

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—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-HT ₂ 阻害薬の clozapine や risperidone が効く。 5-HT _{2A} 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。

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。
heterocyclic系	D2と5-HT2A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)	clozapine
	risperidone
	perospirone
	quetiapine
	olanzapine
	blonanserin

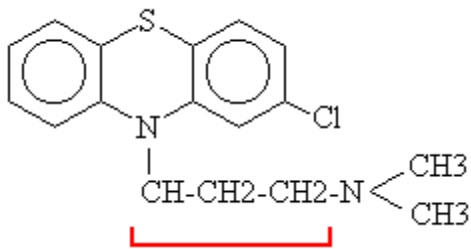
Quinolinone 系	シナプス後 D2 の弱い遮断作用だけでなく、シナプス前 D2 (自己受容体) の刺激作用 (partial agonist) として働く。
	aripiprazole

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。

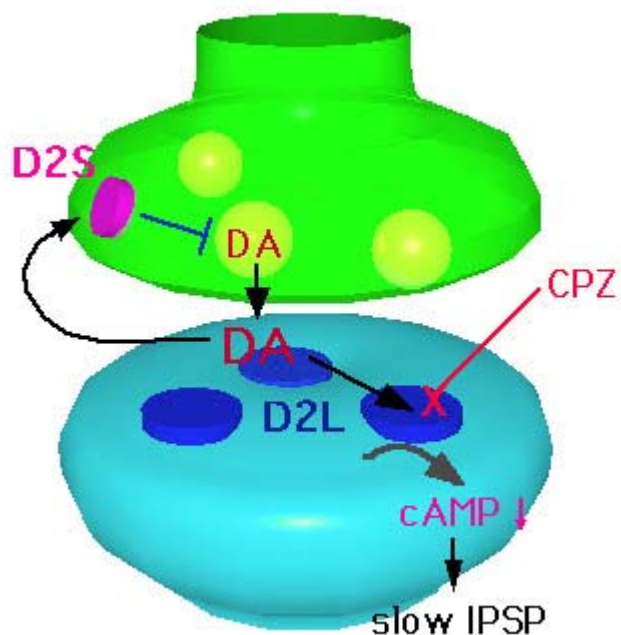
7、Chlorpromazine (CPZ) の薬理作用



chlorpromazine 活性基は、CH-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂ 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



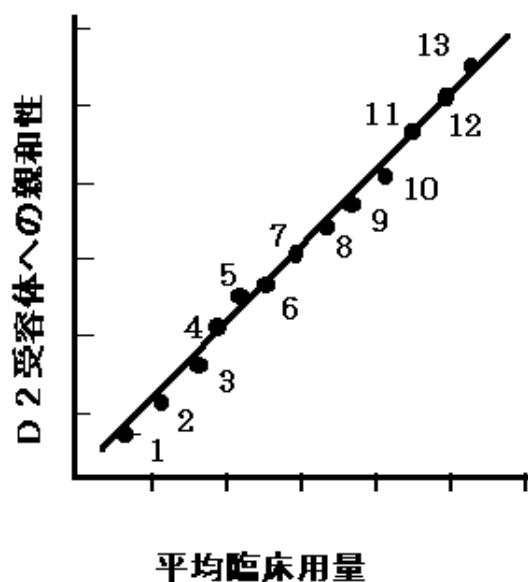
Dopamine シナプスとD2受容体

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、adenylyl 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: spiperidol
- 2: trifluoperidol
- 3: fluphenazine
- 4: droperidol
- 5: haloperidol
- 6: thiothixene
- 7: trifluperazine
- 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により、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。

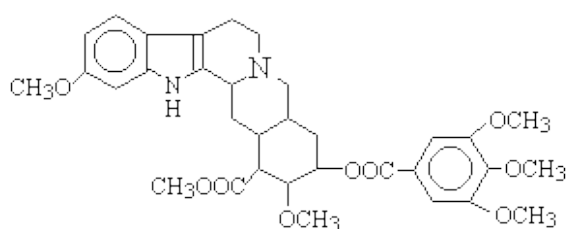
reserpineの作用機作

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。

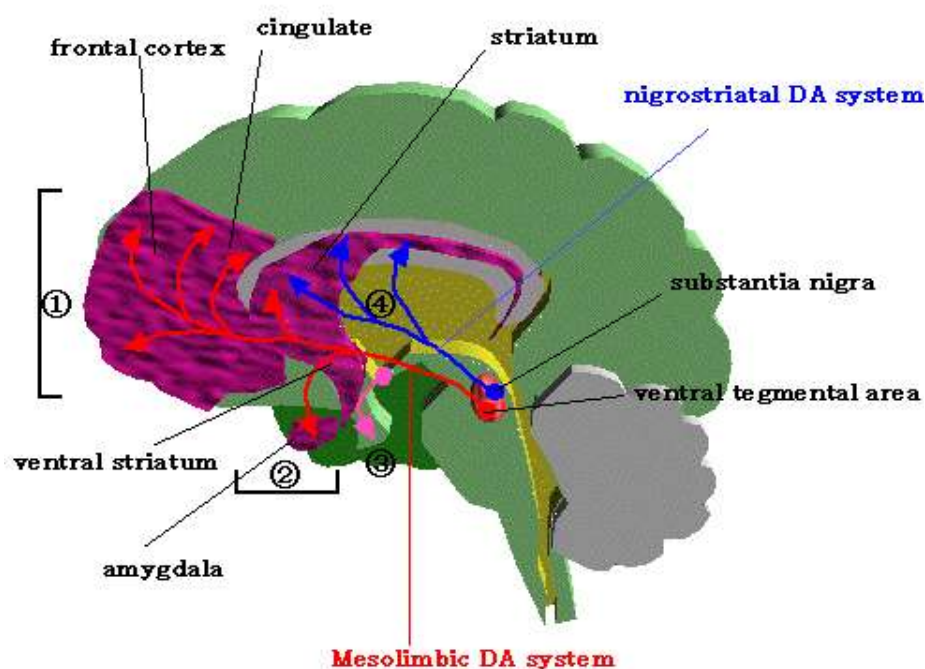
reserpineの副作用

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。

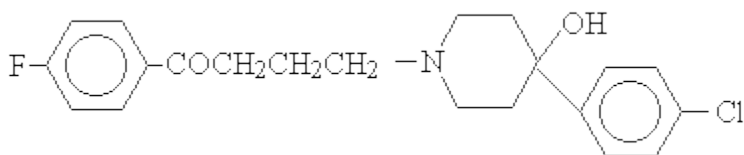
その他、中枢ヒスタミンおよびセロトニン受容体の遮断作用がある。

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

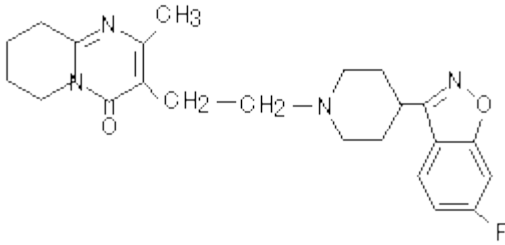
第1世代薬	薬物	受容体遮断	治療効果	錐体外路症状	鎮静作用	起立性低血圧	特徴、副作用など
Phenothiazine 系	chlorpromazine	$\alpha 1 > D2$	弱い	中程度	強い	強い	
	fluphenazine	$D2 > \alpha 1$	強い	強い	弱い	大変弱い	
Iminodibenzyl 系	carpipramine	$5-HT > D2$	弱い	弱い	弱い	大変弱い	意欲賦活作用。 他の抗精神病薬に付加。
Benzamide 系	sulpiride	$D2 \gg \alpha 1$	弱い	弱い	弱い	弱い	プロラクチン上昇、 無月経の副作用
Butyrophenone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

			特徴、副作用など
第2世代薬	薬物	受容体遮断	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	risperidone	5-HT2>D2	α1 遮断による起立性低血圧。
SDA (serotonin-dopamine antagonist)	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。α1 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)

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、費用の点で劣っていないと結論している。(P.B.Jones et al, Arch. Geb. Psychiatry, 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)