

図 2. QTL 解析の手順

(筆者作成)

(複雑遺伝形質, 多因子制御, 量的形質)は相互に関連しており, 三位一体の関係にあるといえる。精神疾患における量的形質とは何であるかは重要な問題であるが, 精神疾患における表現型—遺伝子相関を明確にさせるためには, 表現型としてカテゴリカルな診断 (たとえば統合失調症, 気分障害など) を用いるより, もっと生物学的な基盤にもとづいた連続的なパラメータを解析対象としたほうが合理的である。現在候補にあげられている精神疾患のエンドフェノタイプが, 量的形質になっているのは上記の理由からも理にかなっている。

1. 動物を用いた QTL 解析の方法

最終的にはヒトで PPI 解析をおこない, 関連制御遺伝子を同定しなければならないが, 前段階として動物を用いて行動遺伝子解析をおこなう利点として, つぎのようなことが考えられる: ① 実験動物 (ここではマウスを用いた) は, 遺伝的背景の均質な集団を大規模にそろえることができる, ② ①に関連して, ヒトサンプルでは解析することがむずかしい遺伝子間相互作用 (epistatic interaction) を調べることも比較的容易である¹⁾, ③ 世界的なゲノムプロジェクトの進行により, モデル動物の全ゲノム配列, EST (expressed sequence

tag), complementary DNA (cDNA) などの情報が充実してきている²⁴⁾, ④ 以上のような遺伝学的解析の利点を活かして動物で責任遺伝子が同定できれば, ヒトにおいて候補遺伝子として解析できる。

実験動物を用いて QTL 解析をおこなう場合, 最初に標的表現型に関してなるべく両極端の性質を示す系統 (F0 世代) を選択することが望ましい⁵⁾ (図 2)。それらの系統の掛け合わせでできる子の世代 (F1 世代) は, すべての個体で遺伝子型は同一となり, F0 世代の両系統の遺伝情報を半分ずつ受け継いでいる。F1 世代の兄妹交配により F2 世代を作製すると, 各個体により F0 世代の 2 つの系統から受け継ぐ遺伝情報の割合にばらつきが生じる。F2 世代の個体を数多く作製し, 各個体につき表現型の計測と遺伝子型の決定をおこない, 両者を対応させ連鎖解析をおこなうことにより, 表現型を制御している遺伝子座を求めることが可能となる。

2. マウス系統の選択, 遺伝率の計算

実際の PPI の計測は, 図 3 に示すパラメータ設定のもとにおこなった。120 dB のパルスと組み合わせるプレパルスとして, 0 db [P (pulse) alone または startle response (驚愕反応) そのものをみるもの], 72, 74,

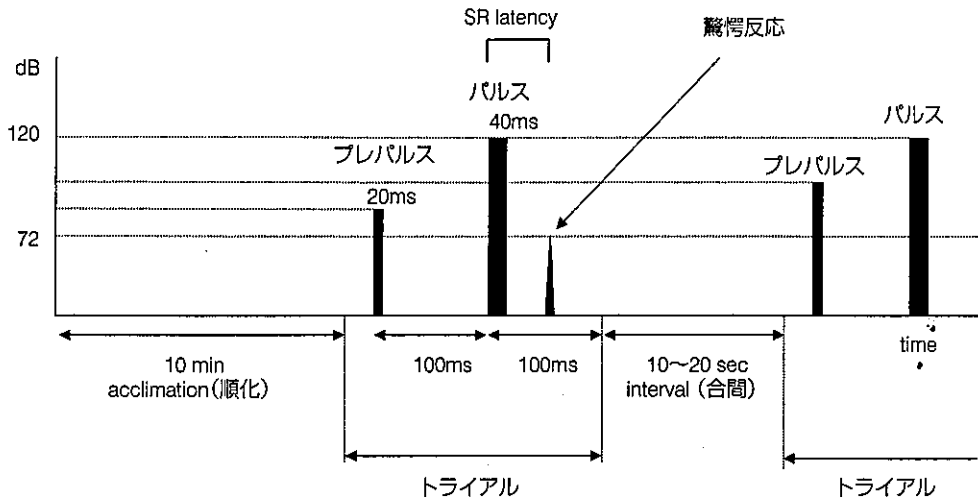


図 3. プレパルスインヒビション計測の実際の各パラメータ
 プレパルスの大きさは、0, 72, 74, 78, 82, 86 dB の 6 種類を用いた。 (筆者作成)

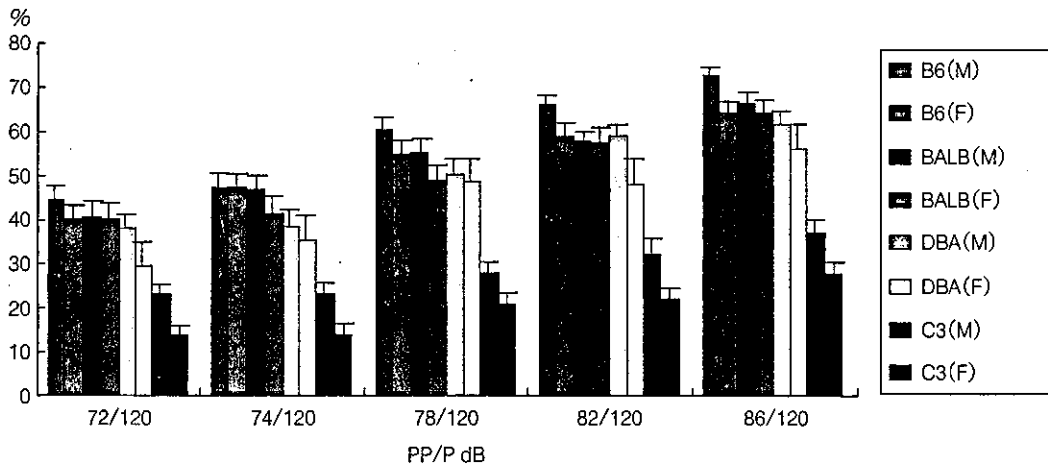


図 4. マウス・プレパルスインヒビションの系統差, 性差
 5 種類のプレパルスレベルにおいて, 4 系統のマウスの雌雄でプレパルスインヒビションを調べた。
 PP: prepulse, P: pulse, M: male, F: female (筆者作成)

78, 82, 86 dB の 6 種類と, プレパルスもパルスも与えないトライアル, 計 7 種類のトライアルをランダム順序で 7 回くり返し, 1 回の測定セッションとした (1 回の測定では, 各トライアルとも 7 回, 合計 49 回のトライアルをおこなう)。今回われわれは, パルスを与えてから驚愕反応が生じるまでの時間, SR (startle response) latency も連鎖解析の対象とした。

PPI を調べたマウスの系統は, C57 BL/6 (B6), BALB/c, DBA/2, C3 H/He (C3) の 4 系統で, それぞれの雌雄も解析した。図 4 からわかるように, 各系統とも各プレパルスの音圧で性差による PPI の違いは

みられなかった。そして, プレパルスの大きさにかかわらず B6 が最も大きい PPI を示し, C3 が最も PPI が小さかった。そこで, B6 と C3 を F0 世代として選択した。これら F0 世代から F1 世代個体を作製し, さらに F2 世代を約 1,000 匹作製した。F1 世代, F2 世代での PPI 値の分散 (それぞれ V_{F1} , V_{F2}) を調べることにより, 次式から広義の遺伝率 (h^2) が求まる。

$$h^2 = (V_{F2} - V_{F1}) / V_{F2}$$

表 1 に各プレパルスレベルにおける PPI の遺伝率を示す。遺伝率は, 雄より雌で低い傾向があり, 全体でも平均 20% と低めである。これは, マウスでは PPI とい

表 1. プレパルスインヒビションの遺伝率

PP/P (dB)	72/120	74/120	78/120	82/120	86/120	平均値
オス	0.14	0.39	0.31	0.15	0.32	0.26
メス	0.10	0.06	0.16	0.18	0.20	0.14
全体	0.12	0.23	0.24	0.16	0.26	0.20

PP : prepulse, P : pulse

(筆者作成)

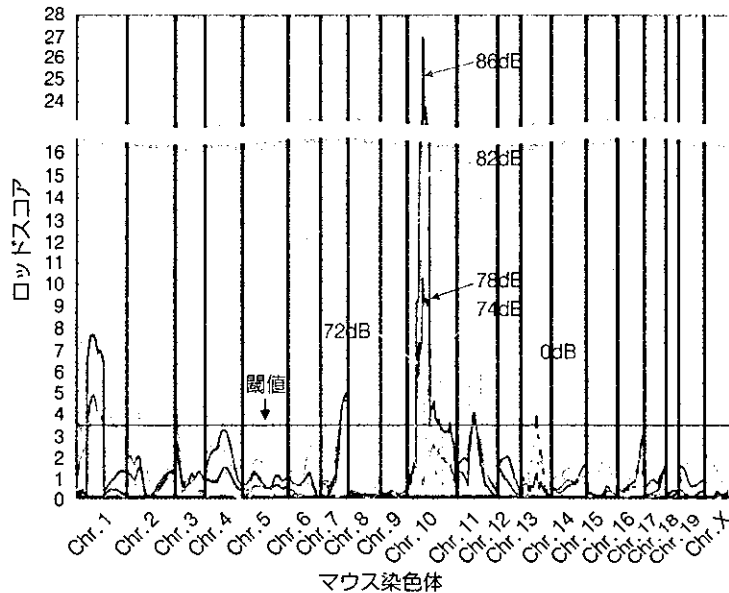


図 5. マウス・プレパルスインヒビションの QTL 解析

全ゲノムスキャンの結果を示している。

Chr : chromosome (染色体)

(筆者作成)

う行動は環境要因の影響を受けやすいことを示している。ヒトでは PPI の遺伝率を調べた報告がひとつあるが、50%以上と報告されており⁶⁾、統合失調症の遺伝率と同等である。

3. PPI の QTL 解析の結果

約 1,000 匹の F2 世代個体の PPI を測定し、80 個のゲノムワイドマイクロサテライトマーカーを用いて各個体の対立遺伝子型を決定し、composite interval mapping (CIM) 法により PPI を制御している遺伝子座を求めたものが図 5 である。ゲノムワイド解析で $p < 0.05$ となるロッドスコアの閾値は、permutation test (並べかえ検定) で計算した。この閾値を超えるロッドスコアを示した染色体領域は、PPI で 6 か所、驚愕反応 (prepulse=0 dB) で 4 か所あった。これから以下のような

ことが読み取れる。

- ① プレパルスの大きさによって PPI QTL の位置に違いはない。これは、生物学的に考えて理解しやすい結果といえる。
- ② マウス染色体 10 番の PPI QTL ロッドスコアは 27 を超え大きな値を示すが、PPI は全体としてひとつの大きな効果をもつ遺伝子 (座) によってだけ決まるものでなく、複数の遺伝子 (座) によって制御されている。
- ③ PPI QTL と驚愕反応 QTL は、染色体 11 番では重なりがあるものの、それ以外の染色体領域では重なりがない。これは、PPI と驚愕反応は大部分が異なる遺伝子セットによって制御されている可能性を示唆している。

PPI QTL のうち、染色体 13 番のピークをマーカー

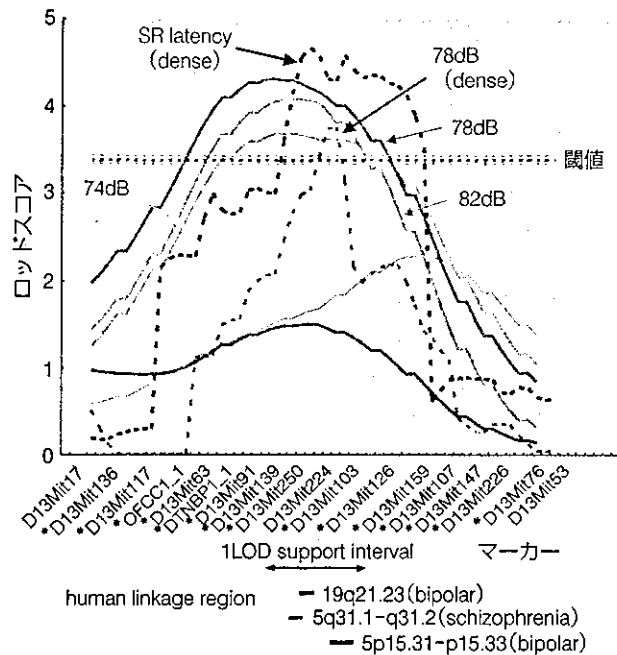


図 6. マウス染色体 13 番の高密度マッピング

図中で星印をつけたマーカーが後から追加した高密度マーカーである。“dense”は、高密度マーカーによる QTL ピークを表している。高密度マッピングの結果、*OFCC1* と *DTNBP1* は明らかに QTL ピークからはずれることがわかる。
(筆者作成)

を増やして高密度タイピングしたものが図 6 である。高密度タイピングの結果は、プレパルスレベル 78 dB に対しての PPI ピークのみを破線で示してある。これからわかるように、高密度マッピングによってピークの裾野を絞ることができる。ピークから 1 lod 下がった領域 (1 LOD support interval とよぶ) は、ヒト統合失調症で連鎖が報告されているヒト染色体 5 q 31.1-31.2⁹⁾、双極性障害で連鎖が報告されているヒト染色体 5 p 15.31-15.33、19 q 21.23⁹⁾の相同領域にあたる。最初のマッピングでは、マウス染色体 13 番 QTL の候補遺伝子として、ヒト統合失調症の 6 p の有力な候補遺伝子である *dysbindin (DTNBP1)*⁹⁾ と *MRDS 1 (OFCC1)*¹⁰⁾¹¹⁾ が考えられたが、高密度マッピングによりそれらは位置的に除外された。図 6 には、SR latency についても高密度マーカーでロッドスコアを算出した情報が加えてある。全ゲノム上で、PPI の QTL と SR latency の QTL が重なったのはこの領域だけである。SR latency の生物学的な意味づけは不明であるが、神経インパルスの伝達速度に関係する遺伝子とその基盤のひとつとしてあると

考えることができる。この予想が正しいとすると、マウス染色体 13 番 QTL の候補遺伝子は、感覚情報フィルター機能に関係していて、かつ神経伝達速度・効率にも関係する分子が責任遺伝子である可能性が出てくる。現在、可能性のある位置的・機能的候補遺伝子をさらに解析中である。

おわりに

最初にも述べたが、今後の精神疾患遺伝子研究の精密化のひとつとして、精神疾患から生物学的基盤に対応する表現型 (エンドフェノタイプ) を抽出し、それら表現型に関与する責任遺伝子を同定していく戦略は重要と思われる。そのような努力によって、より明確な genotype-phenotype correlation (遺伝子型-表現型相関) を検出できる可能性が生まれ、分子にもとづいた疾患や病態の分類・整理、より合理的できめ細やかな治療方針策定基準の提供などが可能になると思われるからである。そして、PPI は、今後も更なる研究の発展が望まれる表現型のひとつであると考えられる。



文献

- 1) Yoshikawa T, Watanabe A, Ishitsuka Y *et al* : Identification of multiple genetic loci linked to the propensity for "behavioral despair" in mice. *Genome Res* **12** : 357-366, 2002
- 2) 吉川武男, 石塚祐一, 中谷紀章ほか : 気分障害 (うつ病) の遺伝的基盤—動物モデルのQTL解析. *Molecular Medicine* **40** : 280-287, 2003
- 3) Okazaki Y, Furuno M, Kasukawa T *et al* : Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs. *Nature* **420** : 563-573, 2002
- 4) Waterston RH, Lindblad-Toh K, Birney E *et al* : Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature* **420** : 520-562, 2002
- 5) 鶴飼保雄 : ゲノムレベルの遺伝解析. 東京大学出版会, 東京, 2000, pp. 53-54
- 6) Anokhin AP, Heath AC, Myers E *et al* : Genetic influences on prepulse inhibition of startle reflex in humans. *Neurosci Lett* **353** : 45-48, 2003
- 7) Lewis CM, Levinson DF, Wise LH *et al* : Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II : schizophrenia. *Am J Hum Genet* **73** : 34-48, 2003
- 8) Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF *et al* : Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III : bipolar disorder. *Am J Hum Genet* **73** : 34-48, 2003
- 9) Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ *et al* : Genetic variation in the 6p22.3 gene *DTNBPI*, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet* **71** : 337-348, 2002
- 10) Straub RE, Matsumoto M, Egan MF *et al* : MRDS1 (6p24.3) is associated with schizophrenia in both adult onset and childhood onset schizophrenia families. *Am J Med Genet PartB (Neuropsychiatric Genetics)* **122 B** : 18, 2003
- 11) Yamada K, Detera-Wadleigh SD, Iwayama-Shigeno Y *et al* : Confirmation of association at the MRDS1 (OFCC1) locus in Japanese schizophrenia samples. *Am J Med Genet PartB (Neuropsychiatric Genetics)* **130 B** : 82, 2004

PART 7 基礎編

3. 最初期遺伝子と核内情報 伝達系

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科精神行動医学分野 伊藤 卓
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科精神行動医学分野教授 西川 徹

はじめに

生物は、個体の恒常性を維持し環境の変化に対応するために、細胞外からの刺激を細胞表面から情報として取り込み、その情報を細胞内の種々の分子の相互作用を介して核に伝えることにより、各種遺伝子の発現制御などを誘導し最終的な細胞としての応答を引き起こす。細胞が外界からの刺激に応答してその遺伝子発現パターンを変化させる際、最も初期に発現が誘導される遺伝子の一群が最初期遺伝子 (immediate early gene: IEG) である。これらは、自身の転写誘導に新たな蛋白質合成を必要とせず、細胞が紫外線、熱、ホルボールエステル、サイトカイン、ホルモンなどのさまざまな刺激を受けとった際、必要に応じてすみやかにかつ一過性に転写される。こうした IEG は、その機能によって2つに大別される。1つは転写因子をコードする一群であり、早期に誘導された遺伝子産物が他の遺伝子の転写を制御し、シグナルカスケードの新たなスイッチングをおこなうと考えられている。もう一方は、転写因子以外の機能蛋白質をコードした一群で、細胞の表現型に直接

影響をあたえる。

神経細胞においても、さまざまな神経活動の変化や中枢性薬物の投与によって IEG が誘導されることが知られている。近年、記憶や学習、中枢神経刺激薬による精神病様症状の発現、抗精神病薬の薬理効果の発現などの現象の基盤には、脳の神経可塑的变化が関与していると考えられるようになった。神経可塑的变化とは、新たな遺伝子の発現によって、細胞レベルおよび神経回路レベルにおいてその機能が長期的に再編されることを意味しており、この変化の最も初期に起こるイベントが IEG の誘導である。したがって、神経細胞の活動を長期的に変化させるような遺伝子カスケードを解析するにあたっては、直接的な引き金として最も初期に誘導される因子、すなわち IEG の解析がきわめて有用である。同時に、こうした性質は、それぞれの刺激によって活動性が変化する脳部位を知る指標となるため、脳の activity mapping 法として広く応用されている¹⁾。ここでは、非定型抗精神病薬に対する IEG および関連する核内情報伝達系の応答性について、定型抗精神病薬や統合失調症様症状発現薬への応答性と比較しながら

ら概説する。

c-fos 遺伝子

神経細胞における IEG のなかで最もよく研究されているものとして *c-fos* 遺伝子をはじめとする *fos* ファミリーがある。*c-fos* の基礎発現量は多くの組織においてきわめて低いレベルに保たれているが、刺激が加えられると mRNA の発現が数分以内に急激に増加しはじめる。Fos 蛋白への翻訳は、刺激後約 30~90 分で生じる。この現象は一過性であり、半減期は mRNA レベルで 20 分以内、蛋白レベルで約 2 時間と短い。

c-fos のプロモーター領域には CaRE/CRE (calcium/cAMP response element) が存在し、リン酸化された CRE binding protein (CREB) を介して転写が誘導されると考えられている。*c-fos* 遺伝子は leucine zipper 構造をもつ転写因子をコードし、*fosB*, *fra-1*, *fra-2* とファミリーを構成する。*c-fos* 遺伝子産物は、核内へ移行した後、やはり leucine zipper 構造をもつ *jun* ファミリー (*c-jun*, *junB*, *junD*) の遺伝子産物と Fos/Jun ヘテロダイマーを形成し、転写因子 activator protein-1 (AP-1) として機能する。AP-1 は、AP-1 保存配列とよばれる DNA 配列に特異的に結合し、下流の遺伝子発現を制御する。*c-Fos* は単独では DNA 結合能をもたず、転写因子としての活性は Jun ファミリーのどのメンバーとヘテロダイマーを形成するかによって決まる。*c-Fos/c-Jun* ダイマーは転写活性因子として機能するのに対し、*c-Fos/JunB* ダイマーは転写抑制因子として機能することが示唆されている⁴⁾。

脳において AP-1 が転写を制御する遺伝子としては、nerve growth factor (NGF), proenkephalin, prodynorphin, endorphin, neurotensin, neuropeptide Y などが報告されている。しかし、それぞれの刺激に対応した *c-fos* の標的遺伝子については、現状では解析する手法がまだまだ十分発達しておら

ず、多くの場合不明である。

一方、神経精神薬理学的研究においては *c-fos* の転写因子としての側面だけではなく、もう一つの側面に着目した研究が多い。すなわち、基礎的な *c-fos* 発現量はきわめて低レベルであるため、刺激により誘導された *c-fos* の脳内分布パターンは、加えられた刺激に反応する神経細胞・回路の活動性変化を反映しているとみなすことができる。したがって、上述したように“brain activity mapping”の一手法として向精神薬の作用特性の検討に用いられている。この手法を用いると、ある刺激に対する脳の反応を、脳の部位別に、さらに細胞単位で詳細に検討することが可能となる。この観点から、おもに齧歯類を用いて中枢神経刺激薬や抗精神病薬の作用機序を検討した知見を中心に紹介する。

抗精神病薬による最初期遺伝子誘導²⁾³⁾

抗精神病薬はそれ自身の作用によって、脳のさまざまな部位で *c-fos* の発現を誘導することが知られている。脳での *c-fos* の誘導パターンは、投与された薬物の種類によって異なり、この違いを解析することがそれぞれの薬物のターゲットとなる部位や、作用機序の解明に用いられてきた。とりわけ陰性症状への特異的な改善効果と、少ない錐体外路系への副作用という特徴をもつ非定型抗精神病薬の登場以後、非定型抗精神病薬の作用機序を脳内 *c-fos* マッピングを用いて検討する研究が数多く報告されてきた。とくに定型抗精神病薬であるハロペリドールと、非定型抗精神病薬である clozapine に対するラット脳での Fos の誘導パターンの違いを、それぞれの薬理効果と関連させて検討したものが多く (表 1)。

1) 線条体

ハロペリドールをはじめとする定型抗精神病薬が、線条体のおもに背外側部において *c-fos* を誘

表1 Clozapine およびハロペリドール投与のラット前脳部での
c-Fos 免疫反応への影響

Compound	Nucleus accumbens	Prefrontal cortex	Lateral striatum
Clozapine	+	+	0
Haloperidol	+	0	+

+ : significant increase

0 : no significant increase.

(Robertson *et al.*, 1992⁷⁾より引用)

導することは以前から知られてきた。この現象は、DAD2 受容体の作動薬で遮断されること、および、誘導された c-Fos 蛋白陽性細胞の分布が D₂受容体の分布と一致することなどから、D₂受容体を介した作用であると考えられている。一方、clozapine に代表される非定型抗精神病薬は、線条体における c-fos の誘導をほとんど生じさせないか、もしくはごく軽度にしかり引き起こさない。以上の所見から、線条体における c-fos 誘導の程度は、薬物のもたらす錐体外路症状の程度と関連していると考えられており、非定型抗精神病薬が錐体外路症状を起ししがたいことを反映していると推測される。

しかし、D₂遮断作用をもつ非定型抗精神病薬が、なぜ線条体では c-fos をほとんど誘導しないのかという点に関しては、抗ムスカリン作用との関連などが示唆されているが、まだ詳細はわかっていない。また、最近、線条体背外側部での c-fos 誘導はおもに急性の錐体外路症状と関連しており、長期投与による慢性錐体外路症状は尾状核・被殻における FosB の誘導と関連することが示唆され、非定型抗精神病薬は、やはり、この部位における FosB の誘導を示さないことが判明してきている。

2) 側坐核

ハロペリドールおよび clozapine はともに、側坐核における c-fos の発現を誘導する。ハロペリドールは shell および core の両部位において c-fos を誘導する。一方、clozapine は shell 優位に c-

fos 誘導を示す。さらに、錐体外路症状は惹起するが抗精神病作用を示さないメトクロプラミドは、core においてのみ c-fos の発現を誘導する。以上の知見から、側坐核の shell における c-fos の発現誘導は、抗精神病薬の陽性症状に対する効果と関連していると考えられている。Robertson らは、c-Fos 陽性細胞数が線条体よりも側坐核で優位となる薬物について“非定型”とよぶことを提唱している。clozapine の側坐核に対する作用は、DAD3 受容体の作動薬で一部が遮断されることから、D₂受容体だけでなく D₃受容体も関与していると考えられている。

3) 前頭前野

近年、神経心理学的研究や画像研究などにより、統合失調症患者における前頭葉機能の障害が想定され、さらにその機能障害が陰性症状と関連することが強く示唆されるようになってきている。clozapine の前頭葉、とりわけ前頭前野に対する作用については多くの報告が存在する。

Clozapine は、前頭前野における c-fos の発現を誘導することが知られているが、定型抗精神病薬はこの作用をほとんど示さない。c-Fos の誘導は、前頭前野腹側・深層の錐体細胞に限局され、細胞外 DA レベルの増加を伴う。また、ノルアドレナリンやアセチルコリンの遊離が促進しているとの報告もある。以上のように、clozapine の前頭前野に対する作用は、定型抗精神病薬と比較するときわめて特異的である。このことから、clozapine のもつ陰性症状の改善効果というユニークな特徴

は、前頭前野に対する作用と関連することが想定されてきた。clozapine で認められる前頭前野の *c-fos* の分布パターンは、他の非定型抗精神病薬でもおおむね同様のものが報告されている。しかし、リスペリドンなど、やや異なった挙動を示すものも知られており、それぞれの非定型抗精神病薬の、各種受容体への親和性の違いを反映している可能性も指摘されている（表2）。

非定型抗精神病薬の前頭前野に対する作用のメカニズムに関しては、現在ではまだ一致した見解には至っていない。Clozapine は DAD1, D₂受容体への中程度の親和性に加え、D₃, D₄受容体への比較的強い遮断薬としての作用をもつ。さらに 5-HT₂ (5-hydroxytryptamine₂) 受容体やアドレナリン α_1 受容体、ムスカリン性コリン受容体への遮断薬作用も知られている。また D₃, D₄受容体に強い親和性をもつ DA 作動薬であるキンピロールの投与によって、clozapine が誘導する前頭前野の Fos の誘導が遮断されることが知られている。さらに、D₃ 選択性の強い DA 作動薬 7-OHDPAT の投与では、この遮断作用が認められないことから、前頭前野における clozapine の Fos 誘導への D₄ 受容体の関与が考えられている。しかし、D₁, D₂, D₃, D₄ の各 DA 受容体サブタイプの遮断薬単独投与では、clozapine 様の Fos 誘導を認めないことから、D₄ 受容体への拮抗作用のみで clozapine の作用を説明することはできない。

また、5-HT 系や α アドレナリン系、コリン系などの関与も提起されているが、いずれも単独の遮断薬では前頭前野での Fos 誘導を認めない。さらに、5-HT_{2A} 受容体の遮断薬や α_1 受容体の遮断薬にハロペリドールを加えたコンビネーション実験においても Fos 誘導を認めないことから、1 つもしくは 2 つの受容体系のみでの説明は困難と考えられ、さらに複雑な “multireceptor” を介した機構の存在が示唆される。また、未知の新規受容体を介している可能性も否定できない。いずれにせよ、前頭前野での非定型抗精神病薬の作用機序を

明らかにすることは、統合失調症の陰性症状の分子病態の解明に繋がる可能性があり、今後の更なる検討が必要であろう。

統合失調症様症状発現薬の最初期 遺伝子誘導と抗精神病薬³⁾⁶⁾

1) 統合失調症様症状発現薬が誘導する 最初期遺伝子発現パターン

覚醒剤（アンフェタミン類）、コカイン、フェンサイクリジン（phencyclidine：PCP）などの薬物を乱用したヒトでは、統合失調症と区別しがたい精神病状態が出現することが知られてきた。これまでの研究により、統合失調症様症状と最も関連が深い薬理作用は DA 伝達亢進作用と NMDA 型グルタミン酸受容体遮断作用であると考えられている。このうち、覚醒剤（アンフェタミン類）やコカインを含む DA 作動薬は、おもに抗精神病薬が有効な、統合失調症様の幻覚・妄想状態を引き起こす。一方、PCP、ケタミンなどの NMDA 受容体遮断薬は、このような幻覚・妄想状態に加え、抗精神病薬に抵抗する感情鈍麻、意欲減退、社会的引きこもりなどの陰性症状に類似の症状も惹起する。そこで、覚醒剤投与動物が、統合失調症の陽性症状のモデルとして、また、PCP 投与動物が、陰性・陽性症状を含む統合失調症のより包括的モデルとして、統合失調症の病態解析や治療法開発に応用されている。このため、以上のモデル動物の脳においても、IEG の応答性が数多く検討されている。

覚醒剤、コカインの急性投与によっては脳の広範な部位で *c-fos* の発現が急速かつ一過性に誘導されることが多く報告されてきた。mRNA レベルでは薬物投与後 1 時間以内でピークとなり、約 24 時間でベースラインにもどる。この誘導は線条体において最も詳しく解析されており、D₁ 型 DA 受容体選択的遮断薬の SCH23390 が著明に抑制するため、主として中枢神経刺激薬の DA 伝達促

表2 非定型抗精神病薬の各種受容体への作用

Atypical antipsychotic	Receptor, action							
	Dopamine			Norepinephrine		Histamine 1	Acetylcholine	Serotonin 5-HT _{2A}
	D ₁	D ₂	D ₄	α ₁	α ₂			
Clozapine	+	+	+	+	+	+	+	+
Risperidone	+	+	+	+	+	+	0	+
Olanzapine	+	+	+	+	+	+	+	+
Sertindole	+	+	?	+	+	+	+	+
Quetiapine	+	+	0	+	+	+	0	+
Ziprasidone	+	+	?	+	0	+	0	+

+ : drug blocks receptor
 0 : drug does not block receptor
 ? : effects at receptor unknown

(Ananth *et al*, 2001³¹より引用)

進作用により、少なくとも一部は D₁型 DA 受容体を介して引き起こされると考えられている。D₂型受容体選択的遮断薬も強く抑制するが、それ自身が *c-fos* 遺伝子を誘導する脳部位があるため、完全な拮抗効果を示すのかどうかは結論が得られていない。さらに、DA 系だけではなく、5-HT 系や NMDA 受容体を介した伝達系など、他の神経伝達系も関与していることも示唆されている。

NMDA 型グルタミン酸受容体の遮断薬で、幻覚・妄想状態とあわせて陰性症状も惹起することで知られる PCP の急性投与では、二相性の *c-fos* 誘導が報告されている。すなわち海馬、大脳皮質、小脳顆粒細胞層では投与後 30 分で、後部帯状回、小脳プルキニエ細胞層では 2~6 時間後に *c-fos* が誘導され、このうち後部帯状回の *c-fos* 誘導は PCP の神経毒性との関連が推測されている。

DA 作動薬と NMDA 受容体遮断薬投与後に誘導される、脳内 *c-Fos* または *c-fos* の分布パターンは互いに異なり、統合失調症様の異常の違いや、動物における行動変化の違いと対応する、脳の情報処理障害を反映していると推測されている。たとえば、大脳新皮質においては、メタンフェタミン(覚醒剤の一種)投与後に第2層から第6層に強い *c-Fos* 発現誘導が見られるのに対して、PCP 投与時には大脳新皮質の第4層より下層に目立

つ、線条体においては、メタンフェタミン投与後に内側部で著明な *c-Fos* 発現が誘導されるのに対して、PCP 投与後には側脳室周囲を除いて *c-Fos* 発現は弱い。

2) 統合失調症様症状発現薬の最初期遺伝子誘導に対する抗精神病薬の影響

二種類の統合失調症様症状発現薬が引き起こす *c-fos* 遺伝子の発現に対する抗精神病薬の効果には、差異が認められる。覚醒剤投与後の *c-fos* 遺伝子誘導は、定型・非定型双方の抗精神病薬によって著明に抑制される。これにくらべて、抗精神病薬の PCP その他の NMDA 受容体遮断薬による *c-fos* 遺伝子誘導に対する抑制作用は、はるかに弱い。また、非定型の方が定型より強い抑制作用をもつ傾向が見られる。たとえば、PCP が後部帯状回に引き起こす *c-Fos* 誘導は、clozapine やオランザピンで強く抑制されるが、ハロペリドールでは有意な影響を受けない。非定型抗精神病薬は、D₂受容体にくらべて相対的に 5-HT_{2A}受容体を強力に阻害するが、側坐核、梨状葉皮質で PCP によって誘導される *c-Fos* の発現を、5-HT_{2A}受容体の選択的遮断薬である M100907 が減弱させる。これらの所見から、陰性症状などの DA 伝達亢進に依存しない難治性の統合失調症状に対する非定型

抗精神病薬の治療効果の一部が、5-HT_{2A}受容体を介して発揮されていることが推測される。

一方、PCPの投与後に、前頭前野で見られるIEG, arc (activity-regulated cytoskeleton-regulated protein gene)の発現誘導を、clozapine, オランザピン, リスペリドンが阻害するが、ハロペリドールは有意な効果を及ぼさないという報告がある。この事実も、非定型抗精神病薬が定型抗精神病薬と作用が異なり、PCPが引き起こす難治性統合失調症状モデルに、より高い効果をもつことを示唆している。

以上のように、統合失調症様症状発現薬によって誘導される最初期遺伝子の発現パターンは、統合失調症の陽性症状および陰性症状に関与する神経回路の活動異常を反映する可能性があり、これに対する拮抗作用の特徴を観察することによって、抗精神病薬の臨床効果の予測や作用機序の研究に応用できると考えられる。したがって、PCPが誘導する最初期遺伝子発現を著明に抑制する物質が見出されれば、統合失調症の難治性症状に対しても有効性の高い新たな非定型抗精神病薬となることが期待される。

おわりに

これまで述べてきたように、抗精神病薬や中枢神経刺激薬に対するIEGの挙動を調べることは、これらの薬の薬理効果の分子的基盤を解明するうえで、きわめて有用な方法であるといえる。現在ではまだ不明な点の多いIEG以降の分子カスケードについても、各薬物刺激に対するIEGのターゲット遺伝子を部位および時期特異的に同定

することにより、今後さらに理解が進むことが予想される。さらに、IEGの応答性をマーカーにして得られた脳内部位や発達時期の情報をもとに、遺伝子発現プロファイリングやプロテオミクスなどの手法を用いた網羅的なアプローチも必須となるであろう。

文 献

- 1) Kaczmarek L: c-Fos in learning: beyond the mapping of neuronal activity, In: *Handbook of chemical neuroanatomy Volume 19*, ed by Kaczmarek L, Robertson HA, Elsevier Science, Amsterdam, 2002, pp.189-215
- 2) Fink-Jensen A: Novel pharmacological approaches to the treatment of schizophrenia. *Dan Med Bull* 47: 151-167, 2000
- 3) Ananth J, Burgoyne KS, Gadasalli R *et al*: How do the atypical antipsychotics work? *J Psychiatry Neurosci* 26: 385-394, 2001
- 4) Hope BT: Cocaine and the AP-1 transcription factor complex. *Ann NY Acad Sci* 30: 1-6, 1998
- 5) Sharp FR, Liu J, Nickolenko J *et al*: NMDA and D₁ receptors mediate induction of *c-fos* and *junB* genes in striatum following morphine administration: implications for studies of memory. *Behav Brain Res* 66: 225-230, 1995
- 6) 西川徹, 海野麻未, 佐藤大輔ほか: 分裂病症状の動物における新しい *in vivo* 評価法の探索. *日本薬理学雑誌* 108 (補冊1): 53-58, 1996
- 7) Robertson GS, Fibiger HC: Neuroleptics increase *c-fos* expression in the forebrain: contrasting effects of haloperidol and clozapine. *Neuroscience* 46: 315-328, 1992

5 統合失調症

■ 統合失調症とは

統合失調症とは、主として思春期に発症し、特徴的な思考、感情、意志・欲動、知覚、自我意識などの障害を主徴として、多くは慢性の経過をとり、その一部は精神分裂に至る原因不明の精神疾患である。呼称改正により、以前の「精神分裂病」から、「統合失調症」に変更された。

■ 臨床症状

- 1) 陽性症状
 - 新たに産出される症状を意味し、抗精神病薬で比較的よく改善される。
 - 幻覚(幻聴が多い)、妄想、させられ体験、減衰思考、興奮、昏迷。
- 2) 陰性症状
 - 正常な精神機能の減弱または欠如を意味し、抗精神病薬に抵抗性である。
 - 自閉、感情鈍麻、自発性欠如、思考・会話内容の貧困化。

■ 身体所見

- 統合失調症に特徴的な身体所見は見出されていない。

■ 検査所見

- 面接と行動観察の結果を数値化するBPRS(博易精神医学的評価尺度)、SANS(陰性症状評価尺度)、SAPS(陽性症状評価尺度)などで症状を評価する。
- 脳画像解析(MRI, PET, SPECTなど)、眼球運動、事象関連電位、向精神薬反応性などに変化がみられることが報告されているが、身体的検査としては確立していない。

■ 診断・鑑別診断

- 1) 診断
 - DSM-IVの基準が一般に用いられる。①妄

想、②幻覚、③解体した会話、④ひどく解体した行動、または緊張病性の行動、⑤陰性症状、特徴的症狀のうち2つ以上が、おのの1ヵ月以上存在し、社会的/職業的機能的低下を含めた障害の持続的な徴候が少なくも6ヵ月間認められる。

Schneiderの一級症状やBleulerの基本症状も参考にされる。

○ Schneiderの一級症状：考想化声、対話型または自己の行為を批評する幻聴、被影響体験・させられ体験、思考奪取・思考への干渉、考想伝播、妄想知覚。

○ Bleulerの基本症状：連合弛緩、感情障害、両価性、自閉。

2) 鑑別診断

- 症状精神病、せん妄、痴呆、妄想性障害(パラフレニー、バラノイア、敏感関係妄想)、薬物性精神病(とくに覚醒剤精神病、フェンサイクリジン精神病など)、広汎性発達障害、分裂感情障害、気分障害など。

■ 治療

- 1) 急性期
 - 定型および非定型抗精神病薬を中心とする薬物療法が主体となる。
 - 非定型は定型に比較して錐体外路系副作用が少なく、陰性症状にも若干の効果がある。
 - 薬物抵抗性の陽性症状が目立つ場合や、自殺のおそれが高いときには、電気痙攣療法(ECT)の適応。
- 2) 慢性期
 - 薬物療法とともに、作業療法、レクリエーション療法、生活技能訓練などのリハビリテーションを行う。

■ 経過

多くは陽性症状を示す急性期を経過した後、陰性症状を主とする残遺ないし欠陥状態を呈し、慢性に経過する。発病に先立って神経衰弱様の状態がみられることがある。

ココがポイント

発症早期から症状に応じた薬物療法および心理社会的治療を行うことが重要。抗精神病薬は、錐体外路症状(早発性：パーキンソン症、ジストニア、ジスキネジア、アカシジア/過激性：ジスキネジア、ジストニア)や悪性症候群などの副作用にとくに注意して使用する。病因は未解明だが、脳内のドパミン系およびグルタミン酸系の伝達障害が関与すると推測されている。



【総合診療学・プライマリ・ケア医学・家庭医学、東洋医学・伝統医学】

在宅ケアを支える診療所全国ネットワーク

<http://www.home-care.ne.jp/>

全国老人保健施設協会

<http://www.roken.or.jp/>

地域医療研究会

<http://www.chiiken.com/>

日本アロマセラピー学会

<http://member.nifty.ne.jp/aroma-gakkai/>

日本家庭医療学会

<http://www.medic.mie-u.ac.jp/jafm/>

日本緩和医療学会

<http://www.jspm.ne.jp/>

日本健康心理学会

<http://www.waseda.ac.jp/conference/JAHP/frame.html>

日本在宅医学会

<http://jahcp.gr.jp/>

日本東洋医学会

<http://www.jsom.or.jp/>

日本内視鏡医学会

<http://plaza.umin.ac.jp/~daikei/>

日本プライマリ・ケア学会

<http://www.primary-care.or.jp/>

日本ホスピス・在宅ケア研究会

<http://www.hospice.jp/>

日本臨床漢方医学会

<http://www.nmjp.or.jp/kampo-ikai/>

和漢医療学会

<http://www.wakan-iyaku.gr.jp/>

18 精神科領域の救急

- 精神科領域の救急には、精神疾患自体の救急治療と身体疾患に伴う精神症状の治癒という2つの側面がある。
- 精神疾患自体の救急治療とは、初発・再発、自殺企図などの治療および危機介入を指す。
- 身体疾患に伴う精神症状では、脳器質疾患、その他の一般身体疾患に起因する精神症状を診断・治療する。

診察のポイント

- ・バイタルサインの把握と救急処置。
- ・緊急を要する身体疾患の有無の把握：
 - ・神経学的所見、外傷、手術痕、注射痕：薬物乱用が疑われるとき。
 - ・血液生化学、特殊キッドによる尿中の薬物検査などのスクリーニング検査。
- ・家族、救急隊からの同行者から、あらかじめ事態の経緯、病歴、生活歴などの概略を聴く。

直接可能な状態の場合：

- ・良好な医師-患者関係をつくりながら、病歴をとり、精神症状を把握する。
- ・同時に、身体的診察、諸検査を行い、精神症状を起こす脳器質疾患、身体疾患を鑑別する。

表1に救急外来に多くみられる精神疾患を示す。

- ① 病状の評価のポイント
 - ・疎通性・話のまとまり：思考障害がないか。
 - ・不安・興奮・抑うつなど、何が前景に出た状態なのか。
 - ・幻覚・妄想はないか。
 - ・社会的場面、対人関係、家庭での行動の異常はないか。
 - ・意識障害は合併していないか。
 - ・痲呆は合併していないか。
 - ・薬物、アルコールの影響はないか。
 - ・治療歴、年齢、身体的合併症の有無。

表1 救急外来に多くみられる精神疾患

・統合失調症	・人格障害
・急性精神病	・外傷後ストレス障害
・双極性障害	・アルコール依存・離脱
・不安性障害	・薬物性精神障害
・身体表現性障害	・境界性人格・せん妄、など
・境界例(境界性人格障害)	

疾患分類に関しては、WHOの精神と行動の障害の分類(ICD-10)を参照されたい。

ココがポイント

精神科救急を行うには一定期間精神科の研修を受けることが必要であるが、精神科のトレーニングを受けていない場合でも、精神科医とリエゾンをするにより、精神科救急のココンセプトは理解することができる。

頻度の高い問題

- 1) 不穏・興奮状態
 - a) 一般身体疾患によらない精神障害
 - i) 統合失調症の急性増悪
 - ・幻聴に基づく唐突な来院や、幻覚妄想や易刺激性による問題行動から家族が救急隊を要請する場合がある。
 - ・統合失調症の幻聴や易刺激性は、抗精神病薬で改善する場合が多い。
 - ii) 治療を中断している場合は、救急を再発の治療、危機介入の機会と捉え、治療が継続するよう専門の治療施設を紹介する。

- ・不穏・興奮に対しては抗精神病薬を筋注・筋注、あるいは経口投与するが、著しい興奮時の抗精神病薬注射は悪性症候群などの死亡例が報告されているので注意を要する。
- ii) 躁状態
 - ・救急受診は、典型的な症状(多弁、多動、高揚気分、観念奔逸、誇大妄想など)よりも、不機嫌、易刺激的、易怒的になり、粗暴行為に至った例が多い。
 - iii) その他：次のような障害でも、救急受診となる場合がある。
 - ・境界性人格障害：自殺企図、家庭内暴力など。
 - ・心因反応(精神発達遅滞における反応も含む)：強い焦燥感を伴う錯乱状態など。
 - ・産褥期精神障害：強い焦燥感、情動不安定、不穏な行動など。
- b) 一般身体疾患による精神障害：抗精神病薬が有効であるが、副作用の点から全身状態に十分注意する。

i) アルコール幻覚症

- ・非酔酩時、意識清明、見当識が保たれた状態で、被害的、迫害的内容の幻聴、幻視、妄想などが出現する。
- ・離脱後48時間以内に生じることが多いといわれる。

ii) 覚醒前精神病

- ・被害的内容の幻聴、幻視、妄想などが出現し、しばしば統合失調症と鑑別困難。覚醒前使用後では、頻脈、散瞳、血圧上昇、発汗、嘔気・嘔吐などの自律神経症状がみられる。
- ・一度精神病状態を呈した覚醒剤乱用者では、覚醒剤の再使用やアルコール摂取を含む少量の精神異常発現薬の使用、あるいはストレスによって急性精神病状態が再発することが知られている(逆耐性現象、フラッシュバック現象などと呼ばれる)。
- iii) 痲呆性疾患
 - ・状況に対応できなくなったり、幻覚・妄想などのために興奮状態を示し、救急受診となることがある。

2) 意識障害

シヨック、低血糖、代謝性疾患を除外し、果症状の有無、他の神経学的所見、頭部画像所見から脳血管障害を除外する。

a) 脳炎、髄膜炎

- ・炎症所見、髄膜刺激症状、髄液検査(頭部画像診断で占拠性病変がない場合施行)、脳波での徐波化が診断のポイントとなる。
- ・脳炎・髄膜炎には錯乱・昏迷・幻覚妄想などの状態を呈することがあり、定型的経過をとらない場合も多いので十分なフォローアップを要するよう注意する。

b) 自殺企図に基づく大量服薬

- ・残ったピロシール、特殊キッドによる尿検査などにより大量服薬の事実が確認できれば、胃洗浄を行い(意識障害が3桁の場合は気管挿管を先に行う)、バイタルサインに注意しつつ輸液を行う。
- ・三環系抗うつ薬、バルビツール酸系睡眠薬などは心毒性が高く、不整脈、腎不全を合併する危険がある。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬の大量使用の場合には、GABA受容体ベンゾジアゼピン調節部位の選択的拮抗薬であるflumazenilの静注が有効なことが多い。

精神科通院中の場合は主治医と連絡をとり、意識障害回復後の治療方針について相談する。

c) せん妄状態

- ・軽度の意識障害を基盤にして、見当識障害、注意力障害、などの認知機能の低下を示す病態である。強い不安、興奮が目立つ場合もあり、幻覚、錯覚を伴う場合も多い。
- ・見当識、引き算、逆唱などでできるか、日内の変動があるかチェックする。
- ・せん妄を起こす器質的要因・年齢、使用薬物の影響、全身状態を考慮し、痲呆との鑑別を要する。
- ・全身状態、年齢を考慮し、呼吸抑制に注意し処置する。
- ・せん妄の原因薬物がわかれば中止する。
- ③ てんかん発作
 - ・成人では脳腫瘍の初発症状として出現する

ことがある。

精神運動発作(複雑部分発作)では、意識混濁とともに自動症が生じ、不随意異常運動や不穏興奮状態がみられることがある。精神病状態や興奮に対しては、carbamazepine または valproate と抗精神病薬を併用するが、発作閾値を下げる作用の強さの点で、フェノチアジン系よりプロプラフェノン系(haloperidol など)が勧められる。

発作重積状態では、diazepam の静注が最も有効である。

4) 昏迷状態

昏迷状態の場合、内的な緊張が著明で意識の発動性が障害しており、患者はほとんど動くことがなく、意識障害との鑑別が必要となる。統合失調症、ヒステリー、重症のうつ病で見られるが、症状性精神病、脳炎、髄膜炎、脳腫瘍などでも起こるので、神経学的所見、血液検査、頭部CT、頭部MRI、脳波などの所見に基づいた鑑別が重要である。

5) パニック発作、不安状態

パニック障害では、理由もなく突然の恐怖感を伴った激しい不安に襲われ、心悸亢進、呼吸困難、胸内苦悶、発汗、めまいなどの自律神経系の症状を生じる。しばしば、過呼吸症候群がみられる。精神科受診歴がなく、救急車で運ばれる場合が多い。

特徴的な症状から診断できるが、心電図での心疾患の鑑別が必須である。未治療の場合、治療によって改善する状態であることを説明し、精神科を紹介する。外傷後ストレス障害でもフラッシュバックの際にパニックを伴うことが多い。

統合失調症、境界性人格障害などにおける不安はパニック発作のような身体的自覚症状は目立たず、精神的な自覚症状が前景に立つ。

アルコール、覚醒剤中毒、内分泌疾患(甲状腺機能亢進症など)、低血糖、心疾患、てんかん精神運動発作などでも不安症状が強くなることもある。

6) 抑うつ状態

抑うつ気分、精神運動制止、不眠、食欲低下などの症状がみられる。

以下の場合には救急を受診することがある。不安焦燥感が強い。

自殺念慮、自殺企図などを伴う。著明な食欲低下がある。

身体合併症がある。自殺の危険が切迫している例や、拒食・拒薬などのために衰弱が目立つ例のように緊急度が高いときは、電気痙攣療法の適応となる。

7) 抗精神病薬の副作用
錐体外路症状：抗精神病薬投与による早発性の副作用によって救急受診することがある。抗パーキンソン薬投与や、抗精神病薬の減量または一時中止を行う。

② 薬物の副作用

精神科領域の救急治療で使用される薬物は抗精神病薬と抗不安薬がほとんどであり、これらの薬物の副作用を熟知しておく必要がある。

抗精神病薬の副作用：早発性の錐体外路症状(パーキンソンニズム、急性ジストニア、急性アカンジア)、悪性症候群など。抗不安薬の副作用：眠気、倦怠感、ふらつき、健忘など。

③ 行動障害への対処

精神科救急治療においては薬物療法が主体となるが、精神疾患の場合は、救急治療に関わる医師・看護チーム・施設というシステムに対して生じてくる患者の行動障害という観点から病態を捉えることも必要である。すなわち、受診の背景にある各患者の精神的苦痛を具体的に理解したうえで、入院、帰宅、精神科専門病院への入院または連院指示などの判断を行う。

たとえば、身体表現性障害の患者は繰り返し身体症状を訴え、医学的検査を要求し、一定の説明を行っても、しばしば納得できず、

表2 入院形態

任意入院	本人の意思に基づき入院
医療保護入院	精神保健指定医の診察の結果、入院が必要と判断され、保護者または市町村長の同意があれば、本人が入院の必要性を理解できなくとも入院が可能
措置入院	自傷、他害のおそれがある場合は、警察官などの通報によって都道府県知事が精神保健指定医の診察を要請し、精神保健指定医2名が独立した診察を行った結果が一致すれば、知事の命令で入院が可能
緊急措置入院	措置入院が急速を要し、手続きがとれない場合、1名の精神保健指定医の診察により、72時間以内の措置入院が可能

症状のさらなる説明と治療を強く望む。また、境界例の場合、身近な他者(たとえば両親や多少関係の深まった治療者)にしてみたい欲求が満たされなかつたり、見捨てられるのではないかという強い不安から、自殺企図を含むさまざまな行動化を介して受診となる場合が多く、入院治療に移行すると、医療施設への依存と退行の問題が生じてくる

ため、救急治療後すぐ帰宅させるか否かの判断が必要になる。

④ 入院形態

入院治療を要する精神疾患に関しては、入院の必要性を患者本人が十分理解できないことがあるため、精神保健福祉法で定められた入院形態を知っておく必要がある(表2)。

⑤ ココがポイント

- ・各地域の精神科医療のシステムをよく知り、施設内の各科間のリエゾンを円滑に行える状況をつくったうえで、救急治療を実践することが重要である。
- ・各地方自治体では、夜間・休日の精神科救急に対応するため、自治体ごとに精神科救急システムをつくり、精神疾患の緊急時の対処について相談を受け付けているので、普段からこれらの連絡先を周知しておく。

参考文献

- 1) 臨床精神医学講座17:リエゾン精神医学・精神科救急医療、黒澤 尚、山脇成人(編)、中山書店、東京、1998
- 2) ICD-10 精神および行動の障害:臨床記述と診断ガイドライン、藤 道男ほか(監訳)、医学書院、東京、1993

標準治療と最新治療—メリット・デメリット—
統合失調症

古田 光 東京医科歯科大学
大学院精神行動医科学分野
西川 徹 同 教授

CLINICAL NEUROSCIENCE 別冊

Vol. 23 No. 1 2005年1月1日発行

中外医学社

標準治療と最新治療—メリット・デメリット

統合失調症は、人生の早期(主に15~35歳)に高率(約0.8%)で発症し、治療薬(抗精神病薬)に抵抗する症状のために慢性化し易く、多くの患者の社会復帰を阻む重大な精神障害である。広汎な精神機能異常が認められ、主症状は幻覚・妄想・思路障害・興奮・感覚過敏などの陽性症状と、感情鈍麻・意欲低下・無為自閉などの陰性症状に大別される。神経変性疾患のような粗大な形態学的病変を伴わないことから、本症は脳の機能異常に基づくと考えられている。病因として、シナプス間のドーパミンの過剰(特にD2受容体が関与)が重要視されてきた。また、グルタミン酸、セロトニン、GABA(γ-aminobutyric acid)、アセチルコリン、各種神経ペプチド等の神経伝達系の関与が考えられているが、今なお特定されていない。幻覚妄想などの陽性症状が治療により軽減しても、陰性症状の持続が患者の社会適応能力を低下させることが多い。また病識の持ちにくい疾患であるため、内服コンプライアンスの不良から再発・再燃することも多い。陽性症状が活発な時期を急性期と呼び、陽性症状が軽減し陰性症状が持続する時期を慢性期と呼ぶ。

治療は病期により異なるが、いずれも抗精神病薬による薬物療法が中心となる。電気けいれん療法が急性期や難治例に併用されることがある。身体的治療以外にも、精神療法、作業療法、心理社会的介入も重要であり、近年、これらの領域でさまざまな新しい取り組みが行われており、患者のQOLの維持・改善に効果をあげている。

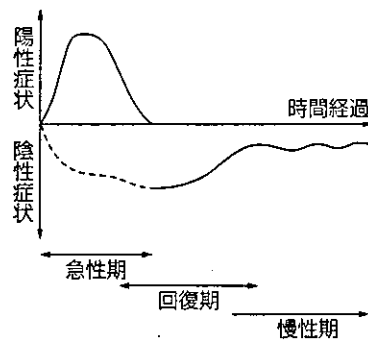
統合失調症の薬物療法の歴史は、1952年にクロロプロマジンが本症の患者に用いられたことに始まる。以後ハロペリドール(1958年)をはじめとして、多種類の抗精神病薬が開発された。抗精神病薬は、主に統合失調症の陽性症状を改善し、この治療効果はD2型ドーパミン受容体の拮抗作用と関係することが明らかにされた。しかし、陰性症状に対する効果は不十分であった。また患者にとって不快な副作用も多く(錐体外路症状、不快な鎮静感、薬剤性の認知機能障害、口渇・便秘など)、服薬コンプライアンス低下がおりやすく、維持治療が困難なことも多かった。このタイプの抗精神病薬が長らく薬物療法の中心であったが、1990年代より錐体外路症状が出現しにくい抗精神病薬が次々と開発された。これらの薬剤を従来の抗精神病薬と区別して「非定型抗精神病薬」と総称する。従来型の薬剤は「定型抗精神病薬」と呼ばれる。非定型抗精神病薬は錐体外路症状が出にくいだけでなく、陰性症状への効果も定型抗精神病薬より期待できるため、今日、欧米では統合失調症の薬物療法は非定型抗精神病薬が第一選択薬として用いられており、わが国でも主流になりつつある。本稿では定型抗精神病薬による治療を標準治療として紹介し、非定型抗精神病薬について最新治療の項で紹介する。さらに、今後有望視されている薬剤についても言及する。

標準治療¹⁻³⁾

■ 急性期

急性期には幻覚・妄想や精神運動興奮・昏迷などを認めることが多い。強い不安・焦燥や睡眠障害も出現率が高い。そのため鎮静作用の強い抗精神病薬を主剤として選択し、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬や睡眠薬をしばしば併用する。自宅での安静が困難な場合は、刺激を避けるため入院による休養が必要となる。入院治療に患者の同意が得られない場合、医療保護入院などの強制入院が行われる。

外来・入院とも薬物療法は内服が基本である。幻覚・妄想状態に対してはハロペリドール2~6mg/日を、これに加えて不安焦燥が強度の時はクロロプロマジン50~150mgを1日2~3回に分けて投



統合失調症の経過概念図。統合失調症の発症または再発時の一般的な症状変化を示す。急性期では、陽性症状が目立つ。同時に出現している陰性症状は、この時期には背景化しており(点線)、陽性症状が改善する頃から表面化するように見える(実線部分)。各時期の持続期間や本症全体の経過は多様である。

与する。投与開始時は少量からはじめ、数日単位で増量し十分量用いるようにする。

入院治療が必要で興奮が強い、内服ができないなどの問題がある場合は、ハロペリドール5~30mg/日の静脈内投与、レボメプロマン25mgの筋注などが用いられる。鎮静を目的としてフルニトラパム1~4mgの静注が用いられることもある。ベンゾジアゼピン系薬剤の静注は急激な鎮静が必要な場合非常に有効であるが、呼吸抑制に十分な注意が必要であり、心電図・動脈血酸素飽和度をモニターした上で、蘇生処置の準備を整えてから行うことが望ましい。

急性期には患者に対する安全の確保や、安心感を与えるアプローチが重要である。幻覚・妄想・興奮・昏迷などの改善にしたがって支持的精神療法(個人・集団精神療法)や、作業療法、生活技能訓練などのリハビリテーションを導入する。

■ 回復期・慢性期

薬物療法の継続とともに、心理・社会的な介入の重要性が増す。デイケア、作業所、授産施設などの社会的資源を活用したりリハビリテーションを積極的に進める。可能であれば抗精神病薬の減量をみる。ただし、薬物による維持療法が統合失調症の再発予防に有な効果があることが確認されており、抗精神病薬を減量・中止でるかどうかはケースごとに慎重な判断が必要である。怠薬から発・再燃を繰り返すケースや患者本人の希望があるときは、持効注射剤(ハロペリドール、フルフェナジンの2種の定型抗精神病薬製剤がある)を用いることもある。

■ 定型抗精神病薬の特徴

定型抗精神病薬は、1)鎮静作用が強力、2)抗幻覚妄想効果優れる、3)経口以外の投与が可能(静注、筋注)、などの利点がある。しかし副作用として、ドーパミンD2受容体の遮断による錐体外路症状(特に悪性症候群は致死的となることがある)、高プロラクチン血症などの出現率が高い。また抗コリン作用による口渇・便秘・霧視・排尿障害、抗アドレナリン作用による低血圧、その他心伝障害も比較的高頻度である。さらに、抑うつ・認知機能障害など副作用として生じることがある。

錐体外路症状に対し抗パーキンソン薬である抗コリン薬(ピペデン、トリヘキシフェニジルなど)を併用せざるを得ないことも多く、その抗コリン作用により認知機能障害や口渇・眠気を生じることがある。慢性期の維持治療では急性期より少ない容量の薬剤をいることが多いが、常に錐体外路症状のリスクがあり、中でも遅性ジスキネジアは治療が難しい。

失調症

古田 光 東京医科歯科大学
大学院精神行動医学分野

西川 徹 同教授
にし かわ とおる

薬剤	定型抗精神病薬	非定型抗精神病薬
	クロルプロマジン・ハロペリドールほか	リスベリドン・ペロスピロン・クエチアピン・オランザピン
メリット	1. 経静脈投与、筋肉注射できる注射剤が存在 2. 液剤、持続性注射薬がある 3. 非定型抗精神病薬の効かない症状に有効なことがある 4. 薬価が低い	1. 錐体外路症状が出現しにくい 2. 陰性症状の部分的改善効果が期待できる 3. 服薬コンプライアンスが良い 4. 定型抗精神病薬無効症例で有効なことがある
デメリット	1. 錐体外路症状をはじめ、高プロラクチン血症・便秘・ 口渇・低血圧などの副作用の出現率が高い 2. 薬剤性の認知機能障害をきたしやすい 3. 服薬コンプライアンスが低下しやすい	1. セロクエル・クエチアピンでは耐糖能異常の副作用があり、糖 尿病患者には禁忌 2. 抗幻覚妄想効果・鎮静効果が不十分なことがある 3. 経口薬しかない 4. 薬価が比較的高い

最新治療¹⁻⁶⁾

■ 非定型抗精神病薬

非定型抗精神病薬は、1996年からわが国に導入されはじめ、現在は、リスベリドン、ペロスピロン、クエチアピン、オランザピンの4種が処方可能である。いずれもD2型ドパミン受容体拮抗作用だけでなく、相対的に強力な5HT₂型セロトニン受容体拮抗作用を持ち、SDA(セロトニン-ドパミン拮抗薬)と呼ばれることがある。この中でオランザピンは、その他にも各種の神経伝達物質受容体に親和性を持ち、MARTA(multi-acting-receptor-targeted antipsychotics: 多元受容体標的化抗精神病薬)と名付けられた。

SDAの薬理学的特性は、錐体外路症状の原因となる黒質線条体系のドパミン伝達遮断を軽減するという意見がある^{2,5)}(とはいえず、どの薬剤も10%以上の症例でなんらかの錐体外路症状はみられ、高用量ではその頻度が増加する)。PETを用いた研究からは、D2受容体占有率が60~65%以上で抗精神病作用が得られ、約80%以上で錐体外路性副作用が出現し易くなる²⁾と推定され、治療用量の非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬よりこの占有率が低い点が、本副作用の減少に関与する可能性が示唆されている。

一方、抗精神病作用の共通した特徴は、定型抗精神病薬と比較し、幻覚・妄想といった陽性症状の改善だけでなく、感情鈍麻・意欲低下などの陰性症状にもある程度の治療効果を示す点である。また、上記のように薬物毎に異なる多様な薬理作用を反映して、抗精神病効果にも差異が認められる部分がある。

近年は、急性期の治療にも積極的に非定型抗精神病薬が用いられ効果をあげている。リスベリドン内服液とベンゾジアゼピン系抗不安薬であるロラゼパムの併用が、急性期治療に効果を上げたという報告や、急性期の治療をオランザピン内服で開始し、入院期間の短縮につながったという報告がある。興奮が強いときや幻覚・妄想が著しいときは、治療開始初期にハロペリドールの静注など定型抗精神病薬を併用せざるを得ないことも多い。治療開始時より非定型抗精神病薬を用いることで、症状改善後の主剤の切り替えが不必要となるという利点がある。慢性期の症例でも定型抗精神病薬から非定型抗精神病薬への切り替えて、陰性症状や薬剤性の認知機能障害の改善が期待できる。その際には、再発・再燃や、認知機能の改善に伴って患者の自己の病的状態や現実への認識が向上することによる不安に注意する必要がある。

このように、今日では、統合失調症の薬物治療はできるだけ非定型抗精神病薬単剤で行い、病状極期や急性の増悪時のみ定型抗精神病薬を付加することが多くなる傾向がある。ただし、クエチアピン・

オランザピンは、糖尿病あるいは耐糖能の低い患者では致死的な耐糖能異常をきたすことがあり、定型抗精神病薬には見られなかった重大な副作用として、投与開始前の慎重なスクリーニングが行われている。

■ 今後の治療薬

現在日本では利用できないが、海外で高い評価を受けているMARTAタイプの非定型抗精神病薬に分類される薬剤としては、クロザピンとジブラシドンがある²⁾。クロザピンは他の治療に反応しない難治例に効果があるが、顆粒球減少という重篤な副作用をきたすことがあり、適応に限られる²⁾。ジブラシドンは1998年よりヨーロッパで用いられており、体重増加の副作用が少ないことが特徴である²⁾。

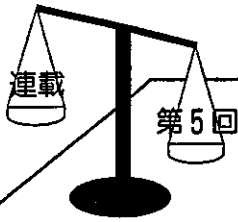
2002年末には、従来の抗精神病薬には見られなかった、D2型ドパミン受容体パーシャルアゴニストとしての作用をもつアリピプラゾールが米国で臨床使用が承認された⁵⁾。この薬剤はドパミン伝達の過剰な遮断をおこしにくいという特徴を持ち、陽性症状・陰性症状への効果を認めるうえ、錐体外路症状、高プロラクチン血症などの副作用をおこしにくい³⁾。

クロザピンやアリピプラゾールは、現在日本でも導入が検討されており、薬物療法の選択肢が拡大して、難治性症状や副作用の軽減が図られることが期待されている。

一方、近年の基礎的・臨床的研究から、統合失調症の陽性および陰性症状に、NMDA受容体を介するグルタミン酸伝達の低下が関与することが示唆されている⁶⁾。したがって、NMDA受容体機能を賦活する作用を持った物質が、既存の抗精神病薬に反応性・抵抗性双方の症状を改善することが期待されている⁶⁾。これまでに、グリシン、D-サイクロセリン、D-セリンなどの、NMDA受容体グリシン調節部位を刺激する本受容体機能促進薬を既存の抗精神病薬と併用投与することにより、難治性の陰性症状や認知障害の改善をみたという報告があり、今後の発展が注目される⁶⁾。

文 献

- 1) 融 道男. 向精神病薬マニュアル, 2版. 医学書院; 2001.
- 2) Stahl SM, 著 仙波純一, 訳. 精神薬理学エッセンシャルズ, 2版. メディカルサイエンスインターナショナル; 2002.
- 3) Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003; 27: 1081-90.
- 4) 吉岡正哉, 石郷岡 純. 非定型抗精神病薬のみで対応しうるか. 特集「統合失調症の新しい治療戦略を考える」. 臨床精神薬理. 2004; 7: 1715-25.
- 5) 融 道男. アリピプラゾールの劇薬性—統合失調症治療における新しいドパミンD2受容体パーシャルアゴニスト. 精神医学. 2004; 46: 855-64.
- 6) 山本直樹, 西川 徹. 新たな抗精神病薬開発の未来. Schizophrenia Frontier. 2001; 2: 99-106.



モノアミン障害・アンフェタミンモデル

嶋津 奈* 西川 徹*

キーワード

統合失調症
ドパミン伝達
アンフェタミン
(ドパミン作動薬)
抗精神病薬
陽性症状

統合失調症のおもに幻覚・妄想などの陽性症状を改善する抗精神病薬が、その力価と比例した強力な D_2 型ドパミン受容体遮断作用をもつことや、ドパミン作動薬が本症と類似した幻覚・妄想状態を引き起こすことから、統合失調症の陽性症状には脳内ドパミン伝達の過剰が関与すると考えられている。この「ドパミン仮説」のモデルとして、アンフェタミンその他のドパミン作動薬を投与した動物やヒトが研究され、一般にアンフェタミンモデルとよばれる。陽性症状の病態モデルという限界はあるが、最近脳画像や分子生物学的方法を導入した従来とは異なる視点からの研究が進み、統合失調症の分子機構解明への新たな貢献が期待されている。

※はじめに

統合失調症は、認知・思考・感情・行動などの精神機能が広汎に冒される疾患である。これまでのところ、その生物学的診断は確立されておらず、原因の異なる複数の疾患から構成される可能性（異質性）があることから、分子機構の解明が難航している。その手がかりとして現在有力視されているのは、統合失調症の陽性症状がドパミン (dopamine: DA) 伝達を阻害する薬物によって改善され、DA 作動薬や NMDA (N-methyl-D-aspartate) 型グルタミン酸受容体遮断薬が統合失調症と区別しがたい異常を引き起こす臨床薬理学的事実である¹⁾。統合失調症のモノアミン障害仮説とアンフェタミン (amphetamine: AMP) モデルは、このうち DA 伝達に関する薬理学的所見にもとづいて古くから検討され

てきたものである²⁾³⁾。1966年には van Rossum⁴⁾が DA 伝達過剰仮説を提唱し、そのモデルとして、AMP 類その他の DA 作動薬による精神病や動物の異常行動が研究されている（広義の AMP モデル）。本稿では、これらの仮説とモデルについて概説し、問題点と限界を考えるとともに、統合失調症の病態解明に向けた新たな視点を探る。

※1. 脳内ドパミン伝達障害

統合失調症では、つぎのような所見にもとづいて、幻覚・妄想を中心とした陽性症状と脳内 DA 伝達の過剰との関連が推測されている^{2)~4)}：①抗精神病薬が統合失調症の陽性症状を改善する力価は、 D_2 型 DA 受容体 (D_2 受容体) 遮断作用の強さと正比例するが、この関係は D_1 型 DA 受容体 (D_1 受容体) や DA 以外の神経伝達物

質受容体への作用とのあいだには成立しない, ② AMP 類 [覚せい剤: AMP, メタンフェタミン (methamphetamine: MAP) など], コカイン, L-DOPA (L-dihydroxy phenylalanine) などの DA 伝達を亢進させる薬物は, 統合失調症と区別しがたい幻覚・妄想状態を引き起こす, ③ 一群の統合失調症患者では健常者にくらべ少量の DA 作動薬により精神症状が誘発される。

一方, 陰性症状については, 前頭葉を中心とした中脳皮質系 DA ニューロンの機能低下との関連を指摘する研究者も多いが, ① 選択的に DA 受容体を遮断するタイプの抗精神病薬により顕著な影響を受けない²⁾⁵⁾⁶⁾, ② DA 作動薬は本質的な改善をもたらすとはいえない⁶⁾, ③ 死後脳の分析では大脳皮質領域の DA または DA 代謝産物の減少が報告されていない⁷⁾など, 支持する根拠に乏しい。

※ 2. AMP モデル (表 1)

1) AMP 類の DA 伝達に対する作用

統合失調症様異常を発現させる種々の DA 作動薬は, DA 伝達を亢進させる機序が異なる。AMP 類 (AMP, MAP) およびメチルフェニデートは, DA, ノルアドレナリン (noradrenaline: NA), セロトニン (5-hydroxytryptamine: 5-HT) などのトランスポーターから取り込まれ (作用の強さは $NA \geq DA \gg 5-HT$), これらのモノアミンの放出を促進する⁸⁾。とくに DA 系への作用は詳細に解析され, DA 神経終末に取り込まれた AMP 類がシナプス小胞への DA の凝集を阻害し, その結果増加した小胞外細胞質内 DA がトランスポーターを介してシナプス間隙に逆輸送される可能性が考えられている⁹⁾。コカインはモノアミントランスポーターに結合して, NA, DA, 5-HT などの取り込みを阻害する⁹⁾。L-DOPA は, 神経終末での DA 合成を高める²⁾。

後述の AMP 類が誘発する統合失調症モデルの異常行動は, DA トランスポーターをノックアウトした場合にのみ消失し, NA や 5-HT のトランスポーター欠失では変化しないことから, DA 伝達に最も密接に関係していることが確認されている¹⁰⁾。

表 1. AMP モデルと統合失調症の薬理的・行動学的特徴

薬理的・行動学的所見	DA 作動薬 (急性投与)	逆耐性	統合失調症
移所運動量増加	+	+	
常同行動	+	+	
抗精神病薬による改善	+	+	部分的
PPI 異常 ^{a)} (感覚運動情報制御障害)	+		+
社会的行動障害 ^{b)}		NT	+
認知機能障害	+	NT	+
DA 作動薬感受性		亢進	亢進
NMDA 遮断薬感受性	c)	亢進	亢進
発達依存性	- ^{d)}	+	+

a: PPI → p. 61 の脚注を参照

b: 陰性症状との関連が推測される

c: 常同行動のうち急速な首ふりは増強されるが, 移所運動量増加作用は変化しない

d: 異常行動は発達時期に依存せずに生ずるが, 質的な詳細は未検討

NT: 未検討

(西川 徹, 2003¹¹⁾より改変引用)

2) 急性投与モデル

DA 作動薬を急性投与した動物では, 移所運動量 (歩き回る運動) の増加, 常同行動 (急速な首振り, 噛み, 舐めなどの無目的で単純な動作をくり返す異常行動) などが認められ, これらの異常行動が, 抗精神病薬の D_2 受容体遮断作用の強さに正比例して抑制される²⁾。これは, 統合失調症様異常発現薬を投与した動物に, 統合失調症と同じ薬理的性質をもつ障害が出現することを示し, 本症のモデルと考えられるようになった。また, 統合失調症患者にみられる PPI (prepulse inhibition)^{*脚注)} の異常が, AMP 類を急性投与した動物にも認められる¹¹⁾。

3) 逆耐性モデル

AMP 類などの DA 作動薬を単回または反復投与した動物では, これらの薬物に対する感受性が亢進して異常行動が生じやすくなり, 逆耐性現象あるいは行動感作 (behavioral sensitization) とよばれる¹¹⁾¹²⁾。逆耐性現象では, ① 一度成立すると薬物投与を中止しても長期にわたり感受性の亢進が持続する (長期持続性), ② 前処置した薬物ばかりでなく, 他の DA 作動薬やストレスに対しても感受性が高まる (交差逆耐性), などの特徴が認められる¹¹⁾¹³⁾。

一群の統合失調症患者でも、健常者には異常を起こさない少量のDA作動薬やストレスにより幻覚・妄想が容易に誘発される¹²⁾ことから、逆耐性現象と類似または同一の分子基盤をもつ病態の存在が推定され、逆耐性現象は統合失調症の発症や再燃のモデルと考えられている¹¹⁾¹²⁾。

逆耐性現象の分子機構はいまだ解明されていないが、D₂受容体遮断薬が逆耐性の形成を阻害し、D₁作動薬により逆耐性が引き起こされることなどから、その成立にはD₁受容体の刺激が重要な役割を果たすと推測されている¹¹⁾。しかし、D₁ノックアウトマウスではAMPへの逆耐性が弱いながらも形成されることや、NMDA受容体遮断をはじめDA以外の伝達系の操作によってもAMPへの逆耐性形成が阻害されることなどから、逆耐性の形成には複数のシグナル伝達系の関与が考えられる¹¹⁾。また、逆耐性が成立した動物の脳におけるDA遊離は、対照群にくらべ、基礎的レベルに変化はなくAMP類やコカインの再投与時に増大するという報告があるが¹¹⁾、反対意見もあり、さらに検討を要する。

さらに最近、一度成立した逆耐性がセロトニン2型受容体¹³⁾やD₁受容体作動薬¹⁴⁾の反復投与により消失することが報告され、逆耐性現象の分子機構の特性や精神病態の治療や再発予防の観点から注目されている。

4) 統合失調症のDA伝達に対するAMPの影響

脳画像研究の進歩によって、統合失調症のAMP類に対する反応性を、症状だけでなくDA伝達の点からも検討することが可能になり、1990年代なかばごろから健常者との違いが報告されるようになった。

ヒトに少量のAMPを投与すると、脳の内在性DAが遊離し、これと競合する放射性リガンドのD₂受容体結合が減少する。この変化は間接的にシナプス間隙へのDA遊離の状態を反映している。AMPを投与した統合失調症患者の線条体におけるD₂受容体への放射性リガンド結合の減少率をsingle photon emission computed tomography (SPECT) や positron emission tomography (PET) で測定したところ、正常対照群と比較して有意に大きく¹⁵⁾¹⁶⁾、精神症状の増悪と相関していた¹⁷⁾。この結果は、統合失調症ではDA神経伝達の調節障害

があり、AMPによって内在性のDAが過剰に遊離されやすいために、精神症状が増悪する可能性を示唆している。

一方、これまでのPETおよびSPECTを用いた研究のほとんどで、統合失調症患者の線条体におけるD₂受容体結合能の変化は見出されていないが¹⁸⁾ (死後脳の線条体ではD₂受容体結合能が増加しているという結果が多いが、長期服薬の影響を考慮する必要がある⁷⁾)、最近、基礎的に遊離されている内在性DAの影響が検討されはじめた。つまり、DA合成阻害薬の急性投与によりシナプス間隙のDAを枯渇させる前後のD₂受容体結合能の差を観察した研究では、統合失調症患者のほうが健常者よりこの差が有意に大きく、基礎的DA遊離の増加が推測された¹⁹⁾。また、結合差が大きい症例では抗精神病薬への反応が良好であった¹⁹⁾。

さらに、統合失調症患者の線条体では、DAの前駆体を標識した [¹⁸F] L-DOPAの蓄積の上昇が報告されている²⁰⁾²¹⁾。これはDA合成が増加しているためと考えられ (DAはNAの前駆体でもあり、L-DOPAの蓄積はNA合成とも関係するが、線条体のNA濃度はきわめて低く、おもにDA合成が反映される)、DA伝達過剰仮説に矛盾はしない。

上述した所見のうち、AMP投与後の変化は、逆耐性が形成された動物でAMP類やコカインの再投与後に異常行動の増強と線条体のDA遊離の増大がみられるという結果¹¹⁾と類似しており、AMPモデルと統合失調症の病態に共通性があることを支持している。DA神経終末における基礎的なDAの放出および合成の異常は、逆耐性現象との関連は不明だが、AMP投与時に作動するDA伝達のフィードバック系の障害によってもたらされる可能性がある。

※ 4. DA仮説・AMPモデルの限界

DA伝達過剰仮説は、統合失調症において分子レベルで証明されるには至っていないが、明らかに矛盾する所見は得られておらず、治療薬開発の基礎になっている点で、AMPモデルとともにいぜんとして重要な位置を占めている。分子遺伝学的研究でも、D₂受容体の細胞内移行を遅延させるSer 311→Cys ミスセンス変異が統