

統合失調症治療薬 (Antipsychotic drugs)

統合失調症 (精神分裂病) は、人口の約1%に見られ、多くは青年期に発症し、妄想、幻覚のほか、自我や感情障害などを主症状とし、再燃と寛解を繰り返す。

1、統合失調症には、Bleuler の4Aといわれる基本症状がある

1) Association	観念連合の弛緩、分裂思考
2) Affect	感情障害
3) Ambivalence	両価性
4) Autism	自閉

2、Schneider の第1級症状が診断に用いられる

考想化声、対話幻聴、注釈幻聴、批評幻聴、身体被影響体験、思考奪取、思考干渉、思考伝搬、思考注入、妄想知覚、感情・欲動・意志の作為体験と被影響体験

3、症状は、大きく陽性症状と陰性症状に分けられる

陽性症状	精神運動興奮で、いらいら、不眠、不安、幻覚、妄想、思考滅裂など
陰性症状	意欲喪失、自発性欠如、人嫌い、自閉、感情鈍麻など

下記の治療薬は、陽性症状にはよく効くが、陰性症状には効きにくい。

4、統合失調症の脳内変化として次のような知見がある

A. 神経系の発達障害	1)前頭部低活性 (hypofrontality) PET や SPECT で、前頭葉の血流低下が見られ、陰性症状と相関する。 2)新皮質一辺縁系の広範な神経回路障害がある。 3)認知回路網の発達障害による異常がある。
B. Dopamine 系の異常 (DA 過剰説)	D4 受容体の増加、D1 受容体の減少。シナプス間隙の DA レベルが高い。また、DA による D2 受容体の占有率も高く、これが陽性症状と相関する。 D2 受容体のミスセンス変異などが報告されている。
C. グルタミン酸系の異常	NMDA 受容体の機能障害がある。PCP (NMDA 受容体阻害薬) が妄想・幻覚を引き起こす。
D. セロトニン系の異常	5-HT2 阻害薬の clozapine や risperidone が効く。 5-HT2A mRNA が統合失調症の前脳皮質で低下している。 LSD や psilocibin などが幻覚を引き起こす。
E. 脳内キヌレン酸の異常	トリプトファン代謝物のキヌレン酸が増加している。 キヌレン酸はグルタミン受容体を遮断する。

F. 遺伝子解析	一卵性双生児の発病率は約 70%と高いことから遺伝的素因の関与が強く疑われてきたが、現在では、広範な標的遺伝子群のどれかに新しい機能破壊変異が生じた場合に、統合失調症という症状が現われるという多標的遺伝子仮説が有力である。
----------	---

5、統合失調症の治療薬

1953 年に統合失調症の治療薬として、2つの画期的な治療薬が発見された。

[chlorpromazine](#) と [reserpine](#) である。

6、治療薬の分類

現在のところ、原因を治療できる薬物はなく、全て対症療法として用いられる。

	高力価群	低力価群	中間・異型群
第1世代薬 (定型薬)	D2 遮断作用が強い。 錐体外路症状がでやすい。鎮静・循環系の副作用が少ない。	鎮静作用が強い。錐体外路症状がでにくい。自律神経や循環系の副作用が出やすい。	鎮静作用や錐体外路症状は軽い。 賦活作用がある。
phenothiazine 系	fluphenazine perphenazine	chlorpromazine thioridazine	propericiazine
butyrophenone 系	haloperidol spiperone	floropipamide	moperone
iminodibenzyl 系	—	—	carpipramine clocapramine
benzamide 系	—	—	sulpiride sultopride

第2世代薬 (非定型薬)	治療効果は中程度。陽性症状と陰性症状の両方に有効。 錐体外路症状の副作用が出にくい。
MARTA (multi-acting-receptor-targeted-antipsychotics)	ドパミン D2 受容体群 (D2、D3、D4)、5-HT2 受容体、5-HT6 受容体、アドレナリン α 1、ヒスタミン H1 受容体など多くの神経伝達物質受容体を遮断する。陰性症状に有効で、錐体外路症状をおこしにくいといわれている。
	risperidone (serotonin-dopamin antagonist, SDA)
	perospirone (serotonin-dopamin antagonist, SDA)
	clozapine
	quetiapine
	olanzapine
	blonanserin

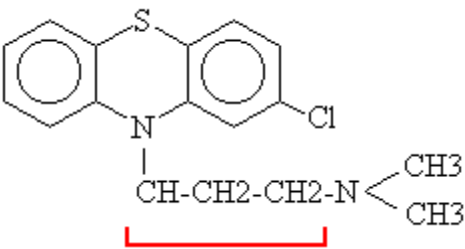
DA partial agonist	シナプス後 D2 の弱い遮断作用だけでなく、シナプス前 D2(自己受容体)の刺激作用 (partial agonist)として働く。ドーパミン神経系の過活動では抑制し、低活動では活性化することでドーパミン神経系を安定化するといわれている。錐体外路症状や乳汁分泌などの副作用が少ない。
	aripiprazole

第1世代の D2 受容体遮断薬(定型、typical)は、陽性症状に効くが、陰性症状に効き難く、また錐体外路症状などの副作用がでる。しかし、第2世代(非定型薬、atypical)は、D2 受容体遮断よりも、5-HT2A 受容体遮断作用が強く、陰性症状の改善や、錐体外路症状の副作用が少ないのが特徴である。

Serotonin は DA の遊離を抑制している。5-HT2A 受容体遮断は、黒質の DA ニューロンの発火増加や線条体での DA 遊離を促進することにより、錐体外路症状を抑制すると考えられる。また、統合失調症では、前頭前野の DA 活性が低下しており、陰性症状や認知障害を引き起こしていると考えられている。

5-HT2 受容体遮断により、DA の遊離が起こり、陰性症状が改善される。

7、Chlorpromazine (CPZ)の薬理作用

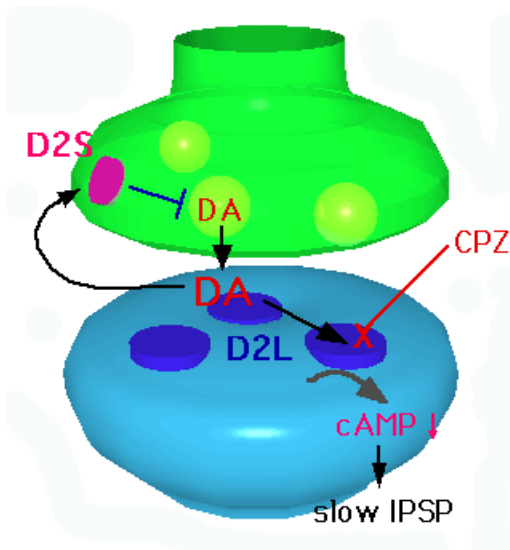


chlorpromazine 活性基は、└───┘の部分にある。

薬理作用	解説
静穏作用	凶暴な動物が取り扱いやすくなる。これは辺縁系の DA ニューロンの抑制による。 患者では妄想や幻覚が症状が消える。 自発運動の減少やいろいろな刺激に対する反応性が低下する。
条件回避反応の抑制	この作用は、抗精神作用とよい相関を示すが、錐体外路症状をみている。
制吐作用	第4脳室底の CTZ に働き抑制する。CTZ は血液脳関門の外にあるため、これを越えない domperidon にも制吐作用がある
骨格筋の緊張低下作用	大脳基底核に働く。
体温低下作用	視床下部の体温調節中枢に働く。
催眠作用	静穏作用による。
鎮痒作用	抗ヒスタミン作用による。
プロラクチン分泌の亢進	DA 作用の抑制による。
自律神経系の抑制	各種神経伝達物質 (DA、Norepi、5-HT、Histamine) の作用を抑制する。

8、作用機作の模式図

Dopamine シナプスとD2受容体

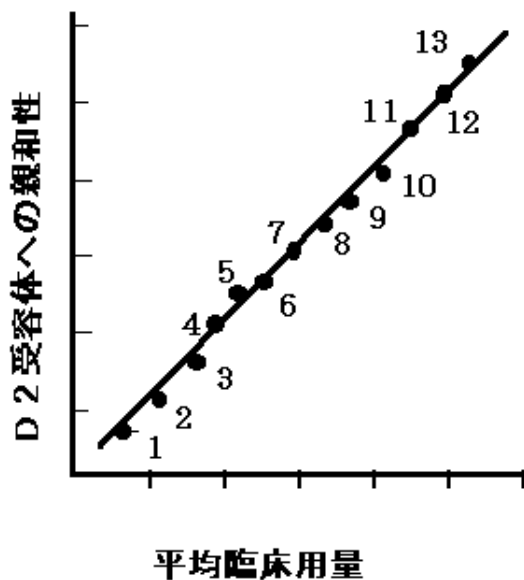


D2受容体には、D2SとD2L(第3細胞内ループに29AAが挿入されている)の2種類が存在し、D2S受容体は主として前シナプス膜に存在し、autoreceptorとして働く。

D2L受容体は、主として後シナプス膜にある。D2L受容体刺激は、Gタンパク質のGiを活性化し、adenylate cyclase 活性を抑制するので、cAMPの産生を減少させる。cAMP量の減少は、protein kinase A 活性を減少させ、Ca⁺⁺やK⁺チャネルのリン酸化量を減少させ、Ca⁺⁺の流入抑制やK⁺の流入促進を引き起こし、slow IPSP(過分極)が生じ、活動電位を抑制する。

chlorpromazine(CPZ)は、K_d=1-20nMで、D2受容体遮断をすることにより、DA系神経伝達を抑制する。

9、D2 受容体への親和性と治療量との相関



- 1: spiroperidol
- 2: trifluoperidol
- 3: fluphenazine
- 4: droperidol
- 5: haloperidol
- 6: thiothixene
- 7: trifluoperazine
- 8: prochlorperazine
- 9: clozapine
- 10: thioridazine
- 11: chlorpromazine
- 12: sulpiride
- 13: promazine

D2受容体遮断作用と臨床用量がよく相関する。また、D2受容体への親和性(遮断力)は陽性症状の抑制と副作用についてはこのように綺麗に相関する。

(P. Seeman, Biochem. Pharm, 26, 1741, 1977)

10、Chlorpromazine の副作用

副作用	症状と解説
急性ジストニア (early dystonia)	発症は投薬後 1-5 日。治療開始直後の頭頸部の運動障害、嚥下困難。抗コリン薬が効く。
アカシジア (akathisia)	発症: 5-6 日後。じっと座ってられない (静座不能)。
錐体外路症状	発症: 5-50 日後。線状体の D2 遮断による。
悪性症候群	発症: 数日-数週後。高熱、骨格筋の硬直、昏迷、頻脈。 dantrolene が治療薬 (SR からの Ca 遊離抑制)。
遅発性ジスキネジア	発症: 数ヶ月後。20-25% に出現。増量で一時的に症状が改善するので、D2 遮断により、受容体の感受性増加などのより、DA 機能が代償的に増加するためと考えられている。非可逆性のことが多い。 口周辺の不随運動 (rabbit syndrome)。
起立性低血圧	$\alpha 1$ の遮断による。
皮膚過敏症	日光過敏症
肝障害	胆汁うっ滞
抗コリン作用	口渇、便秘、排尿障害
造血機能抑制	再生不良性貧血、溶血性貧血
生殖器	FSH や LH の分泌抑制。排卵障害、不妊、不能をきたす。
痙攣閾値を低下	てんかんの患者に注意。
体重増加	食欲亢進による。低力価薬で見られる。

reserpine

インド蛇木から抽出された。犬や猿に与えるとおとなしくなることから、統合失調症の治療に用いられたが、抑うつ状態を作るので、使用されなくなってきた。最近では、高血圧の治療薬の利用の方が多い。

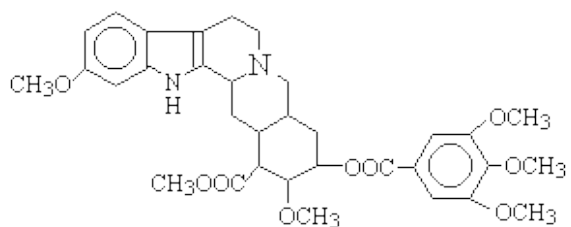
reserpine の作用機作

中枢および末梢神経の Norepi、Epi、DA、5-HT などのアミン類を放出させ、生体アミンの枯渇を引き起こす。さらに、再取り込みを阻害する。一回の投与で、数日間以上持続する。

vesicular monoamine transporter-2 を非可逆的に阻害する。

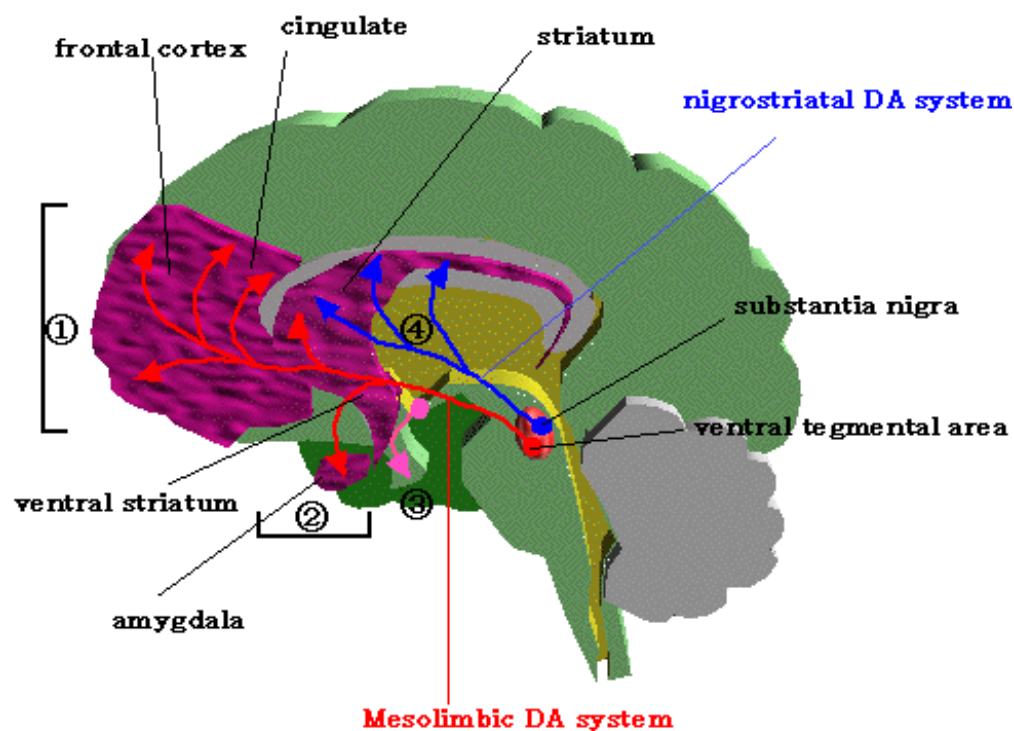
reserpine の副作用

抑うつ作用、乳汁漏出、胃酸分泌および腸管運動の亢進があるので、消化性潰瘍には禁忌。



reserpine

11、DAニューロンと統合失調症治療薬の作用および副作用発現



統合失調症治療薬は、1)の中脳皮質系 DA と、2)の中脳辺縁系 DA に働き、抗精神病作用と鎮静作用を示す。

副作用の錐体外路症状は、4)の黒質線条体系の D2 受容体の遮断により引き起こされる。

prolactin 分泌などの内分泌障害は、3)の視床下部・下垂体系 DA 遮断によりおこる。

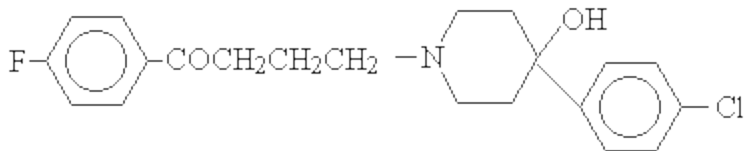
その他、中枢ヒスタミンおよびセロトニン受容体の遮断作用がある。

また、末梢ムスカリン受容体遮断および $\alpha 1$ 受容体遮断作用による副作用も生じる。

12、化学構造と薬理効果と副作用

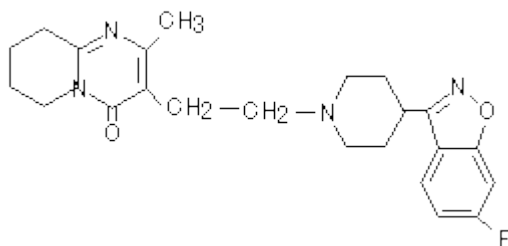
第1世代薬	薬物	受容体遮断	治療効果	錐体外路症状	鎮静作用	起立性低血圧	特徴、副作用など
Phenothiazine 系	chlorpromazine	$\alpha 1 > D2$	弱い	中程度	強い	強い	
	fluphenazine	$D2 > \alpha 1$	強い	強い	弱い	大変弱い	
Iminodibenzyl 系	carpipramine	$5-HT > D2$	弱い	弱い	弱い	大変弱い	意欲賦活作用。 他の抗精神薬に付加。
Benzamide 系	sulpiride	$D2 \gg \alpha 1$	弱い	弱い	弱い	弱い	プロラクチン上昇、 無月経の副作用
Butyrophenone 系	haloperidol	$D2 > \alpha 1$	強い	大変強い	弱い	大変弱い	1%に悪性症候群

第2世代薬	薬物	受容体遮断	特徴、副作用など
			錐体外路症状や精神的副作用が少ない。 共通する副作用として、体重増加、 心電図 QTc 延長、性機能障害がある。
Dibenzodiazepine 系	clozapine	$D4 > 5-HT2 > D2$	意欲賦活作用。 agranulocytosis(0.8%)や心筋炎などの副作用。
Heterocyclic 系 MARTA (multi-acting- receptor-targeted- antipsychotics)	risperidone	$5-HT2 > D2$	$\alpha 1$ 遮断による起立性低血圧。
	perospirone		我国で開発。効果発現が速い。抗精神病作用は強い。
	quetiapine		抗コリン作用はほとんどなし。 $\alpha 1$ 遮断による起立性低血圧。血糖値上昇。効果発現が遅い。
	olanzapine		副作用として血糖値上昇。
	blonanserin	$D2 > 5-HT2$	陽性および陰性症状に効果がある。
Quinolinone 系	aripiprazole	シナプス後 $D2$ の弱い遮断作用とシナプス前 $D2$ (自己受容体) の刺激作用を併せ持つ。	陰性症状にも有効。 prolactin 亢進作用がない。 錐体外路症状が少ない。 体重増加や QTc 延長はない。



haloperidol

高力価の抗精神病薬であるが、運動障害が強い。抗コリン作用は弱い。
他の高力価薬として、fluphenazine と thiothixene がある。



risperidone

第2世代薬である。D2 より 5-HT_{2A} 受容体に対して 遮断作用が強いため、錐体外路系の副作用が少ないこと、陰性症状の改善作用を持つことなどが特徴である。
最近では、perospirone や olanzapine が非定型薬として認可されている。

13、話題

フィンランドの Turku 大学で、片方のみが統合失調症である一卵性双生児 (6組) と二卵性双生児 (5組) について、raclopride (D2 antagonist) を用いた PET 検査と認知テストを行った。その結果、疾患群で尾状核の D2 受容体濃度が高いこと、これが認知能の低下と相関することを見出した。尾状核のドパミン機能異常が統合失調症の遺伝的危険因子で、環境やストレスが発病の誘因になると示唆された。(J.Hirvonen et al, Arc Gen Psych, 62, 371, 2005)

英国ケンブリッジ大学で、第一世代薬 (FGA) と第二世代薬 (SGA) で統合失調症を1年間治療した時、両者に Quality of Life (QOL) の差があるかどうかを調べた。FGA を 118 例に、SGA を 109 例に、52 週間投与して、QOL を調べたところ、FGA では QOL 点数が、53.2 で、SGA では、51.3 であった。FGA は、GSA に対して、QOL や症状の改善、費用の面で劣っていないと結論している。(P.B.Jones et al, Arch. Geb. Psyciatry, 63, 1079-1087, 2006)

150 研究のメタアナリシスにより、第二世代の抗精神病薬を、第一世代薬と有効性と副作用について、2 万人の患者で比較した。4つの第二世代薬 (有効順: clozapine > amisulpride > olanzapine > risperidone) が、第一世代よりも優れていた。他の第二世代薬は、第一世代よりも有効とはいえなかった。また、陰性症状の改善作用も第二世代薬の特徴ではなかった。錐体外路系の副作用は第二世代薬で少なかったが、鎮静作用や体重増加作用などは第二世代薬間でも差異がみられた。第二世代薬は、多くの性質が薬物間で異なっており、均質なクラスとはいえないので、個々の患者に合った治療をする必要がある。(S.Leucht et al, Lancet, 373, 31, 2009)

米国マサチューセッツ総合病院で、5つの精神疾患 (autism spectrum disorder, attention deficit-hyperactivity disorder, bipolar disorder (BD), major depressive disorder and schizophrenia) の遺伝子 (約 3 万 3 千人) の SNPs を調べ、4つのリスク遺伝子 (Chr3 上の ITIH3、Chr12 上の CACNA1C (Ca チャンネル)、Chr10 上の CACNB2 (Ca チャンネル) と NEURL) を見出した。CACNA1C は、既報のように BD と Schizo と強く関連していたが、他の 3 つの遺伝子は 5 つの精神疾患すべてと関連していた。これらの結果より、Ca チャンネル遺伝子活性の違いが、精神疾患の多様な症状を引き起こしている可能性があるとし唆された。(J.W.Smoller et al, Lancet, 381, 1371, 2013)

(三木、久野)

(2013/5/9)