

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4 A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 - 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	統合失調症には明確な遺伝性はないが、多因子病であると考えられている。現在のところ、統合失調症の遺伝子座は不明である。

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。(Reserpine.html)

6、治療薬の分類

	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

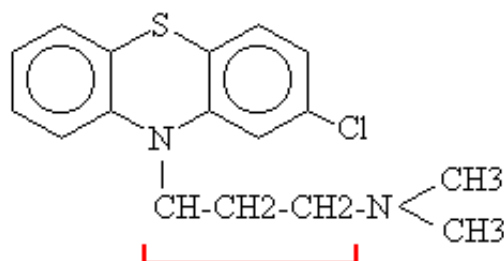
第2世代薬 (非定型薬)	治療効果は中程度。陽性症状と陰性症状の両方に有効。 錐体外路症状の副作用が出にくい。
heterocyclic系	D2と5-HT _{2A} の遮断作用がある。従来の治療薬に不耐性患者や 初回エピソード患者に使用する。
SDA (serotonin-dopamine antagonist)	risperidone perospirone quetiapine olanzapine blonanserin
Quinolinone系	シナプス後D ₂ の弱い遮断作用だけでなく、シナプス前D ₂ (自己受容体) の 刺激作用 (partial agonist) として働く。
	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-HT_{2A}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-HT_{2A}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。



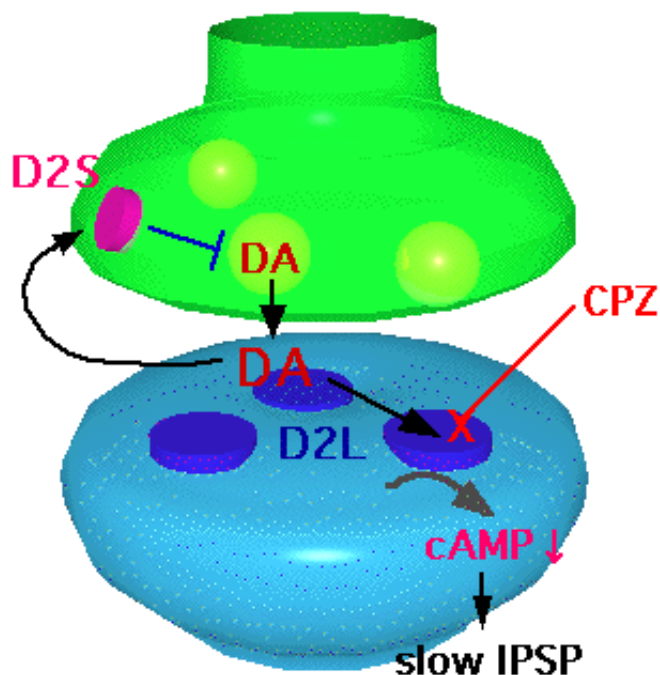
Chlorpromazine

活性基は、の部分にある。

7、Chlorpromazine (CPZ) の薬理作用

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。
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

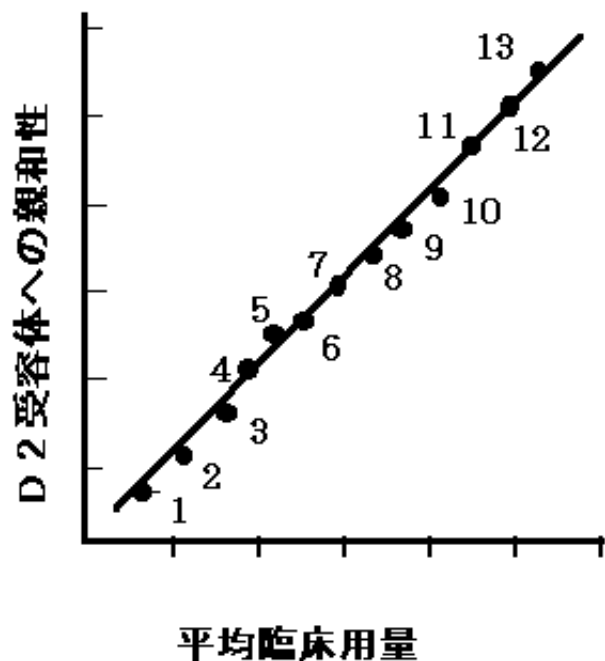


DopamineシナプスとD2受容体

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、Kd=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



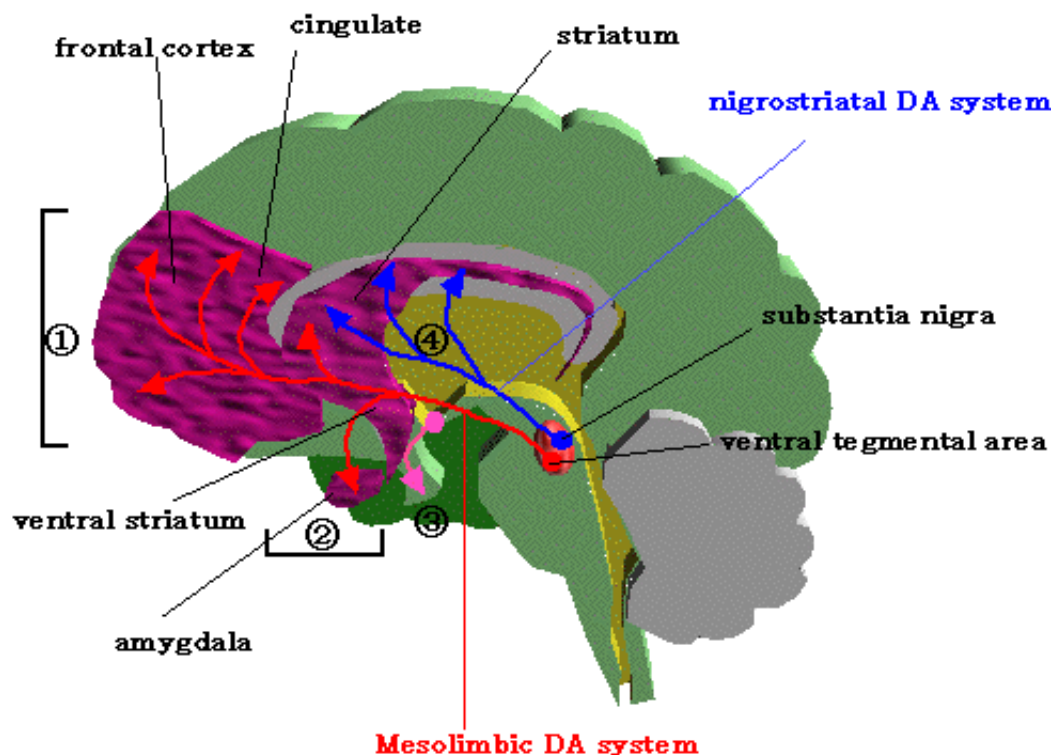
- 1: spiperidol
- 2: trifluoperidol
- 3: fluphenazine
- 4: droperidol
- 5: haloperidol
- 6: thiothixene
- 7: trifluoperazine
- 8: prochlorperazine
- 9: clozapine
- 10: thioridazine
- 11: chlorpromazine
- 12: sulpiride
- 13: promazine

D2受容体遮断作用と臨床用量がよく相関する。(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	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。

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

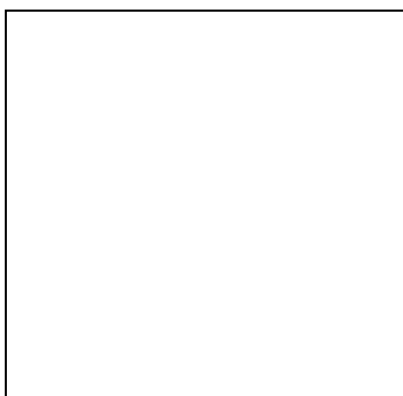


統合失調症治療薬は、1)の中脳皮質系DAと、2)の中脳辺縁系DAに働き、抗精神病作用と鎮静作用を示す。
 副作用の錐体外路症状は、4)の黒質線条体系のD2受容体の遮断により引き起こされる。
 prolactin分泌などの内分泌障害は、3)の視床下部・下垂体系DA遮断によりおこる。
 その他、中枢ヒスタミンおよびセロトニン受容体の遮断作用がある。
 また、末梢ムスカリン受容体遮断および α_1 受容体遮断作用による副作用も生じる。

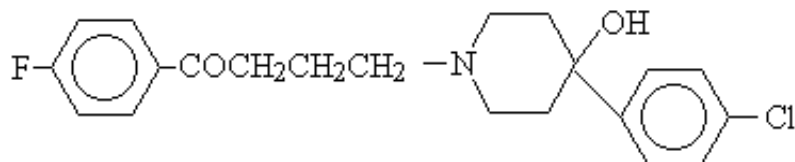
12、化学構造と薬理効果と副作用

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	1>D2	弱い	中程度	強い	強い	
	fluphenazine	D2> 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。 他の抗精神病薬に付加。
Benzamide系	sulpiride	D2>> 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> 1	強い	大変強い	弱い	大変弱い	1%に悪性症候群

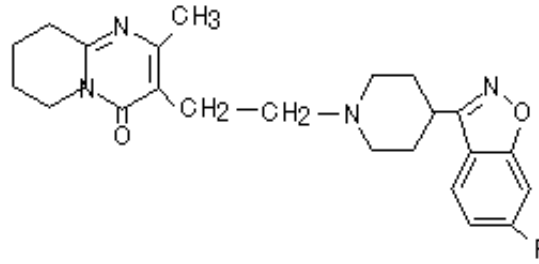
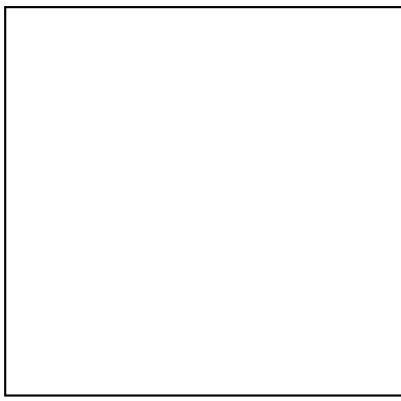
第2世代薬	薬物	受容体遮断	特徴、副作用など
Dibenzodiazepine系	clozapine	D4>5-HT2>D2	意欲賦活作用。 agranulocytosis(0.8%)のため未承認。
Heterocyclic系 SDA (serotonin-dopamine antagonist)	risperidone	5-HT2>D2	1遮断による起立性低血圧。
	perospirone		我国で開発。効果発現が速い。抗精神病作用は強い。
	quetiapine		抗コリン作用はほとんどなし。1遮断による起立性低血圧。血糖値上昇。効果発現が遅い。
	olanzapine		副作用として血糖値上昇。
	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。

reserpine

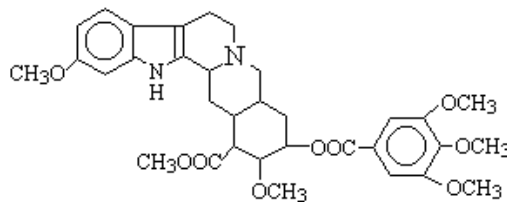
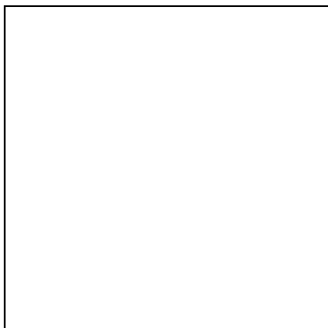
インド蛇木から抽出された。犬や猿に与えるとおとなしくなることから、精神分裂病の治療に用いられたが、抑うつ状態を作るので、使用されなくなってきた。最近では、高血圧の治療薬の利用の方が多い。

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。

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

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。尾状核のドー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)

米国Columbia大学で、統合失調症の初発患者をhaloperidolとolanzapineで治療した時の脳容量を104週間にわたって追跡した。Haloperidolは灰白質容量を減少させたが、olanzapineは減少させなかった。また、脳容量の変化が精神病理所見とよく相関した。非定型薬の持つ神経栄養因子、神経防御、神経発生刺激効果により、病態生理作用が改善されると考えられる。(J.A.Lieberman et al, Arc Gen Psych, 62, 361, 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、SGA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. Gen. Psychiatry, 63, 1079-1087, 2006)