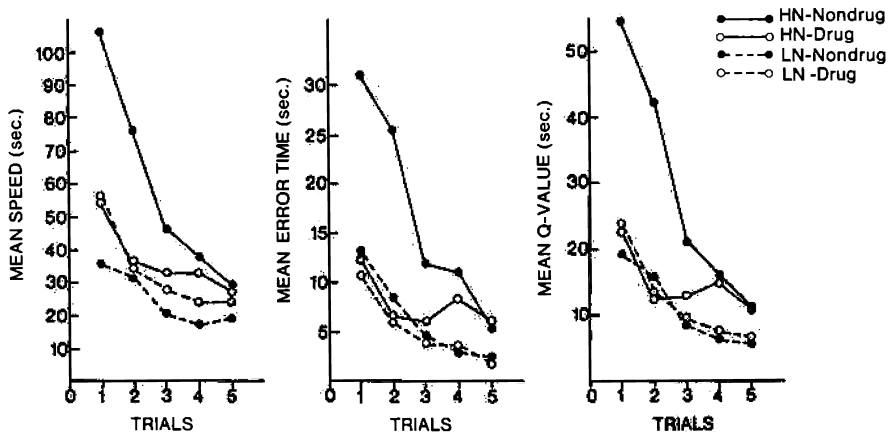


図2 被験者の性格特性としての神経質水準と抗不安薬 (Bromazepam 5mg) の鏡映描写テスト (MDT) の成績に及ぼす影響<sup>6)</sup>

性としての不安水準の高い者を対象として選択し、MDTのような始めて経験する者にとってはmildけれどもstressとなる作業を課し、その初期の成績の低下を抗不安薬が緩和するという所見は、従来報告されてきた種々の方法に比較して薬物の抗不安作用をより特異的に検出できる可能性を示している。つまり、薬物の抗不安作用を、beneficialなeffectとして、鎮静作用から分離して検出できる可能性があるということである。

そこで、性格特性としてのtrait anxietyの高い者のみを対象として、この方法を使用し、placeboを対照群とした二重盲検比較試験によりdiazepam 5mgの抗不安作用を検出可能かどうかを検討した。<sup>14,15)</sup> 上記の実験手続きに修飾を加えた点は、次の諸点である。①MDTの星形の図形をさらに細く複雑な凹凸を有したもの<sup>15)</sup>に改めたこと(図3)、②薬物投与前に鏡を使用せずにこの星形の図形を出来るだけ速く正確にたどらせて、この時の速度および正確度を前値として記録し、さらに薬物投与後1.5時間目にM

DTを1回試行(初めてのMDT試行)し、この時の速度および正確度の前値からの低下の程度を指標としたこと、③placebo投与群を設け、二重盲検法を採用したこと。

その結果、図4に示すように、速度、正確度、およびQ-value(Q<sub>1</sub>およびQ<sub>2</sub>:その値の求め方は図中に示した)のいずれにおいてもdiazepam群はplacebo群に比べて、MDTの初回の試行の成績の低下を有意に改善していることが分かる。このような実験のストレス条件下においては、100mmの

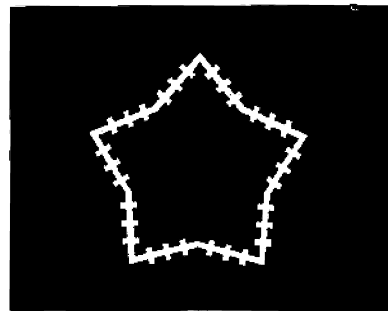


図3 鏡映描写テストに使用する細くかつ複雑な凹凸を有する星形の図形

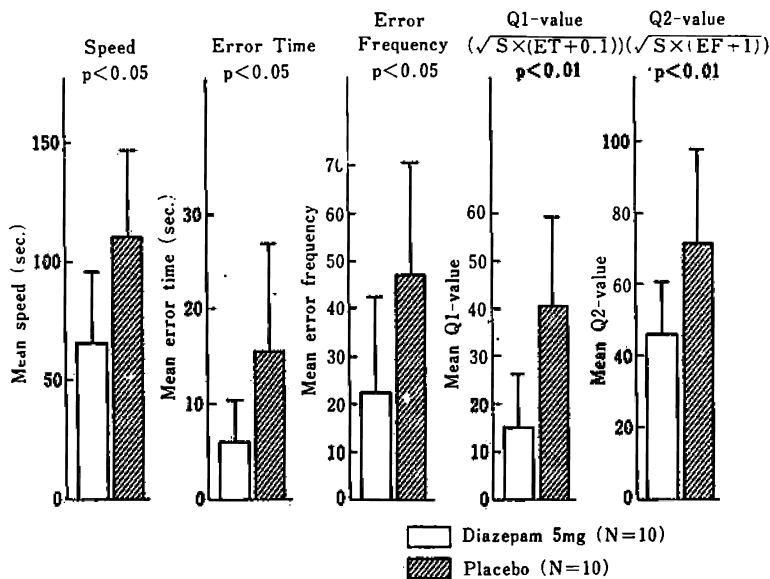


図4 性格特性としての高不安水準を有する健康人における鏡映描写テスト(MDT)の成績に及ぼすdiazepam 5mgの影響<sup>14)</sup>

長さの線を利用した visual analogue self-rating scale で, diazepam 5mg の beneficial な抗不安作用を, 自覚症状を指標にした場合にも検出することができる (図 5)。<sup>16)</sup>

#### 4. 薬物の抗不安作用を健常人において検出するための実験的モデル (私共の方法)

以上, 述べてきた所見から, 私共は, 健常人を対象にして薬物の抗不安作用を鎮静作用から分離して beneficial effect として検出できる可能性があると考えている。そのための方法は, 表 2 にまとめた通りである。尚, この方法の欠点は, MDT を一度経験した被験者は使用できない点である<sup>14)</sup>。また, 高不安者を対象として選択するために, 実際には不安水準の評価だけのためにより多くの (少なくとも 3~4 倍の) 被験者を必要とする点である。

また, 私共の実験モデルの特徴を, 取り扱っている「不安」の種類からみると, 表 3 のようになる。

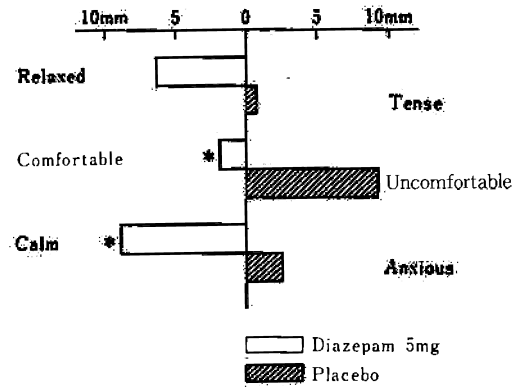


図 5 性格特性としての高不安水準を有する健常人におけるMDTストレス負荷試験時の自覚症状に及ぼす diazepam 5mg の影響<sup>16)</sup>  
\* :  $P < 0.05$

さらに, この一連の仕事から得た薬物の抗不安作用検出のための実験的モデル作成のためのヒントをまとめると表 4 のようになる。

このような, 健常人を対象にした human pharmacology の仕事は, 実験動物における成績と臨床の患者における成績との間のかけ橋として, 有益な情報を提供してくれるものと考え (表 5)。

表 2 薬物の抗不安作用を健常人において検出する方法 (私共の方法)

1. 性格特性としての高不安者を対象にする。
2. 達成困難な作業 (conflict の要素を含むのが望ましい) を課す。  
— (例) Stress-inducing psychomotor performance test (MDT etc.)
3. 行動 (課した作業の成績など) を指標にして評価する (beneficial effects として)。—同時に, 自覚症状の変化と生理指標も参考資料にする。
4. 二重盲検法を採用して, placebo 投与群との比較試験を行う。

表 3 私共の実験的モデルの特徴

1. 不安は急性か慢性か? : 急性不安
  2. 正常不安か病的不安か? : 正常範囲内の不安
- (注) 現存する抗不安薬の多くは, このような特徴を有する「不安症状」に最も有効である。

表 4 健常人において薬物の抗不安作用を検出するための実験的モデル作成のヒント

1. 被験者の選択 (特に性格特性としての高不安水準)
  2. 実験手続きの中に, 次のような要素を取り入れる
    - ① Conflict の要素
    - ② 自己イメージの実現を困難にする要素
    - ③ 自己能力が評価されるという要素
- (注) 1 および 2 の①は, 動物実験に応用可能  
2 の②③は, 現状では人間に特異的

表5 実験動物・健常人・患者の間のかけ橋を求めて

	実験的操作	得られる反応 (観察できるもの)
実験動物 正常 病態	可能	「不安」との関連性不明確
	可能	「不安」との関連性やや明確
健常人	可能	「不安」との関連性強い
患者	なし	「不安」および「不安に伴う心身の症状」

## 5. ま と め

臨床において抗不安薬が必要とされる病態像は、その不安症状によって日常生活に何らかの適応上の支障をきたしていたり、不愉快な気持ちを抱いている状態である。このような不安症状を緩和することを通じて、不安症状のために低下したり障害されている生体の諸機能が正常化することを助けるところに、抗不安薬の主たる使用目的がある。このように考えると、健常人を対象として薬物の抗不安作用を検出するためには、trait anxietyとしての不安水準の高い者を対象にして、実験的に不安 (state anxiety) が高まるようなストレス状況を設定し、高められた不安 (high state anxiety) により障害される諸機能を薬物の

抗不安作用が改善するという前述の如き実験的モデルを作成することができる。従来、健常人を対象に行われてきた抗不安薬の作用検出のための多くのスクリーニング法は、抗不安薬により生ずる鎮静作用を主としてみているのであって、真の抗不安作用をとらえているとは考え難い。しかし、ここに述べた方法は従来の方法よりも、より選択的に薬物の抗不安作用を客観的な行動学的評価を行うことによりとらえているものと考えられる。

なお、同様の方法を使用して十分にその課題となる作業を学習して、もはや実験的不安の生じ難くなった学習完成後の時期に抗不安薬を投与すると作業成績が低下するので、抗不安薬による鎮静作用をより選択的にかつ鋭敏に検出することが可能となる<sup>17, 18)</sup>。



## 文 献

- 1) Barrett, J.E. and DiMascio, A. : Comparative response to "minor" tranquilizers in "high" and "low" anxious student volunteers. *Dis. Nerv. Syst.*, 27 : 483-486, 1966.
- 2) DiMascio, A. and Barrett, J.E. : Comparative effects of oxazepam in "high" and "low" anxious student volunteers. *Psychosomatics*, 6 : 298-302, 1965.
- 3) DiMascio, A. : Personality and variability of response to psychotropic drugs : Relation to paradoxical effects, In : Rickels, K. (ed) : *Nonspecific factors in drug therapy*, Springfield, Ill., Charles C Thomas Publisher, pp. 40-49, 1968.
- 4) Kleinknecht, R.A. and Donaldson, D. : A review of the effects of diazepam on cognitive and psychomotor performance. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 161 : 399-411, 1975.
- 5) McNair, D.M. : Antianxiety drugs and human performance. *Arch. Gen. Psychiatry*, 29 : 611-617, 1973.
- 6) Nakano, S., Ogawa, N., Kawazu, Y. and Osato, E. : Effects of antianxiety drug and personality on stress-inducing psychomotor performance test. *J. Clin. Pharmacol.*, 18 : 125-130, 1978.
- 7) Dearborn, W.F. : Experiments in learning. *J. Educ. Psychol.*, 1 : 374-378, 1910.
- 8) Edelberg, R. : Electrodermal recovery rate, goal orientation and aversion. *Psychophysiology*, 9 : 512-520, 1972.
- 9) Kuwahara, H., Ogawa, N., Shiga, F., Takeda, R. and Matsuo, H. : Psychophysiological study on anxiety. *Fukuoka Acta Med.*, 55 : 643-650, 1964.
- 10) Malmö, R.S., and Shagass, C. : Studies of blood pressure in psychiatric patients under stress. *Psychosom. Med.*, 14 : 82-93, 1952.
- 11) Miyabo, S., Hisada, T., Asato, T., Mizushima, N. and Ueno, K. : Growth hormone and cortisol responses to psychological stress : Comparison of normal and neurotic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 42 : 1158-1162, 1976.
- 12) Ogawa, N., Kuwahara, H., Matsuo, H., Shiga, K., Takata, R., Agari, S. and Kawasaki, S. : An application of mirror drawing for the evaluation of diazepam in human subjects. *Fukuoka Acta Med.* 55 : 915-919, 1964.
- 13) 中野重行, 小川暢也, 河津雄介, 大里栄子, 宮本正一 : 抗不安剤の human pharmacological study—二重盲検法による bromazepam, diazepam, placebo の比較試験—精神身体医学. 13 : 111-118, 1973.
- 14) Nakano, S. and Hollister, L.E. : Early clinical testing of antianxiety drugs : An experimental model. *Prog. Neuro-Psychopharmac.*, 2 : 101-106, 1978.
- 15) Nakano, S., Gillespie, H.K. and Hollister, L.E. : A model for evaluation of antianxiety drugs with the use of experimentally induced stress : Comparison of nabilone and diazepam. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 23 : 54-62, 1978.
- 16) Nakano, S., Gillespie, H.K. and Hollister, L.E. : Anxiolytic effects of diazepam and trait-state conception of anxiety. *Jap. J. Clin. Pharmacol.*, 4 : 403-409, 1978.
- 17) Kawazu, Y., Nakano, S. and Ogawa, N. : Personality trait and antianxiety drug effects on psychomotor performance. *Prog. Neuro-Psychopharmac.* 4 : 285-292, 1980.
- 18) 中野重行, 小川暢也, 河津雄介, 福田廣 : 健康人における alprazolam の鎮静作用—二重盲検法による diazepam との比較試験. 臨床薬理. 12 : 23-32, 1981