

表9 日本におけるニコチン置換療法(NRT)などによる医療用および一般用禁煙補助剤の概要一覧

NRTによる医療用禁煙補助剤		
製品名	ニコチン含有量他	用法・用量
(貼付剤) ニコチネル®TTS 30 20 10 (ノバルティスファーマ)	30 : 52.5mg/30cm ² 20 : 35mg/20cm ² 10 : 17.5mg/10cm ²	1日1回1枚、24時間貼付。 最初の4週間はTTS30を使用、次の2週間はTTS20を使用、最後の2週間はTTS10を使用、ただし、10週間を超えて継続投与しないこと。
(参考) NRT以外の医療用禁煙補助剤 ($\alpha_4 \beta_2$ ニコチン受容体部分作動薬)		
製品名	ニコチン含有量他	用法・用量
(経口錠剤) チャンピックス®錠 0.5mg 1mg (ファイザー)	1錠中バレニクリンとして: 0.5, 1mg	通常、成人にはバレニクリンとして第1～3日目は0.5mgを1日1回食後に経口投与、第4～7日目は0.5mgを1日2回朝夕食後に経口投与、第8日目以降は1mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。なお、本剤の投与期間は12週間とする。本剤の忍容性に問題がある場合には、0.5mg1日2回に減量することができる。
NRTによる一般用禁煙補助剤		
製品名	ニコチン含有量他	用法・用量
(ガム製剤) ニコレット® (ジョンソン・エンド・ジョンソン、 武田薬品工業)	1個中 : 2mg	1回量1個、1日最大使用個数24個、使用開始時の1日の使用個数の目安は以下のとおり (禁煙前の1日の喫煙本数) (1日の使用個数) 20本以下 4～6個 21～30本 6～9個 31本以上 9～12個 1日の使用個数は通常、1日4～12個から始めて適宜増減するが、1日の総使用個数は24個を超えないこと。禁煙に慣れてきたら(1ヵ月前後)、1週間ごとに1日の使用個数を1～2個ずつ減らし、1日の使用個数が1～2個となった段階で使用をやめる。なお、使用期限は3ヵ月をめどとする。
(貼付剤) ニコレット®パッチ1 ニコレット®パッチ2 ニコレット®パッチ3 (ジョンソン・エンド・ジョンソン、 武田薬品工業)	1 : 24.9mg/30cm ² 2 : 16.6mg/20cm ² 3 : 8.3mg/10cm ²	1日1回1枚、起床時に貼付し、約16時間を目安に使用し、就寝前にはがす。上腕部または腰周辺部に貼付し、貼付場所は毎日変える。 最初の6週間はニコレット®パッチ1を使用、次の2週間はニコレット®パッチ2を使用、最後の2週間はニコレット®パッチ3を使用、ニコレット®パッチ1を6週間貼付以降、禁煙によるイライラなどの症状がなくなり、禁煙を続けられる自信がある場合にはニコレット®パッチ2あるいはニコレット®パッチ3を使用せずに、本剤の使用を中止することもできる。10週間を超えて使用しないこと。
(貼付剤) ニコチネル®パッチ20 ニコチネル®パッチ10 (ノバルティスファーマ)	20 : 35mg/20cm ² 10 : 17.5mg/10cm ²	1日1回1枚、起床時から就寝時まで貼付、上腕部、腹部あるいは腰周辺部に毎日場所を変えて貼付。 最初の6週間はニコチネル®パッチ20を使用、次の2週間はニコチネル®パッチ10を使用、禁煙によるイライラなどの症状がなくなり、禁煙を続ける意志が強く、禁煙を続けられる自信がある場合には、ニコチネル®パッチ20を使用後、7週目以降のニコチネル®パッチ10を使用せずに、本剤の使用を中止することもできる。連続して8週間を超えて使用しないこと。
(貼付剤) シガノン®CQ1 シガノン®CQ2 (グラクソ・スミスクライン、 大正製薬)	CQ1 : 78mg/34×44mm CQ2 : 36mg/28×25mm (タテ×ヨコ)	1日1回1枚、起床時から就寝時まで貼付、胸、背中、腕のいずれかを選び貼付部位を毎日変える。 最初の6週間はシガノン®CQ1を使用、次の2週間はシガノン®CQ2を使用、シガノン®CQ1を6週間貼付後、禁煙時のイライラなどの症状がなくなり、禁煙継続に自信がある場合は、シガノン®CQ1を使用しなくてもよい。用法・用量に定める期間(8週間)が終わったら、本剤の使用をやめる。

(今日の治療薬 2008, 一般医薬品の添付文書情報, <http://www.info.pmda.go.jp>)

国にて市販されているニコチンガムは、1個に2mgのニコチンを含有している。使用量は依存度のレベルで異なるが、禁煙最初の1ヵ月が4～12個/日で、徐々に減らして最大12週で使用を中止する(図6)⁵⁸⁾。表

11⁵⁸⁾のような利点、欠点があるので、ガムの噛み方など使用方法を最初によく理解しておくことが必要であり、使用者調査の結果^{59) 60)}からも、一般用医薬品であるが禁煙は、医療機関、薬局および禁煙補助剤製造

表10 NRTの禁忌事項と慎重投与事項⁵⁷⁾

禁忌事項	慎重投与事項
1. 非喫煙者 2. 妊婦または妊娠の可能性 授乳中(乳児の頻脈発作などのリスク) 3. 重い心臓病 1) 過去3ヵ月以内に心筋梗塞を発症 2) 重篤な狭心症と医師に診断された人 3) 重篤な不整脈と医師に診断された人 4. 急性期脳血管障害(脳梗塞・脳出血)と医師に診断された人 5. ニコチン製剤に過敏症の既往 6. ガム製剤の場合、顎の関節の障害・顎関節症	1. 他のニコチン製剤を使用中の人 2. 心筋梗塞, 狭心症(異型狭心症など)の既往歴または狭心症の症状安定時 3. 高血圧, 不整脈, 脳血管障害, 心不全, 末梢血管障害(バージャー病など) 4. 甲状腺機能亢進症, 褐色細胞腫, 糖尿病など内分泌疾患 5. 消化器潰瘍 6. 肝・腎機能障害 7. てんかんまたはその既往歴 8. 神経筋接合部疾患(重症筋無力症, イートラン, ランバート症候群)またはその既往歴 9. パッチ製剤の場合, アトピー性皮膚炎, 湿疹性皮膚炎などの全身性皮膚疾患

表11 ニコチンガムとニコチンパッチの利点と欠点⁵⁸⁾

	ニコチンガム	ニコチンパッチ
利点	1. 吸いたくなったらいつでも使用可能 2. 比較的短時間で効果が発現 3. 口寂しさを補うことが可能	1. 適正な使用法が容易 2. 安定した血中濃度の維持が可能 3. 他人に使用が気付かれない
欠点	1. 使用法にコツがあり, 効果に差 2. むかつき, 喉の刺激 3. 口のなかか酸性のとき吸収が悪い	1. 喫煙要求にすぐに対応しない 2. 皮膚のかゆみ, かぶれ 3. 睡眠障害

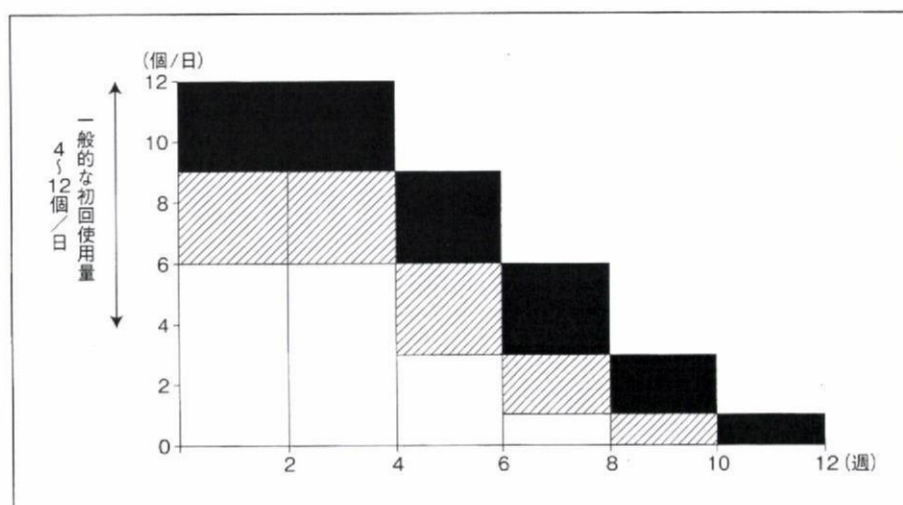


図6 ニコレット®の使用量の目安⁵⁸⁾

■: 喫煙本数1日31本以上(高依存度) ▨: 喫煙本数1日21～30本(中依存度)
 □: 喫煙本数1日20本以下(低依存度)

販売企業の禁煙支援センターなどの相談者や家族と協力して、計画的に行うことが効果的である。

2) ニコチンパッチ

ニコチンパッチは経皮吸収型の貼付製剤であり、前述のとおり、わが国では医療用医薬品と一般用医薬品があるが、医療用の24時間貼付に対して、一般用は16時間貼付⁶¹⁾である。また、用法・用量については2または3用量の製剤が用いられているが、8または10週間を超えて継続投与しないことが記載されている。医療用の治療例では、ニコチンパッチ使用者の喫煙開始年齢が低く罹患疾患がない場合には、失敗する割合

が高いこと⁶²⁾や禁煙の成功率はヘビースモーカーのほうが高いこと⁶³⁾などが報告されている。さらに、禁煙の成功は、禁煙指導の質や頻度に依存するので、適切な禁煙プログラムの重要性が示唆される。

2. 効果的な禁煙スケジュール

ニコチンガムでもニコチンパッチでも、自己流に禁煙計画を立てても失敗しやすいので、相談者や家族などと協力して禁煙プログラムを立ててトライアルを行うと効果的である。そのためには禁煙スケジュールとして、①事前準備、②実行計画の策定、③実施中の管

さあ、まず初めに禁煙を開始する今日の状態について記入しましょう！

今日の日付

1. 禁煙開始前の①～③の3つの状態について一番あてはまると思う番号に○を付けてください。

①おこりっぱさ(イライラ) 欲求不満、怒り	0	1	2	3
	感じない	少し感じる	感じる	とても感じる
②集中困難	0	1	2	3
	問題なく 集中できる	少し 集中できない	集中できない	全く 集中できない
③落ち着きのなさ	0	1	2	3
	落ち着いている	少し 落ち着かない	落ち着かない	全く 落ち着かない

禁煙に対する意志は固まりましたか？

2. あなたの禁煙の目的、決意、親しい方の励ましの言葉などを記載しておきましょう。

禁煙の意志は固まりましたね。

さあ、いよいよ明日の朝からあなたの禁煙プログラムが始まります。

この禁煙日誌があなたの禁煙プログラムの記録になりますので、しっかり記入し、禁煙を成功させましょう！

図7 参考資料 禁煙日誌
禁煙開始日の日誌記入例

理、④終了後の評価と維持方法、をあらかじめ明示しておくことが重要である。ニコチンパッチの場合を以下に示す。

①事前準備

禁煙の意志およびたばこの害、禁煙による利益、離脱症状など5Rを喫煙者自身が理解することが重要である。この点があいまいであると、禁煙を挫折しやすくなる。また、禁煙トライアルでの相談者、協力者(家族、友人、恋人、同僚など)を決めておく。

②実行計画の策定

禁煙を成功するに至るまで、長期間の禁煙実行を継続して管理する手法の1つとして、禁煙日誌(図7)の利用も有効である⁶⁴⁾。

禁煙日誌の内容例としては次のようなものが考えられる。毎日の記載項目として、a.ニコチンパッチの貼付状況(貼付の有無、貼付時刻帯)、b.喫煙の有無と本数、喫煙欲求の有無と時刻帯、c.離脱症状(イライラ、欲求不満、集中困難、落ち着きのなさなど)。1週間単位の記載項目として、禁煙ができたかどうか。

③実施中の管理

禁煙トライアルの実行状況を相談者や協力者に報告し、必要な場合は適宜修正する。また、実行中には特に表12⁴⁾のような行動を心がける。いずれも実行の妨げを回避する行動である。

④終了後の評価と維持方法

予定期間以内で禁煙に成功した場合は、ニコチンパッチを貼付していないときも喫煙欲求が生じないよう行動に注意する。もし、禁煙に失敗した場合は、そ

の原因を追究して、禁煙プログラムやスケジュールを練り直し、再度禁煙トライアルを実行する。

VII 禁煙評価

1. 評価方法

ニコチンガムやニコチンパッチなどの禁煙補助剤を使用してどの程度効果があったかについては、プラセボ(偽薬)を使用した報告により知ることができ、有効であるとの結果が多い^{60) 65) 66)}。禁煙補助剤別の効果についても比較されているが、明確な差はみられないとされている⁵⁴⁾。今後、さらに多くの禁煙希望者が禁煙を達成できる、より有効な手法の開発が必要と思われるが、禁煙日誌の有効活用も期待される手法の1つである。

2. ニコチン貼付剤の有効性と安全性の評価に関するオープン多施設共同試験

禁煙手法の有効性の評価について、解析の信頼性を確保するには、①精度の高い調査であること、②関連する要因が調査されていること、③精度のよい解析手法を利用すること、④十分な調査数であること、などが必要になる。①~④をすべて充足する調査研究を行うには、大規模で多くの研究者が協力しなければ実現できず、容易でない。そのために検討されるのがメタアナリシスであるが、④以外については必ずしも保証されない。それを鑑みると、国内で実施された臨床試験ニコチン貼付剤の有効性と安全性の評価に関する

表12 禁煙実行中の望ましい行動⁴⁾

項目	行動内容
環境改善 たばこの誘惑を避ける	1. たばこ、ライターなど喫煙用品を捨てる。 2. たばこ自動販売機、喫煙コーナーに近寄らない。 3. 喫煙している人に近寄らない。
行動パターンの変更 たばこと結びつく行動 パターンの変更	1. 喫煙していた時期の朝の行動順序を変える。 洗顔⇄歯磨き⇄朝食⇄散歩など 2. 食後はすぐ次の行動に移る。 3. コーヒーやアルコールを控える。
代償行動 吸いたくなったら別の 行動	1. 熱いお茶または冷たい水や水での口内の刺激。 2. できるだけ散歩、体操、掃除、片付けなどを動かす。 3. 歯磨きをする。 4. 深呼吸をし、鼻から息を吸い、口からゆっくり吐く。 5. シュガーレスガム、干し昆布を噛む。野菜を食べる。 6. 昼寝をする。

オープン多施設共同試験(2006年)⁶⁷⁾は、①～④をほぼ充足した貴重な研究であると考えられる。

同試験では、調査前には、被験者背景、喫煙状況などを調査し、適正な調査対象を選定して正しい貼付剤使用方法の厳守を図り、禁煙日誌を用いて、来院時には自覚症状・他覚所見、臨床一般所見を調査し、その結果を解析している。また、試験薬の使用開始前と使用終了後に血液一般検査、血液生化学検査、尿検査、呼気CO濃度測定を行っている。ここで使用したニコチンパッチは、前述(表9)の一般用医薬品としては唯一、16時間貼付によって臨床的評価がされている。禁煙日誌の調査項目は前述した日誌の項目と同様であり、この試験により、禁煙日誌が被験者の禁煙状況の管理、禁煙意識の再確認と強化に有用であることが推察された。つまり、禁煙プログラムをデザインするにあたっては、禁煙日誌を利用することにより、プログラムを評価できるだけでなく、禁煙成功率を上げることに寄与することが期待される。

おわりに

禁煙を希望する喫煙者は多い。また、一度禁煙に成功しても喫煙を再開してしまう人が必ずしも少なくない。ニコチン依存とはそれだけ厄介で、禁煙への途は平坦でない。したがって、禁煙プログラムを作成する場合には、細部にわたって最善の有効性を図らねばならない。第1には、禁煙の意志を強固にすることで、それにはたばこの害をよく知ることであり、失敗を恐れず、成功するまで挑戦する意志も必要である。短期的に喫煙本数を減らすだけの節煙には落とし穴があることも認識すべきである。第2に、禁煙プログラムに効果的な手法を採用することである。最良の手法については、これからもさらなる改善がされていくであろうが、スケジュールの立て方やフォローアップに対するきめ細やかな配慮が望ましく、禁煙日誌の役割もその一助と考えられる。相談者や家族など協力者のバックアップも不可欠な要素である。これらが効果的に作用して禁煙率が高められる。ただし、禁煙達成とは、「喫煙を我慢できた」ときではなく、「喫煙する気持ちがなくなった」ときである。さらに、新たな喫煙者を出さない社会的な取り組みが必要であり、特に未成年者への対策が重要である。「喫煙する気持ちを起こさせない」

ことが新たな喫煙者の防止につながると考える。

文献

- 1) 厚生省公衆衛生局長通知, 喫煙の健康の及ぼす害について1964. <http://www.health-net.or.jp/tobacco/policy/pc480200.html>
- 2) WHO: WHA23.32 Health Consequences of Smoking. Fourteenth Plenary Meeting, 1970
- 3) 健康日本21企画検討会: 健康日本21(21世紀における国民健康づくり運動について). 健康・体力づくり事業財団, 2000
- 4) 藪(石川)はじめ: 健康日本21と心療内科 健康日本21と最優先課題である禁煙支援. 心療内科8: 81-90, 2004
- 5) 外務省日本語公定訳. http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/treaty/pdfs/treaty159_17a.pdf
- 6) 厚生労働省: 平成15年・国民健康・栄養調査結果の概要健康増進を進めるための基礎資料として. 予防医学ジャーナル407: 10-19, 2005
- 7) 厚生省: 喫煙と健康問題に関する実態調査結果の概要, 平成10年度, 1999
- 8) 禁煙推進委員会: 未成年者の喫煙および飲酒行動に関する全国調査報告書(平成16年度厚生科学特別研究事業), 2004
- 9) 永井雅子, 小林友枝, 田窪小夜, 他: 未成年者喫煙防止対策事業の取り組みについて. 四国公衆衛生学会雑誌48: 56-57, 2003
- 10) 大村外志隆: 喫煙防止に関する地域保健と学校保健の連携. さいたま小児保健45: 29, 2003
- 11) 養輪真澄: 未成年者における喫煙防止の重要性. 日本公衛誌42: 361-365, 1995
- 12) 小川 浩: 喫煙の心理. 公衆衛生50: 236-244, 1986
- 13) 熊井小百合, 齊藤静代, 中添和代: 大学生の禁煙教育における今後の課題-喫煙状況の実態と喫煙に対する意識調査から-. 徳島文理大学研究紀要67: 93-100, 2004
- 14) 坪井栄孝: 休養の化学 休養と生活 喫煙の心理. 公衆衛生51: 328-331, 1987
- 15) Aloise-Young PA, Graham JW, Hansen WB: Peer influence on smoking initiation during early adolescence: A Comparison of group members and group outsiders. J Appl Psychol 79: 281-287, 1994
- 16) Parrott AC: Individual differences in stress and arousal during cigarette smoking. Psychopharmacology 115: 389-396, 1994
- 17) Pomerleau OF, Pomerleau OS, Namerik RJ, et al: Early experiences with tobacco among women smokers, ex-smokers, and never-smokers. Addiction 93: 595-599, 1998
- 18) Li MD, Rong C, Jemie ZM, et al: A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adults twins. Addiction 98: 23, 2002
- 19) 浅野牧茂: たばこと成人病/生活習慣病 たばこ煙に含ま

- れる物質. 成人病と生活習慣病 33 : 769-778, 2003
- 20) WHO. Tobacco smoking. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol.38. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 315, 1985
 - 21) 厚生労働省:平成11~12年度たばこ煙の成分分析について(概要). <http://www.mhlw.go.jp/topics/tobacco/houkoku/seibun.html>
 - 22) Hirayama T : Life-style and mortality : A large scale census-based cohort study in Japan. Basal, Karger, 1990
 - 23) WHO : The world health report 1999 : Making a difference. Geneva. World Health Organization, 122, 1999
 - 24) 富永祐民:たばこ関連疾患. 日医雑誌 127 : 1040, 2002
 - 25) US Department Health and Human Service : Smoking and women's health. A report of the Surgeon General. Rockville, USDHHS, 2001
 - 26) Willett W, Stampfer MJ, Bain C, et al : Cigarette smoking, relative weight and menopause. Am J Epidemiol 117 : 125-130, 1983
 - 27) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局:平成12年乳幼児身体発育報告書. 2001
 - 28) DiFranza JR, Savageau JA, Rigotti NA, et al : Development of symptoms of tobacco dependence in youths : 30 month follow up data from the DANDY study. Tob Control 11 : 228-235, 2002
 - 29) 平山 雄:思春期の健康をめぐる諸問題・喫煙の問題. 小児科診療 49 : 97-101, 1986
 - 30) 平山 雄:喫煙 喫煙と死亡率. 病態生理 7 : 695-705, 1988
 - 31) 川根博司:健康医学 エビデンスからプラクティス 「喫煙」の健康への害. Mod Phys 20 : 1439-1441, 2000
 - 32) Snider GL : Chronic bronchitis and emphysema. in Textbook of respiratory medicine, ed by Murray JF, Nadel JA. Philadelphia, WB Saunders, 1069, 1988
 - 33) 上島博嗣:特別報告:1980年循環器疾患基礎調査の追跡研究(NIPPON DATA). 日循環協誌 31 : 231-237, 1997
 - 34) Mannami T, Iso H, Baba S, et al : Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged women. The JPHC Study Control I. Stroke 35 : 1248-1253, 2004
 - 35) 柿木保明, 西原達次:口腔内環境と全身との関連 7 喫煙と禁煙の口腔への影響. 日本歯科評論 693 : 17-19, 2000
 - 36) Bergstroem J : Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. Odontol 92 : 1-8, 2004
 - 37) 早藤知恵子, 磯貝スエ子, 渡辺泰男, 他:環境中たばこ煙の曝露指標としての血清及び尿中コチニン濃度からみた受動喫煙状況. 東京都健康安全研究センター研究年報 55 : 235-239, 2005
 - 38) 大和 浩:職場における喫煙対策 総論 受動喫煙の健康影響とこれからの職場の喫煙対策. 働く人の安全と健康 54 : 845-852, 2003
 - 39) Rolle-Kampczyk UE, Rehwagen M, Diez U, et al : Passive smoking, excretion of metabolites, and health effects. results of the Leipzig's Allergy Risk Study (LARS). Arch Environ Health 57 : 326-331, 2002
 - 40) Hawamdeh A, Kasasbeh FA, Ahmad MA : Effects of passive smoking on children's health : a review. East Mediterr Health J 9 : 441-447, 2003
 - 41) Janson C : The effect of passive smoking on respiratory health in children and adults. Int J Tuberc Lung Dis 8 : 510-518, 2004
 - 42) 阿部真弓:肺の成長と発育-成人の呼吸器疾患との接点 小児期の受動喫煙が呼吸器系へ与える影響. Lung Perspect 12 : 30-35, 2004
 - 43) 星野良一, 宮里勝政, 大原浩一, 他:ニコチン依存症の治療における心理学的要因の検討. 臨床医薬 6 : 1615-1621, 1990
 - 44) Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, et al : The Fagerstrom Test for nicotine dependence : a revision of the Fagerstrom tolerance questionnaire. Br J Addict 86 : 1119-1127, 1991
 - 45) 宮里勝政:「禁煙」のすすめ. Modern Physician 20 : 1465-1468, 2000
 - 46) Kawakami N, Takatsuka N, Inaba S, et al : Development of a screening questionnaire for tobacco/nicotine dependence according to ICD-10, DSM-III-R and DSM-IV. Addict Behav 24 : 155-166, 1999
 - 47) 里村一成, 中原俊隆:たばこによる健康障害 禁煙運動推進のために 喫煙者の意識と心理行動 開始・継続・中止の要因とその対策. 日本医師会雑誌 127 : 1015-1018, 2002
 - 48) 大森豊緑:喫煙の社会的損失と効果的な喫煙対策に関する研究 禁煙教育・指導手法の開発, 喫煙の社会的損失と効果的な喫煙対策に関する研究 平成14年度 総括・分担研究報告書. 21-88, 2003
 - 49) DiChiara G, Imperato A : Drug abuse by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. Proc Natl Acad Sci USA 85 : 5274, 1998
 - 50) 大野 裕:たばこ・ニコチン依存. 成人病と生活習慣病 33 : 807-810, 2003
 - 51) 石浦早姫, 杉山祥子, 辻 香織, 他:禁煙指導を考える. 旭川厚生病院医誌 13 : 131-134, 2003
 - 52) 大島 明:効果的な禁煙支援法の開発と普及のための制度化に関する研究 禁煙支援法の普及のための制度化に関する研究. 効果的な禁煙支援法の開発と普及のための制度化に関する研究 平成17年度 総括・分担研究報告書. 13-20, 2006
 - 53) US Department of Health and Human Service : Clinical practice guideline treating tobacco use and dependence. Quick Reference Guide for Clinicians. 2000
 - 54) 日本口腔衛生学会, 日本口腔外科学会, 日本公衆衛生学会, 日本呼吸器学会, 日本産婦人科学会, 日本循環器学会, 日本小児科学会, 日本心臓病学会, 日本肺癌学会:禁煙

- ガイドライン. *Circ J* 69 : 1005-1103, 2005
- 55) Shiffman S, DiMarino ME, Sweeney CT : Characteristics of selectors of nicotine replacement therapy. *Tob Control* 14 : 346-355, 2005
- 56) Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, et al : A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 337 : 1195-1202, 1997
- 57) 河谷清実 : 喫煙と呼吸器疾患 禁煙補助薬の使い方. *呼吸器科* 6 : 518-525, 2004
- 58) 中村正和 : 禁煙支援 : 禁煙治療剤としてのニコチン代替療法. *治療* 87 : 1953-1960, 2005
- 59) 本井伝美香, 宮田恭子, 柿本みはる, 他 : ニコチンガムを利用した禁煙指導方法の検討. *健康医学* 12 : 225-228, 1997
- 60) Batra A, Klingler K, Landfeldt B, et al : Smoking reduction treatment with 4-mg nicotine gum : a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 78 : 689-696, 2005
- 61) Sobue S, Sekiguchi K, Kikkawa H, et al : Comparison of nicotine pharmacokinetics in healthy Japanese male smokers following application of the transdermal nicotine patch and cigarette smoking. *Biol Pharm Bull* 29 : 1068-1073, 2006
- 62) 川井治之, 柴山卓夫, 多田敦彦, 他 : ニコチンパッチを使用した禁煙外来患者における禁煙達成に影響する因子の検討. *日本呼吸器学会雑誌* 43 : 144-149, 2005
- 63) Ussher M, West R, Evans P : Reduction in cortisol after smoking cessation among users of nicotine patches. *Psychosom Med* 68 : 299-306, 2006
- 64) Strecher VJ : A minimal-contact smoking cessation program in a health care setting. *Public Health Rep* 98 : 497-502, 1983
- 65) Jamner LD, Shapiro D, Jarvik ME : Nicotine reduces the frequency of anger reports in smokers and non-smokers with high but not low hostility : an ambulatory study. *Exp Clin Psychopharmacol* 7 : 454-463, 1999
- 66) Prochazka AV, Kick S, Steinbrunn C, et al : A randomized trial of nortriptyline combined with transdermal nicotine for smoking cessation. *Arch Intern Med* 164 : 2229-2233, 2004
- 67) 中村正和, 大島 明, 森 亨, 他 : 一般用禁煙補助剤としてのニコチン貼付剤の有効性と安全性の評価に関するオープン多施設共同試験. *臨床医薬* 22 : 1013-1042, 2006

特集：統合失調症の病態進行・難治化と動物モデル

31-40

難治性統合失調症の動物モデルと治療薬開発

古関 竹直¹⁾, 毛利 彰宏¹⁾, 村井 里菜¹⁾
 永井 拓²⁾, 野田 幸裕³⁾, 鍋島 俊隆¹⁾

Key words : schizophrenia, phencyclidine (PCP), glutamatergic neuron, dopaminergic neuron, aripiprazole, galantamine, Disrupted-in-schizophrenia-1 (DISC1)

1. はじめに

統合失調症は、主に思春期以降に発症する慢性・進行性の精神疾患であり、幻覚や妄想、まとまりに欠ける会話や行動、感情の平板化、意欲の低下、認知障害などを主訴とする¹⁾。意欲の低下などの陰性症状や認知障害は、第一世代抗精神病薬に抵抗性であり、難治性の統合失調症として捉えられている。新たな治療戦略を考えるためには、臨床研究に加え、適切な病態モデル動物を用いた神経機能の解明および新規治療薬の評価などの基礎研究が必要である。非競合的 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬のフェンシクリジン (PCP) は、薬物依存者に統合失調症に酷似した精神症状 (PCP 精神病) を惹起することから、統合失調症は NMDA 受容体機能の低下が関与しているという「グルタミン酸作動性神経系機

能低下仮説」が提唱されている²⁾。PCP 連続投与動物モデルは、陽性症状の指標となる自発運動量の増加や常同行動、陰性症状の指標となる社会性行動の低下や強制水泳試験における意欲の低下および認知障害の指標となる放射状迷路試験における作業記憶障害や水探索試験における注意障害など、臨床症状を反映した多様な行動異常を示すことから、包括的な統合失調症のモデルとして提唱されている^{3) 4) 5) 6)}。当教室においても、PCP 連続投与動物モデルを用いた統合失調症の病態解明および新規抗精神病薬の評価を行っている。一方、統合失調症の病因には、遺伝要因が関与していることが家系研究、双生児研究、養子研究などから示唆されており、多くの候補遺伝子が見出されている。それらの候補遺伝子を改変させたマウスの中には、統合失調症様の精神行動障害を示し、モデル動物としての有用性が報告されているものがある^{7) 8) 9)}。細胞移動および神経突起の伸長など、

Schizophrenic animal models and evaluation of antipsychotics

- 1) 名城大学大学院薬学研究科薬品作用学教室〔〒468-8503 名古屋市天白区八事山150〕Takenao Koseki, Akihiro Mouri, Rina Murai, Toshitaka Nabeshima : Department of Chemical Pharmacology, Meijo University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, 150, Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan
 - 2) 名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・医学部附属病院薬剤部 Taku Nagai : Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine
 - 3) 名城大学大学院薬学研究科病態解析学 I Yukihiko Noda: Division of Clinical Science in Clinical Practice, Management and Research, Meijo University Graduate School of Pharmaceutical Sciences
- 【鍋島俊隆 E-mail : tnabeshi@ccmfs.meijo-u.ac.jp】

神経発達期において重要な役割を担っている Disrupted-in-schizophrenia-1 (DISC1) は、スコットランドの大家系において転座が認められ、統合失調症関連遺伝子であることが報告されている¹⁰⁾。当教室において、子宮内エレクトロポレーション法により大脳皮質における DISC1 の発現を神経発達過程で抑制した Knock Down マウス (KD マウス) を作成し、成熟後に統合失調症に類似した精神行動障害を示すことを見出している。本総説では、統合失調症モデル動物として、PCP 連続投与マウスおよび DISC1 KD マウスを紹介し、これらモデル動物を用いた抗精神病薬の評価について概説する。

2. PCP 連続投与マウスに認められる統合失調様症状

1. 陽性症状様行動障害

臨床知見において、PCP は幻覚、妄想などの陽性症状に酷似した症状を惹起することが知られている¹¹⁾。マウスに低用量の PCP (3mg/kg) を単回投与すると、側坐核の細胞外ドパミン遊離量の増加とともに、自発運動量が増加する¹²⁾。そのため、PCP による自発運動量の増加は、陽性症状の指標としてよく用いられている。PCP (10mg/kg) を 14 日間連続投与したマウス (PCP 連続投与マウス) に、3 日間の休薬後に低用量の PCP を再投与すると、単回投与した時に比べて側坐核のドパミン遊離量と自発運動量が著しく増加する (行動感作)¹³⁾。PCP 連続投与における行動感作は、主としてドパミン D2 受容体を遮断する第一世代抗精神病薬であるハロペリドール、第二世代抗精神病薬のセロトニン・ドパミン受容体アンタゴニスト (SDA) であるリスベリドン、多受容体作用抗精神病薬 (MARTA) であるクロザピンによって抑制される。これらの知見は、臨床において陽性症状に対して第一世代および第二世代抗精神病薬がともに有効であることと一致している。そのため、PCP 連続投与動物にみられる行動感作は、統合失調症陽性症状モデルとして有用であると思われる。

2. 陰性症状様行動障害とグルタミン酸作動性神経系の機能低下

統合失調症患者に認められる陰性症状として、意欲の低下および社会性行動の低下などが知られている。我々は、統合失調症の陰性症状の評価方法として、強制水泳試験と社会性行動試験を用いている。強制水泳試験では、水を入れた狭いシリンダーにマウスやラットを入れると、最初はそこから逃げようと激しく動くが、やがて水に浮かんでいるだけで動かない状態 (無動化あるいは絶望状態) になる。強制水泳試験において、PCP 連続投与マウスは無動状態の著しい増強 (意欲低下の増強) が認められ、この無動状態の増強は、PCP 最終投与 3 週間後においても認められる^{4) 13)}。PCP 連続投与による無動状態の増強は、第二世代抗精神病薬であるリスベリドン、クロザピンによって緩解されるが、第一世代抗精神病薬であるハロペリドールでは緩解されない¹⁴⁾。一方、社会性行動は実験動物においても認められ、別々のケージで飼育され、それまで接触する機会がなかった 2 匹のマウスやラットを同時に観察ケージに入れると、お互いに匂いを嗅ぐ、毛繕いをする、後について歩くといった行動を示す。Sams-Dodd はラットを用いた実験で、PCP 単回投与において社会性行動の低下が認められるが、覚せい剤投与ではそのような障害が認められないことを報告している¹⁵⁾。一方、PCP 連続投与マウスにおいても社会性行動の低下が認められ、我々の知見では社会性行動の低下は PCP 最終投与 4 週間後においても認められる⁵⁾。PCP 連続投与による社会性行動の低下は、第二世代抗精神病薬であるクロザピンによって緩解されるが、第一世代抗精神病薬であるハロペリドールでは緩解されない⁵⁾。臨床知見において、陰性症状に対して第一世代抗精神病薬は無効であるが、第二世代抗精神病薬は有効であることから、PCP 連続投与動物は、臨床で認められる陰性症状を反映した難治性統合失調症動物モデルと言える。

統合失調症の病態仮説の一つであるグルタミン酸作動性神経系の機能低下は、PCP 連続投与マウスにおいても認められる¹⁶⁾。マイクロダイアリシス法を用いて細胞外グルタミン酸濃度を測定する

と、PCP連続投与マウスの前頭前皮質において、細胞外グルタミン酸濃度の低下が認められる。また、グルタミン酸の再取り込み能を有し、その細胞外濃度を調節しているグリア型グルタミン酸トランスポーターである Glial glutamate-aspartate transporter (GLAST) の発現量を免疫組織化学法およびウェスタンブロットング法により測定すると、PCP連続投与マウスの前頭前皮質において、GLAST発現量の著しい増加が認められる。一方、非特異的グルタミン酸トランスポーター阻害剤である DL-threo-b-benzyloxyaspartate を前頭前皮質へ微量注入すると、PCP連続投与マウスに認められる強制水泳試験時の無動状態の増強が緩解される。これらの知見は、PCP連続投与により前頭前皮質で増加したGLASTが、細胞外へ遊離したグルタミン酸の量を減少させ、強制水泳試験で認められる意欲低下を惹起していることを示唆している。

グルタミン酸受容体の一つであるNMDA受容体が活性化されると、Ca²⁺/calmodulin kinase II (CaMK II) が活性化される。CaMK IIは神経細胞に豊富に存在し、活性化されたCaMK IIは神経伝達物質合成酵素やシナプス小胞結合蛋白、イオンチャネル、神経伝達物質受容体などのリン酸化を介して、それらの蛋白の機能を調節し、学習・記憶をはじめとする中枢機能に重要な役割を果たしている¹⁷⁾。生理食塩水連続投与マウスでは、強制水泳試験後に前頭前皮質でCaMK IIのリン酸化レベルが著しく増加するが、PCP連続投与マウスではそのような増加は認められない。CaMK II阻害剤であるKN93を強制水泳試験前に前頭前皮質に微量注入すると、CaMK IIリン酸化レベルの低下とともに無動状態の増強が認められる。一方、NMDA受容体のグリシン結合部位に対する部分作動薬であり、NMDA受容体の機能を亢進するD-cycloserineを強制水泳試験前に投与すると、PCP連続投与マウスに認められる無動状態の増強と、CaMK IIリン酸化レベルの低下が改善する。これらの知見から、強制水泳試験においてPCP連続投与マウスで認められる無動状態の増強は、NMDA受容体を介したCaMK IIリン酸化レベルの低下により生じることが示唆される。

以上の知見から、PCP連続投与マウスにみられる強制水泳による無動状態の増強、すなわち陰性症状様の意欲低下は、前頭前皮質におけるグルタミン酸作動性神経系機能の低下に起因することが考えられる。

3. 潜在学習障害とグルタミン酸、ドパミン作動性神経系の機能低下

統合失調症患者では、陽性症状や陰性症状ばかりでなく、認知障害も認められる。認知障害として、作業記憶や連合学習の障害が認められるほか、潜在学習の障害も報告されている¹⁸⁾。水探索試験は、マウスが一度ある環境に曝されたとき、どれだけその環境を認知しているかを調べるもので、装置の構成についての空間的記憶とその中にある給水用のノズルの位置についての記憶を測定することができる。これらの記憶は、自由な探索行動の中でマウスを絶水していなくても獲得されるため、動物の潜在的な学習能力(注意力)を反映すると考えられている。生理食塩水連続投与マウスを絶水させ、再び装置に戻すと、絶水条件で訓練していないのに素早く水を見つけ、訓練を受けていないマウスと比較し、飲水までの時間が短くなる。PCP連続投与マウスでは、訓練した時に給水ノズルへの接触回数などの行動には生理食塩水連続投与マウスと差は認められないが、テスト時にノズルを見つけるまでの時間が延び、潜在学習が障害されている¹⁹⁾。PCP最終投与から4日間休薬しても、この潜在学習障害は認められる。PCP連続投与による潜在学習障害は、第二世代抗精神病薬であるクロザピンによって緩解されるが、第一世代抗精神病薬であるハロペリドールでは緩解されない¹⁹⁾。

学習・記憶形成の過程において、NMDA受容体/CaMK IIシグナル経路が重要な役割を果たしていることが知られている¹⁷⁾。生理食塩水連続投与マウスでは、水探索試験の訓練試行後に前頭前皮質でCaMK IIのリン酸化レベルが著しく増加するが、PCP連続投与マウスではそのような増加は認められない。CaMK II阻害剤であるKN93を訓練試行前に前頭前皮質に微量注入すると、潜在学習障害が認められ、前頭前皮質のCaMK IIリ

ン酸化レベルの低下も認められる。一方、グリシンをPCP連続投与マウスの前頭前皮質に微量注入すると、CaMK IIリン酸化レベルの増加とともに潜在学習障害が緩解される。また、マウスの前頭前皮質のスライスにNMDAを添加し、CaMK IIの活性変化を測定すると、生理食塩水連続投与マウスの前頭前皮質のスライスではNMDA刺激によりCaMK IIリン酸化レベルの増加がみられるが、PCP連続投与マウスのそれにおいては、CaMK IIリン酸化レベルの増加は認められない。PCP連続投与マウスの前頭前皮質において、NMDA受容体の主要なサブユニットであるNR1の897番目のセリン残基のリン酸化レベルが低下しており、このような変化は統合失調症患者の剖検脳の報告と類似している²⁰⁾。これらの知見から、PCP連続投与は、前頭前皮質の細胞外グルタミン酸量の減少だけでなく、NMDA受容体の機能低下を惹起することにより、潜在学習障害を引き起こすことが示唆される。

統合失調症に認められる認知障害には、前頭前皮質におけるグルタミン酸作動性神経系の機能低下だけでなく、ドパミン作動性神経系の機能低下も関与していることが示唆されている²⁾。マイクロダイアリシス法を用いて、高カリウム刺激による前頭前皮質における細胞外ドパミン遊離量の増加を測定すると、生理食塩水連続投与マウスで認められる細胞外ドパミン遊離量の顕著な増加が、PCP連続投与マウスでは認められない。一方、ドパミンD1受容体作動薬であるSKF81297をPCP連続投与マウスの前頭前皮質に微量注入すると、NR1のリン酸化の割合低下が改善し、潜在学習障害が緩解される。ドパミンD1受容体を刺激するとPKAが活性化される。また、NR1の897番目のセリン残基はPKAの基質である。さらに、前頭皮質におけるドパミンD1受容体を刺激すると、長期増強が亢進する電気生理学的知見がある²¹⁾。以上の知見から、PCP連続投与マウスに認められる潜在学習障害は、前頭前皮質におけるNMDA受容体/CaMK IIシグナル経路の機能低下により生じ、この機能低下はドパミン神経系の機能低下が関与していることが示唆される。統合失調症患者の前頭前皮質において、グルタミン酸作動性神

経系およびドパミン作動性神経系の機能低下がそれぞれ報告されているが、本知見は、それら神経系の機能低下が関連していることを示唆している²²⁾。

3. PCP連続投与マウスを用いた 新規治療薬の評価

上述のように、PCP連続投与マウスは行動感作、意欲低下や社会性行動の低下、潜在学習障害などの統合失調症の指標となる行動異常を示し、その行動障害が統合失調症病態仮説を支持していることから、統合失調症モデル動物として有用である。我々はこのPCP連続投与マウスを用いて、新規抗精神病薬や統合失調症の新規治療薬として可能性を持つ薬物の評価を行っている(図1)。

1. PCP連続投与マウスに認められる統合失調様 症状に対するアリピプラゾールの緩解効果

アリピプラゾールは、近年開発された新規第二世代抗精神病薬であり、SDAやMARTAなど従来から臨床で用いられている治療薬とは異なる作用機序により抗精神病効果を示す²³⁾。ドパミンD2受容体部分作動作用を持つアリピプラゾールは、ドパミン作動性神経系機能の亢進時にはドパミンD2受容体拮抗薬として働き、一方、ドパミン作動性神経系機能の低下時にはドパミンD2受容体作動薬として働く。このように、アリピプラゾールはドパミン作動性神経系の活動に応じてドパミンD2受容体を介する神経伝達をそれ自身の固有活性レベルに安定化させることから、ドパミンシステム・スタビライザーとしての性質を有し、ドパミン作動性神経機能を調節して陽性症状や陰性症状、認知機能障害を改善する²⁴⁾。

PCPを3日間連続投与したラットに認められる社会性行動の低下を、アリピプラゾールの併用投与により緩解するという報告がある²⁵⁾。我々も陰性症状に対するアリピプラゾールの効果を強制水泳試験において見出しており、PCP連続投与マウスにアリピプラゾールを連続投与すると、PCP連続投与マウスで認められる無動状態の増強が緩解される。一方、PCP連続投与マウスは新奇物体認識試験において認知障害を示すことが報告されて

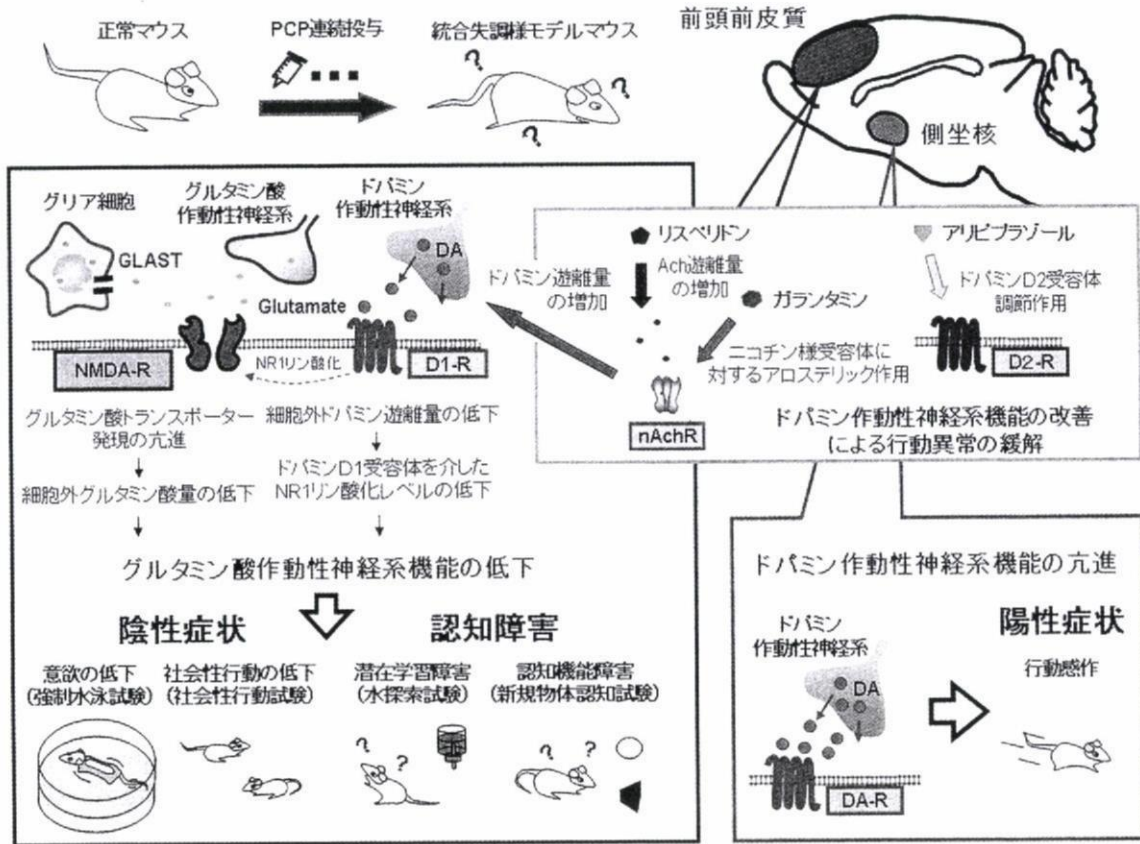


図1 PCP連続投与マウスに認められる統合失調様行動異常とその病態メカニズム、それらに対する新規治療薬(アリピプラゾール, ガラントミン)の効果

いる²⁶⁾。新奇物体認識試験は、マウスの新奇性を好むという特性を利用した試験で、マウスを二つの異なる形をした物体が設置された実験装置内に入れて、自由に探索させる(訓練試行)。訓練試行の24時間後に、片方の物体を新奇物体と置換し、装置内を自由に探索させる(保持試行)。正常なマウスでは、訓練試行における物体に対する探索時間に比べ、新奇物体に対する探索時間が増加することから、認知記憶を評価できる。PCP連続投与マウスでは、保持試行において新奇物体に対する探索時間の増加がみられず、認知障害が認められる。PCP連続投与マウスにアリピプラゾールを連続投与すると、保持試行における新奇物体に対する探索時間が増加し、PCP連続投与マウスで認められる認知障害が緩解される。

2. PCP連続投与マウスに認められる統合失調様症状に対するガラントミンの緩解効果(リスベリドンとの併用による相乗効果)

ガラントミンは、ニコチン様アセチルコリン受容体(nAChR)に対するアロステリックモジュレーターとして働き、また弱いコリンエステラーゼ阻害作用を併せ持つアルツハイマー病の治療薬である²⁷⁾。統合失調症患者の前頭前皮質において、nAChRの発現量が減少しており^{28) 29)}、また、ガラントミンが統合失調症患者に認められる感情鈍麻などの陰性症状や注意力低下などの認知障害の改善効果を示したとの臨床報告がある^{28) 29) 30)}。これらの報告から、ガラントミンはnAChRを介して統合失調症状を改善していることが考えられ、

統合失調症治療薬としての可能性がある。PCP をマウスに連続投与し、休薬後にガラントミン (0.05, 0.3mg/kg)、リスベリドン (0.05, 0.1 mg/kg) の単独またはこれらを併用 (ガラントミン; 0.05mg/kg, リスベリドン; 0.05mg/kg) 急性投与したところ、ガラントミン単独の低用量 (0.05mg/kg) では PCP 連続投与マウスに認められる社会性行動の低下が緩解されないのに対し、高用量 (0.3mg/kg) では緩解される。リスベリドン単独においても、低用量 (0.05mg/kg) では緩解されないが、高用量 (0.1mg/kg) では緩解される。また、ガラントミンとリスベリドンの低用量の併用投与により社会性行動低下が緩解され、この緩解作用は nAChR 拮抗薬であるメカミラミンにより拮抗される。一方、PCP をマウスに連続投与し、休薬後に水探索試験におけるガラントミンおよびリスベリドンの効果を検討したところ、訓練試行前にガラントミン単独の低用量 (0.05mg/kg) またはリスベリドン単独の低用量 (0.05mg/kg) を投与しても、PCP 連続投与マウスに認められる潜在学習障害は緩解されないのに対し、ガラントミンの高用量 (0.3mg/kg) およびリスベリドンの高用量 (0.1mg/kg) では緩解される。また、ガラントミンとリスベリドンの低用量の併用投与により潜在学習障害が緩解され、この緩解作用はメカミラミンにより拮抗される。

PCP 連続投与マウスにリスベリドンおよびガラントミンの低用量を単独投与しても、細胞外ドパミン遊離量の有意な変化は認められないが、それぞれを併用投与したとき、細胞外ドパミン遊離量が著しく増加し、この遊離量の増加作用はメカミラミンの併用投与により拮抗される。PCP 連続投与マウスに認められる社会性行動の低下および潜在学習障害に対するガラントミンとリスベリドンの低用量の併用投与による緩解作用は、ドパミン D1 受容体拮抗薬である SCH23390 を前頭前皮質に微量注入すると拮抗される^{34) 35)}。リスベリドンは前頭前皮質のアセチルコリン遊離量を増加させることが報告されており³³⁾、また nAChR が活性化されるとドパミンの遊離量が増加することが知られていることから^{34) 35)}、この相乗作用は、リスベリドンによるアセチルコリンの遊離を介した間

接的 nAChR の活性化とガラントミンのアロステリック作用による nAChR の活性化により、ドパミン遊離量が増加し、ドパミン D1 受容体が刺激された結果であると考えられる。

現在、臨床において統合失調症の治療には SDA であるリスベリドンが頻用されているが、用量依存的にみられる高プロラクチン血症や錐体外路系症状などの多様な副作用の発現が問題となっている。以上の知見から、ガラントミンとの併用によりリスベリドンの使用量を下げることができ、そのような副作用の軽減が期待される。

4. DISC1 KD マウスに認められる統合失調様症状

統合失調症は家系研究、双生児研究、養子研究から遺伝要因が強く示唆されている³⁶⁾。発症の原因となりうる脆弱性を示す遺伝子は単一ではなく、いくつかの遺伝子が報告されている³⁷⁾。DISC1 遺伝子は、スコットランドにおける精神疾患多発単一家系を対象とした遺伝学的研究により、1 番染色体上に存在する統合失調症関連遺伝子として変異が発見された³⁸⁾。この家系において、DISC1 遺伝子の転座が認められ、この転座により DISC1 の C 末端側の 257 アミノ酸が欠如し、高い確率で統合失調症が発症することが報告されている³⁹⁾。DISC1 はいくつかの機能的タンパク質 (NudE-like, fasciculation and elongation protein zeta-1, Lissencephaly 1, Phosphodiesterase 4B など) と相互に結合し、細胞移動、神経突起の伸長などの神経発達に重要な機能を担っている⁷⁾。そのため、DISC1 の遺伝子変異動物は、統合失調症の神経発達障害仮説に基づいた統合失調症モデル動物となることが期待される。

我々は、子宮内エレクトロポレーション法 (in utero electroporation 法) を用いて胎生 14 日目の子宮内胎児の前頭前皮質に DISC1 siRNA を導入し、神経発達過程の DISC1 の発現を抑制した DISC1 KD マウスを作製した (図 2)。統合失調症患者では、精神刺激薬に対する反応性が亢進していることが知られており⁴⁰⁾、このような応答性は KD マウスでも認められ、生後 56 日目の KD

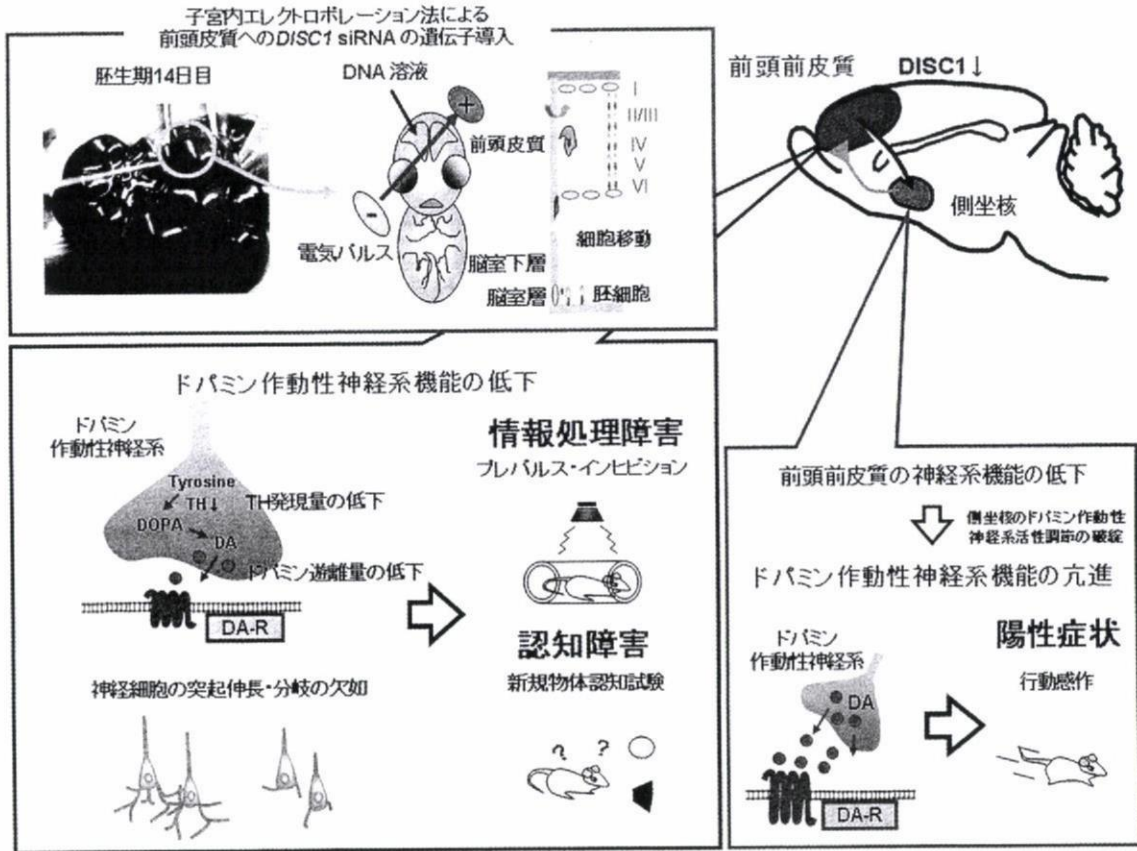


図2 DISC1 KD マウスに認められる統合失調様行動異常とその病態メカニズム

マウスに低用量のメタンフェタミンを投与すると、正常なマウスに比べて自発運動量の著しい増加が認められる。このような精神刺激薬に対する応答性の亢進は、腹側被蓋野から側坐核へ投射するドーパミン作動性神経系の機能亢進により生じるものと考えられ、実際にマイクロダイアリシス法を用いて、高カリウム刺激による側坐核の細胞外ドーパミン遊離量の増加を測定すると、KDマウスにおいて著しい増加が認められる。新規物体認知試験を行うと、正常なマウスに比べてKDマウスでは保持試行における新奇物体に対する探索時間の減少が認められる。情報処理障害は、統合失調症患者で認められる機能障害の一つであり、プレパルス・インヒビション (Prepulse Inhibition ; PPI) で評価することができる。PPIとは、大きな音を突然聴かせると、驚愕反応を示すが、その

直前にそれよりも小さな音を聴かせた後、大きな音を聴かせると驚愕反応が抑制される現象である。小動物驚愕反応測定装置を用いて、生後56日目のKDマウスのPPIを測定すると、正常なマウスに比べて驚愕反応抑制率の著しい減少が認められる。

KDマウスの前頭前皮質神経細胞を組織形態学的に検討すると、KDマウスでは神経細胞数の減少やグリオシスといった器質的変化は認められないが、神経細胞の突起伸長や分岐の欠如が認められる。前頭前皮質におけるドーパミン合成酵素のチロシンヒドロキシラーゼ (TH) の発現量を免疫組織化学的に検討すると、KDマウスでは正常なマウスに比べてTH発現量の減少が認められる。また、マイクロダイアリシス法を用いた検討において、KDマウスでは前頭前皮質における基

礎細胞外ドパミン濃度の減少が認められる。これらの知見から、DISC1機能の障害により前頭前皮質での神経発達が妨げられ、前頭前皮質のドパミン作動性神経系の機能低下が生じているものと考えられる。前頭前皮質と大脳辺縁系が神経ネットワークを介して、お互いに神経活性を調節していることが知られている⁴¹⁾。KDマウスに認められる側坐核のドパミン作動性神経系の活性亢進は、側坐核のドパミン作動性神経系に対する活性調節機構が前頭前皮質の神経発達障害により破綻して生じていることが示唆される。

DISC1遺伝子を変異させたマウスの表現型解析においても、行動量の増加や強制水泳試験における無動状態の増強、PPIにおける情報処理障害など、統合失調症様の行動異常が報告されている⁴²⁾⁴³⁾。胎生期のDISC1の発現を抑制させた本KDマウスでは、成熟後に統合失調症患者に認められる病態に類似した神経系の機能異常および行動異常を示すことから、特に胎生期のDISC1の機能低下が統合失調症の発症に関与していることを強く示唆している。

5. おわりに

統合失調症の病態解明や新規治療薬開発の研究には、妥当性の高い統合失調症モデル動物を用いることが必要不可欠である。本総説では、PCP連続投与マウスおよびDISC1 KDマウスの統合失調症モデル動物としての妥当性、これらモデルを用いた新規治療薬の評価について概説した。これら統合失調症モデル動物を用いた研究成果が、統合失調症患者に福音をもたらすことを期待したい。

文 献

- 1) American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed) American Psychiatric Association, Washington, DC.
- 2) Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, et al (2001) Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 41 : 237-

260.

- 3) Noda Y, Yamada K, Furukawa H, et al (1995) Involvement of nitric oxide in phencyclidine-induced hyperlocomotion in mice. *Eur J Pharmacol*, 286 : 291-297.
- 4) Noda Y, Yamada K, Furukawa H, et al (1995) Enhancement of immobility in a forced swimming test by subacute or repeated treatment with phencyclidine: a new model of schizophrenia. *Br J Pharmacol*, 116 : 2531-2537.
- 5) Qiao H, Noda Y, Kamei H, et al (2001) Clozapine, but not haloperidol, reverses social behavior deficit in mice during withdrawal from chronic phencyclidine treatment. *Neuroreport*, 12 : 11-15.
- 6) Jentsch JD, Redmond Jr DE, Elsworth JD, et al (1997) Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science*, 277 : 953-955.
- 7) Ishizuka K, Paek M, Kamiya A, et al (2006) A review of Disrupted-In-Schizophrenia-1 (DISC1): neurodevelopment, cognition, and mental conditions. *Biol Psychiatry*, 59 : 1189-1197.
- 8) O'Tuathaigh CM, O'Sullivan GJ, Kinsella A, et al (2007) Sexually dimorphic changes in the exploratory and habituation profiles of heterozygous neuregulin-1 knockout mice. *Neuroreport*, 17 : 79-83.
- 9) Miyakawa T, Leiter LM, Gerber DJ, et al (2003) Conditional calcineurin knockout mice exhibit multiple abnormal behaviors related to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100 : 8987-8882.
- 10) St Clair D, Blackwood D, Muir W, et al (1990) Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet*, 336 : 13-16.
- 11) Javitt DC and Zukin SR (1991) Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148 : 1301-1308.
- 12) Takahata R and Moghaddam B (2003) Activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex sustains the motoric and

- dopaminergic effects of phencyclidine. *Neuropsychopharmacology*, 28 : 1117-1124.
- 13) Nagai T, Noda Y, Une T, et al (2003) Effect of AD-5423 on animal models of schizophrenia : phencyclidine-induced behavioral changes in mice. *Neuroreport*, 14 : 269-272.
 - 14) Noda Y, Mamiya T, Furukawa H, et al (1997) Effects of antidepressants on phencyclidine-induced enhancement of immobility in a forced swimming test in mice. *Eur J Pharmacol*, 324 : 135-140.
 - 15) Sams-Dodd F (1995) Distinct effects of D-amphetamine and phencyclidine on the social behaviour of rats. *Behav Pharmacol*, 6 : 55-65.
 - 16) Murai R, Noda Y, Matsui K, et al (2007) Hypofunctional glutamatergic neurotransmission in the prefrontal cortex is involved in the emotional deficit induced by repeated treatment with phencyclidine in mice : implications for abnormalities of glutamate release and NMDA-CaMKII signaling. *Behav Brain Res*, 180 : 152-160.
 - 17) Wang H, Shimizu E, Tang YP, et al (2003) Inducible protein knockout reveals temporal requirement of CaMKII reactivation for memory consolidation in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100 : 4287-4292.
 - 18) Exner C, Boucsein K, Degner D, et al (2006) State-dependent implicit learning deficit in schizophrenia : Evidence from 20-month follow-up. *Psychiatry Res* 142 : 39-52.
 - 19) 毛利彰宏, 野田幸裕, 溝口博之, 他 (2006) グルタミン酸作動性神経系と統合失調症モデル. *日本薬理学雑誌*, 127 : 4-8.
 - 20) Emamian ES, Karayiorgou M and Gogos JA (2004) Decreased phosphorylation of NMDA receptor type 1 at serine 897 in brains of patients with schizophrenia. *J Neurosci*, 24 : 1561-1564.
 - 21) Wang J and O'Donnell P (2001) D1 dopamine receptors potentiate NMDA-mediated excitability increase in layer V prefrontal cortical pyramidal neurons. *Cereb Cortex*, 11 : 452-462.
 - 22) Mouri A, Noda Y, Noda A, et al (2007) Involvement of a dysfunctional dopamine-D1/N-methyl-d-aspartate-NR1 and Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II pathway in the impairment of latent learning in a model of schizophrenia induced by phencyclidine. *Mol Pharmacol*, 71 : 1598-1609.
 - 23) Hirose T and Kikuchi T (2005) Aripiprazole, a novel antipsychotic agent : dopamine D2 receptor partial agonist. *J Med Invest*, 52 : 284-290.
 - 24) Naber D and Lambert M (2004) Aripiprazole : a new atypical antipsychotic with a different pharmacological mechanism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28 : 1213-1219.
 - 25) Bruins Slot LA, Kleven MS and Newman-Tancredi A (2005) Effects of novel antipsychotics with mixed D (2) antagonist/5-HT (1A) agonist properties on PCP-induced social interaction deficits in the rat. *Neuropharmacology*, 49 : 996-1006.
 - 26) Hashimoto K, Fujita Y, Shimizu E, et al (2005) Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of clozapine, but not haloperidol. *Eur J Pharmacol*, 519 : 114-117.
 - 27) Samochocki M, Hoffle A, Fehrenbacher A, et al (2003) Galantamine is an allosterically potentiating ligand of neuronal nicotinic but not of muscarinic acetylcholine receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 305 : 1024-1036.
 - 28) Arnold DS, Rosse RB, Dickinson D, et al (2004) Adjuvant therapeutic effects of galantamine on apathy in a schizophrenia patient. *J Clin Psychiatry*, 65 : 1723-1724.
 - 29) Deutsch SI, Rosse RB, Schwartz BL, et al (2005) Therapeutic implications of a selective $\alpha 7$ nicotinic receptor abnormality in schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 42 : 33-44.
 - 30) Bora E, Veznedaroglu B and Kayahan B (2005) The effect of galantamine added to clozapine on cognition of five patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*, 28 : 139-141.
 - 31) Wang D, Noda Y, Zhou Y, et al (2007) Synergistic effect of galantamine with risperidone on impairment of social interaction in phen-

- cyclidine-treated mice as a schizophrenic animal model. *Neuropharmacology*, 52 : 1179-1187.
- 32) Wang D, Noda Y, Zhou Y, et al (2007) Synergistic effect of combined treatment with risperidone and galantamine on phencyclidine-induced impairment of latent visuospatial learning and memory : Role of nAChR activation-dependent increase of dopamine D1 receptor-mediated neurotransmission. *Neuropharmacology*, 53 : 379-389.
- 33) Ichikawa J, Dai J, O'Laughlin LA, et al (2002) Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum. *Neuropsychopharmacology*, 26 : 325-339.
- 34) Cao YJ, Surowy CS and Puttfarcken PS (2005) Nicotinic acetylcholine receptor mediated dopamine release from hippocampus. *J Pharmacol Exp Ther*, 312 : 1298-1304.
- 35) Wonnacott S (1997) Presynaptic nicotinic Ach receptors. *Trends Neurosci*, 20 : 92-98.
- 36) Shih RA, Belmonte PL and Zandi PP (2004) A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry*, 16 : 269-283.
- 37) Riley B and Kendler KS (2006) Molecular genetic studies of schizophrenia. *Eur J Hum Genet*, 14 : 669-680.
- 38) Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, et al (2000) Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 22 : 1415-1423.
- 39) St Clair D, Blackwood D and Muir W (1990) Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet*, 336 : 13-16.
- 40) Richard ML, Liskow BI and Perry PJ (1985) Recent psychostimulant use in hospitalized schizophrenics. *J Clin Psychiatry*, 46 : 79-83.
- 41) Mitchell JB and Gratton A (1992) Partial dopamine depletion of the prefrontalcortex leads to enhanced mesolimbic dopamine release elicited by repeated exposure to naturally reinforcing stimuli. *J Neurosci*, 12 : 3609-3618.
- 42) Clapcote SJ, Lipina TV, Millar JK, et al (2007) Behavioral phenotypes of *Disc1* missense mutations in mice. *Neuron*, 54 : 387-402.
- 43) Hikida T, Jaaro-Peled H, Seshadri S, et al (2007) Dominant-negative *DISC1* transgenic mice display schizophrenia-associated phenotypes detected by measures translatable to humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104 : 14501-14506.

特別寄稿

165-172

統合失調症の病態と新薬開発の動向

吉見 陽¹⁾, 野田 幸裕¹⁾, 齋藤 真一^{2) 3)}, 尾崎 紀夫²⁾

抄録：これまでに臨床導入されてきた統合失調症の治療薬は、1970年代に提唱された dopamine (DA) 仮説を根幹としており、chlorpromazine や haloperidol などの第一世代抗精神病薬 (FGA) に代表される。FGA は主に D₂ 受容体遮断作用を有し、陽性症状を改善する効果に優れている一方で、副作用である錐体外路症状 (EPS) が避けられず、陰性症状、認知機能障害に対する効果も十分ではない。その後、錐体外路系副作用が弱い抗精神病薬として risperidone を初めとする第二世代抗精神病薬 (SGA) が開発され、陽性症状のみならず、陰性症状や認知機能障害にもある程度の改善効果を有することから、その恩恵に与る患者は増加していった。しかし、臨床効果が向上してきたとはいえ治療抵抗例は未だ数多く存在し、既存の抗精神病薬とは異なる機序の治療薬の開発が望まれている。

近年、DA 仮説に因らない新たな薬理学的特徴を持つ治療薬が開発されつつあり、中でも glutamate 作動性神経系、gamma-aminobutyric acid (GABA) 作動性神経系、nicotinic acetylcholine (nACh) 作動性神経系、neuropeptide 関連因子などを介する新たな抗精神病薬が注目されている。本稿では、統合失調症の病態仮説に基づき開発されてきた抗精神病薬の開発経緯と新規治療薬の開発動向について概説する。

脳と精神の医学 19 (3) : 165-172, 2008

Key words : schizophrenia, first generation antipsychotics (FGA), second generation antipsychotics (SGA), dopamine hypothesis, dopamine-serotonin hypothesis, glutamate hypothesis

1. はじめに

これまでの基礎と臨床の研究報告から数多くの病態仮説が提唱され¹⁾、それに伴い様々な新規抗精神病薬の開発が進められてきた。1952年に

chlorpromazine が統合失調症の治療に用いられるようになり、D₂ 受容体遮断作用を主体とする第一世代抗精神病薬 (FGA) が世に広められた²⁾。一方で、強力な D₂ 受容体遮断作用をもつ薬剤は、錐体外路症状 (EPS) や循環器系の副作用の発現頻度が高く、服薬持続が困難となる症例も出現し

The perspective of the novel antipsychotics and the pathophysiology of the schizophrenia

1) 名城大学大学院薬学研究科病態解析学 I [〒468-8503 名古屋市天白区八事山150] Akira Yoshimi, Yukihiro Noda : Division of Clinical Sciences and Neuropsychopharmacology, Meijo University Graduate school of Pharmaceutical Sciences, 150, Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan

2) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野 Shinichi Saito, Norio Ozaki : Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate school of Medicine.

3) 松阪厚生病院精神科 Department of Psychiatry, Matsusaka Kousei Hospital.

【吉見 陽 E-mail : akira-yoshimi@med.nagoya-u.ac.jp】

た。このような背景の中で、clozapineの登場を契機にEPSなどの副作用が少なく、陽性症状改善作用のみならず、陰性症状、認知機能障害の改善作用を兼ね備えた非定型抗精神病薬の概念が生まれ³⁾、serotonin-dopamine antagonist (SDA) や multi-acting receptor targeted antipsychotics (MARTA), dopamine system stabilizer (DSS) が相次いで登場し、いわゆる第二世代の抗精神病薬 (SGA) が世に送り出された。しかし、臨床上の利点があるとは言え、一向に治療抵抗性例の克服に繋がる糸口が見えず、既存の抗精神病薬とは異なる機序の治療薬の開発が切に望まれている。近年では、DA仮説に因らない新たな分子機序を有する新規抗精神病薬の開発が試みられており、その方向性は glutamate 作動性神経系, gamma-aminobutyric acid (GABA) 作動性神経系, nicotinic acetylcholine (nACh) 作動性神経系, neuropeptide 関連因子など多彩なものである。

本稿では、現在までに提唱されている統合失調症の病態仮説に基づき、抗精神病薬開発の経緯と新規治療薬開発動向について概説する。

2. DA 仮説と dopamine-serotonin 仮説

1. DA 仮説と FGA

統合失調症の薬物療法は、1952年に chlorpromazine が臨床導入され、複数の臨床試験によりその症状改善効果が実証されたことに始まった。その後、高力価型の haloperidol をはじめとする抗精神病薬が相次いで開発・導入され、統合失調症の薬物療法が急速に発展した。抗精神病薬の臨床力価と脳内 D₂ 受容体遮断作用が相関することが見出され、統合失調症では脳内 DA 伝達系が亢進しているという DA 仮説が提唱されるようになった²⁾。この仮説は、覚醒剤 (amphetamine, methamphetamine など) や cocaine などの DA 作動薬が統合失調症の陽性症状様の幻覚・妄想状態を惹起すること、統合失調症患者および覚醒剤精神病患者において、症状が治まった状態で少量 (健常者には精神変調を誘発しない程度) の DA 作動薬を投与すると、精神運動症状が再燃することからも支持されている⁴⁾。しかし、D₂ 受容体拮

抗作用を主体とする FGA は脳内すべての DA 作動性神経系を抑制するために、陽性症状には効果が認められる一方で、EPS や循環器系副作用などが問題となり、また、陰性症状や認知機能障害に対する効果も不十分であった。

2. Dopamine-serotonin 仮説と SGA

1980年代から FGA による薬物治療上の問題点を克服するため、抗精神病作用に關与する中脳辺縁系 DA 作動性神経系に対してより選択的であり、EPS をはじめとする副作用が生じにくく、陰性症状に対する効果が優れている新規抗精神病薬の開発が進められてきた。1961年に開発された clozapine は、優れた陽性症状改善作用に加え EPS を生じないだけでなく、陰性症状改善作用を有し、他の抗精神病薬に治療抵抗性の症例にも有効性が高かった⁵⁾。いわゆる非定型性の概念がここに誕生し、SGA 開発の礎を築いた。抗精神病薬の非定型性を説明する最も重要な薬理学的特性の一つには、D₂ 受容体遮断作用に比べ、5-HT_{2A} 受容体遮断作用が相対的に強い性質にあると考えられている (dopamine-serotonin 仮説)⁶⁾。これは、5-HT_{2A} 受容体遮断作用により黒質線条体ドパミン作動性神経終末部の DA 遊離量を増加させることで EPS の発現を減弱し、前頭前皮質 (PFC) や海馬において DA の遊離を亢進させることで陰性症状および認知機能障害を改善すると考えられている。Paul Janssen はこの薬理学的特徴を追究し、1985年に risperidone を開発して統合失調症の薬物治療に大きな変革をもたらした。その薬理学的特徴から SDA に分類されており、risperidone に続き perospirone, blonanserin (AD-5423) および MARTA に属する quetiapine, olanzapine が国内で既に承認され、lurasidone, asenapine, zipracidone などが現在開発中である。

Blonanserin は 2008 年 4 月 22 日に上市され、perospirone に次ぐ国産 2 番目の SDA である。陽性症状と陰性症状の改善、体重増加や耐糖能異常、EPS などの副作用発現頻度が低いことに加えて認知機能障害の改善効果が期待されている。Blonanserin は D₂ 受容体に対して clozapine よりもはるかに強く、haloperidol と同程度の高親和性

を有する⁷⁾。5-HT_{2A}受容体に対しても高親和性を示すが、ドパミン D₂受容体の遮断作用の方が強い⁸⁾ため、dopamine-serotonin antagonist (DSA)とも称される。Haloperidol との二重盲検比較試験⁸⁾において、blonanserin は最終全般改善度における改善率(中等度改善以上)が有意に高く、陽性症状、陰性症状に対して優れた改善効果が認められている。EPSの発現率が有意に低かったことから新規抗精神病薬の特性を十分兼ね備えていることが実証されている。その後のrisperidone との比較試験⁹⁾においてもblonanserinの非劣性が確認されたことから、統合失調症の薬物治療の新戦力として十分期待できる。

Lurasidone (SM-13496) は perospirone の後継に位置する SDA であり、D₂受容体と 5-HT_{2A}に対する親和性が高く、SGA としての特徴を備えている。抗不安薬の tandospirone と構造が類似していることから 5-HT_{1A}受容体親和性を有し、不安および抑うつ症状に対しても効果が期待されている¹⁰⁾。米国では 1995 年から臨床試験に入り、第 II 相試験において優れた抗精神病作用と副作用発現率の低さが確認された。2007 年には第 III 相試験に着手し、2010 年を目標に上市予定である。わが国では第 II 相試験を終え、第 III 相試験が開始されたところである。国産の SDA が海外市場に流通するのは初めてのことであり、今後の臨床成績に期待がかかる。

Asenapine (ORG5222) は四環系構造をした SDA であり、D₁、D₂、5-HT₂受容体に対して高親和性を有する¹¹⁾。比較的強い α_1 受容体阻害作用を有し、この作用が陽性症状の抑制に関与していることが示唆されている。抗コリン作用がないため、口渇や便秘などの副作用は少ない。国内外の臨床試験では、risperidone と比較して陽性症状に対しては同等の効果を示し、陰性症状に対しては asenapine の方が優るという結果が示されている¹⁰⁾。米国では統合失調症と双極性障害ですでに承認申請中であり、欧州では第 III 相試験が実施されている。わが国では、臨床試験において比較的高い改善率を示したが、悪化率が高く、興奮・易刺激性、不眠、不安、焦燥などの副作用のため 1996 年に開発が中止となった。2007 年 12 月には急性期統

合失調症患者を対象とした海外臨床試験で、placebo と比較して PANSS 得点が有意に改善したことから、高い効果と良好な認容性が確認され、実用化への期待が高まっている¹²⁾。

Zipracidone (CP-88059) は SDA の中でも 5-HT_{2A}/D₂ 親和性比が最も高く、様々な DA、5-HT 受容体サブタイプにも強力に作用することから、EPS や遅発性ジスキネジアなどの副作用が少ないとされている¹³⁾。特徴的な薬理作用として、5-HT、norepinephrine (NE) 再取り込み阻害作用を有しているが、両作用がどのような薬効を反映するのか注目されている。国内外の臨床試験では PANSS 症状評価において陽性症状、陰性症状の改善度が placebo と比較して有意に優れ、EPS の発現率が少なかった¹⁴⁾。2005 年までに 70 カ国以上で承認されており、日本でも後期第 II 相試験が進められている。

3. DA 受容体部分作動薬

SDA、MARTA が D₂受容体拮抗薬であるのに対し、aripiprazole は DA 作動性神経伝達が過活動状態の場合には拮抗作用を示し、DA 作動性神経伝達が低下している場合には刺激作用を発揮して陽性症状、陰性症状を改善することから、DSS とも称される¹⁵⁾。国内外の臨床試験において、陽性症状、陰性症状に対して改善作用が認められ、EPS、内分泌代謝異常、QTc 延長、体重増加などの有害事象が少なく、有効性と認容性に優れていることが確認されている¹⁶⁾。2003 年に Kane ら⁵⁾によって改訂されたエキスパートコンセンサスガイドラインでは、初発エピソードおよび急性増悪期に対する第一選択薬として推奨されている。Aripiprazole の成功を機に、新たな DA 受容体部分作動薬の開発に期待が高まり、bifeprunox (DU-127090)、ACR-16 が開発中である¹⁷⁾。Bifeprunox は海外において第 III 相試験まで開発が進められているが、被験者の死亡と bifeprunox との因果関係に関する追加データを要求されており、承認にはまだまだ時間がかかりそうである。日本では bifeprunox の開発に着手していないが、今後の臨床試験において成果が挙がり有効性が確固たるものとなれば、治療抵抗例に対する新たな