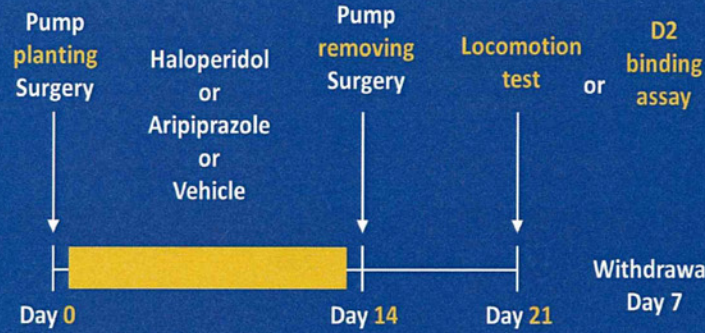
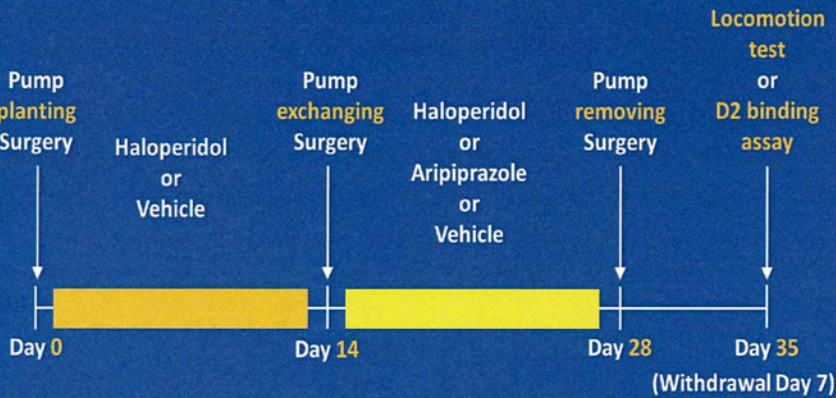


実験 I



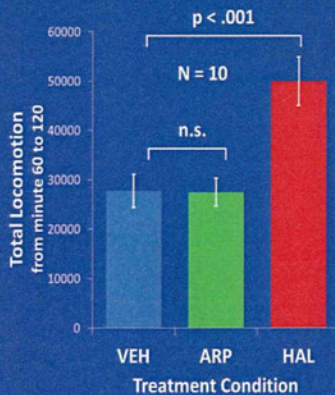
➔ 1) VEH群、2) HAL群、3) ARP群 の3群を設定

実験 II



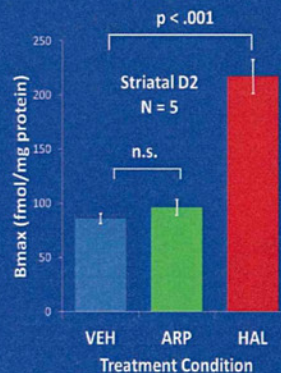
➔ 1) VEH-VEH群、2) HAL-HAL群、3) HAL-VEH群、4) HAL-ARP群 の4群を設定

実験 I : Locomotion実験結果



HAL (0.75 mg/kg/day) による長期治療とは異なり、ARP (1.5 mg/kg/day) による長期治療は、行動学的なDopamine Supersensitivityを引き起こさない！

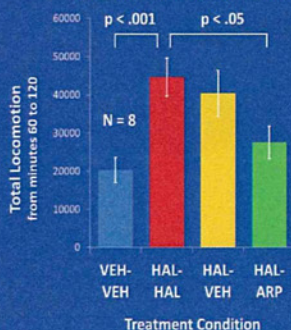
実験 I : RBA実験結果



HAL (0.75 mg/kg/day) による長期治療とは異なり、ARP (1.5 mg/kg/day) による長期治療は、線条体のD2受容体密度を増加させない！

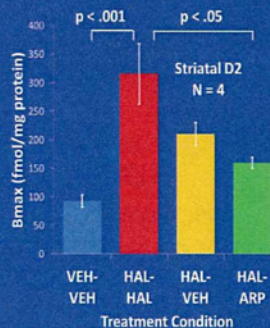
注) 親和性 (=Kd) に差はなし

実験 II : Locomotion実験結果



ARP (1.5 mg/kg/day) による長期治療は、HAL (0.75 mg/kg/day) による長期治療によって生じた行動学的なDopamine Supersensitivityを改善する！

実験 II : RBA実験結果

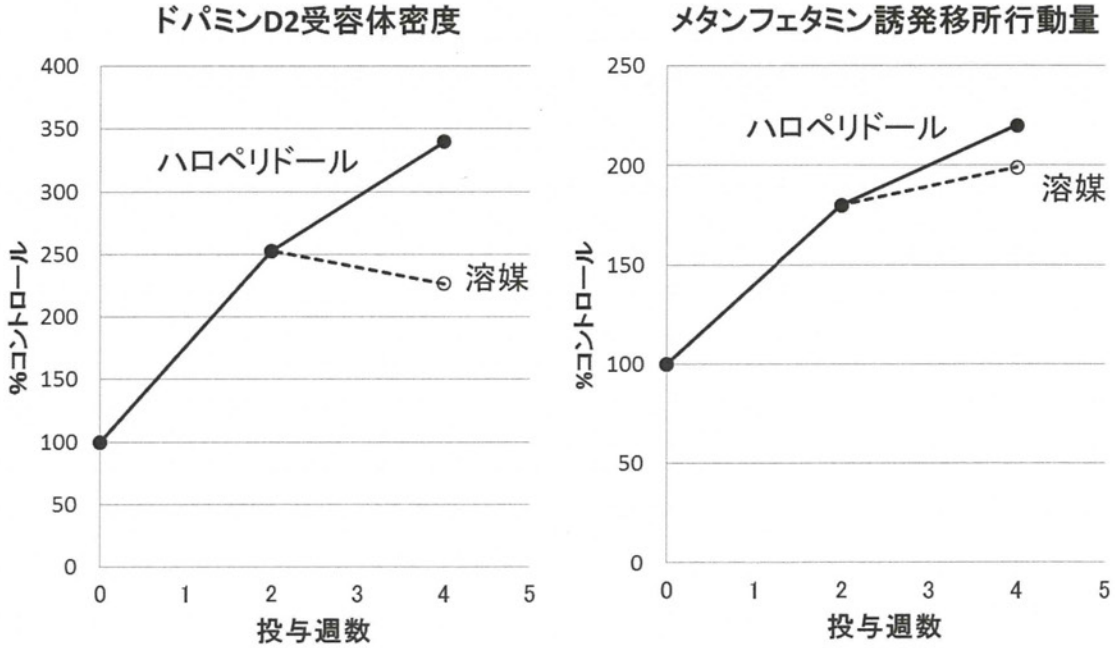


ARP (1.5 mg/kg/day) による長期治療は、HAL (0.75 mg/kg/day) による長期治療によって増加した線条体D2受容体密度を減少させる！

注) 親和性 (=Kd) に差はなし

ドパミン過感受性形成: 予防と治療①

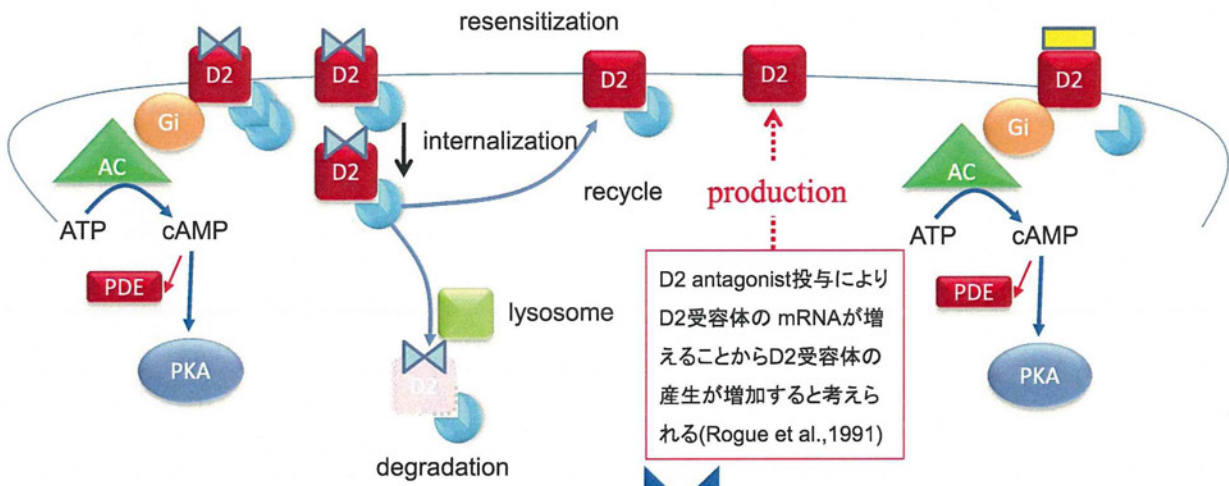
ハロペリドール vs 溶媒



Tadokoro et al., Schizophr Bulletin, 2011

D2受容体のサイクル

-  agonist
-  antagonist
-  arrestin



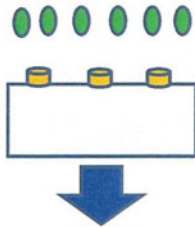
D2 antagonist投与により D2受容体の mRNAが増えることからD2受容体の産生が増加すると考えられる(Rogue et al.,1991)

Agonist-mediated internalization
(Dongim, et al., 2010)

Antagonist immobilization
(Torvinen, et al., 2005)

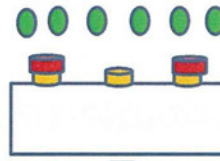
ドパミンD2受容体の代償的变化

標準的伝達状態

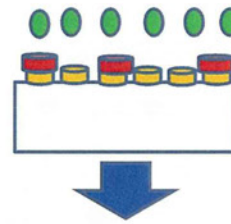


(受容体数不変)

適切な信号強度ならば
代償的变化は生じない



過剰な信号遮断が続くと
(錐体外路症状等)

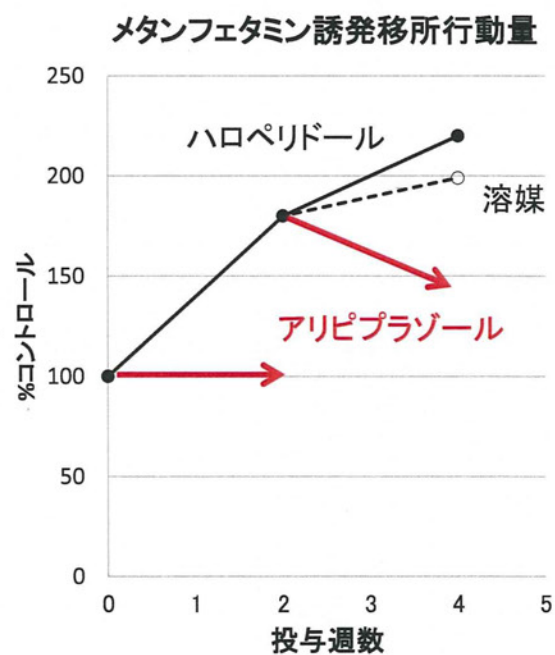
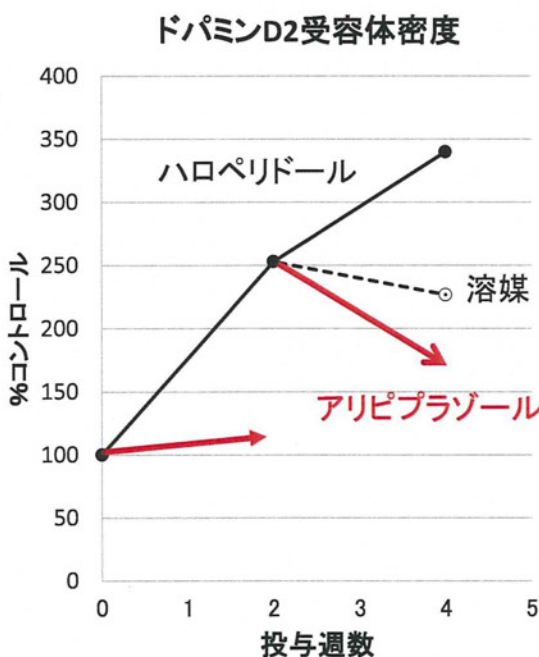


代償的にD2受容体数の増加が生じて、
ドパミン過感受性の状態となる！

- 神経学的には遅発性ジスキネジア
- 精神症状的にはDSP

Iyo M et al., J Clin Psychopharmacol, in press

ドパミン過感受性形成：予防と治療②



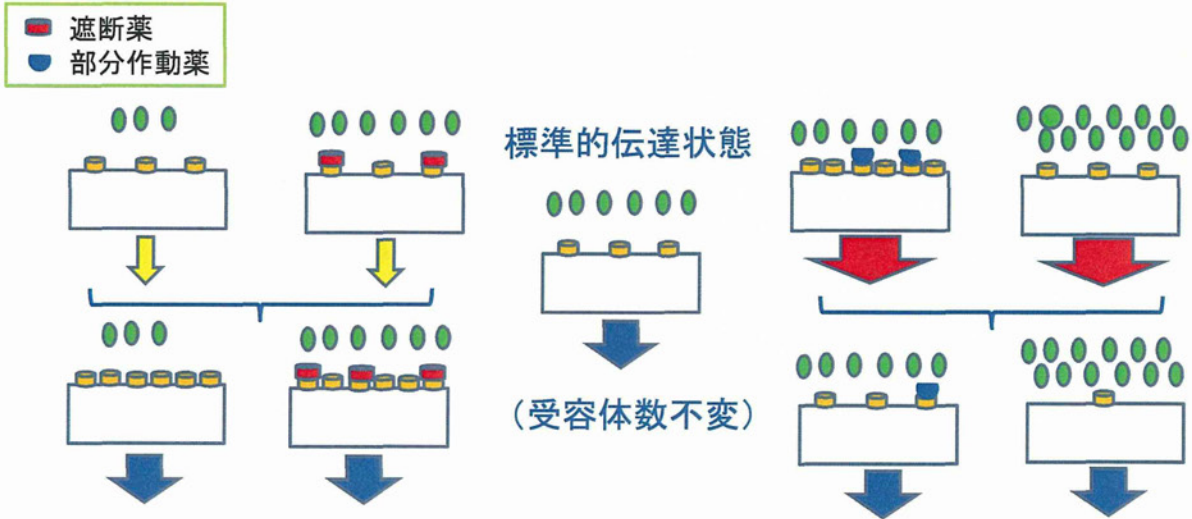
Tadokoro et al., Schizophr Bulletin, 2011

疑問:

なぜ、ハロペリドールはD2受容体数を増加させ、部分的作動薬であるアリピプラゾールはD2受容体数の増加させない、または減少させたのか？

仮説:

1. ある範囲内のD2神経伝達を保てば、D2受容体数は変化しない
2. ある範囲以下にD2神経伝達を遮断すると、D2受容体数は増加する
3. ある範囲以上にD2神経伝達を亢進させると、D2受容体数は減少する



第三章

ドパミンD2受容体密度と至適占拠率

占拠率に関する2つのポイント

$$\text{占拠率} = \frac{\text{薬物・受容体複合体数}(B)}{\text{受容体密度}(B_{\text{max}})} = \frac{1}{\frac{\text{解離定数}(K_d)}{\text{薬物濃度}(F)} + 1}$$

➡ 占拠率は薬物の濃度に依存する
= 同じ薬物濃度では異なる受容体数でも同じ占拠率となる

$$\text{薬物効果} = \text{薬物・受容体複合体数}(B) = \frac{\text{受容体密度}(B_{\text{max}})}{\frac{\text{解離定数}(K_d)}{\text{薬物濃度}(F)} + 1}$$

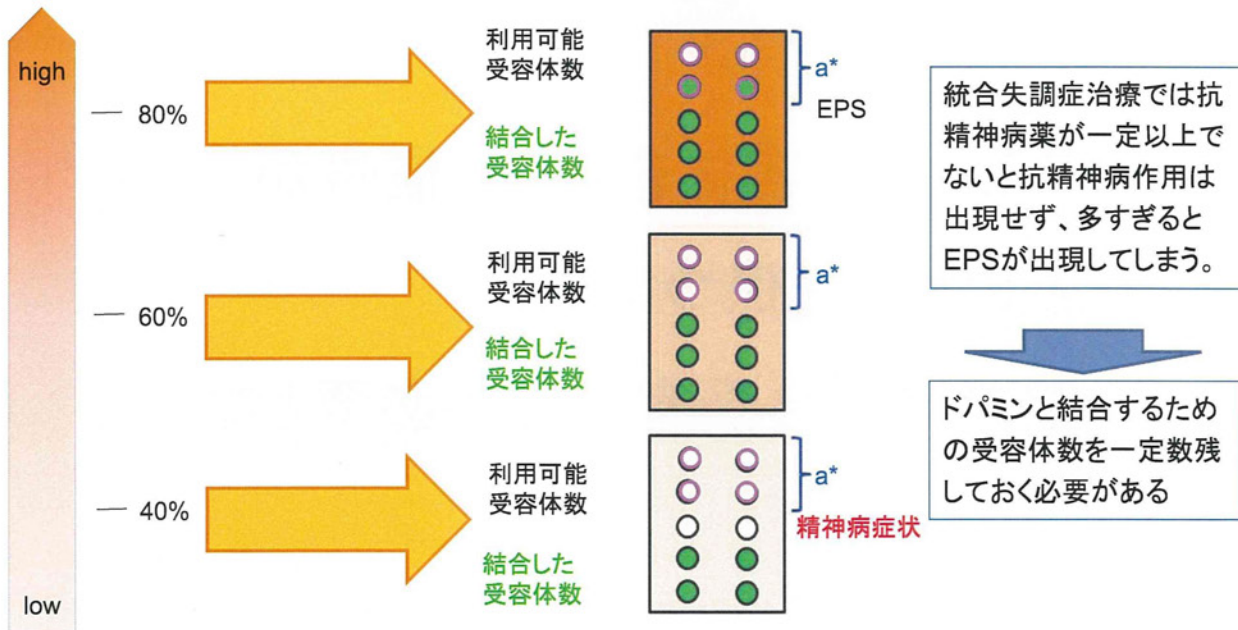
➡ 薬物の効果は、薬物と受容体が結合した複合体の数に依存する
・ 薬物濃度が上昇しても、受容体密度が増加しても、複合体数は増加して、効果が増大する

Fig.1

抗精神病薬

ドーパミンD2受容体密度

脳内濃度 占拠率(%)



○ a*: 至適な利用可能D2受容体数;

EPS: 錐体外路症状(側坐核では不快感や不愉快な気分)

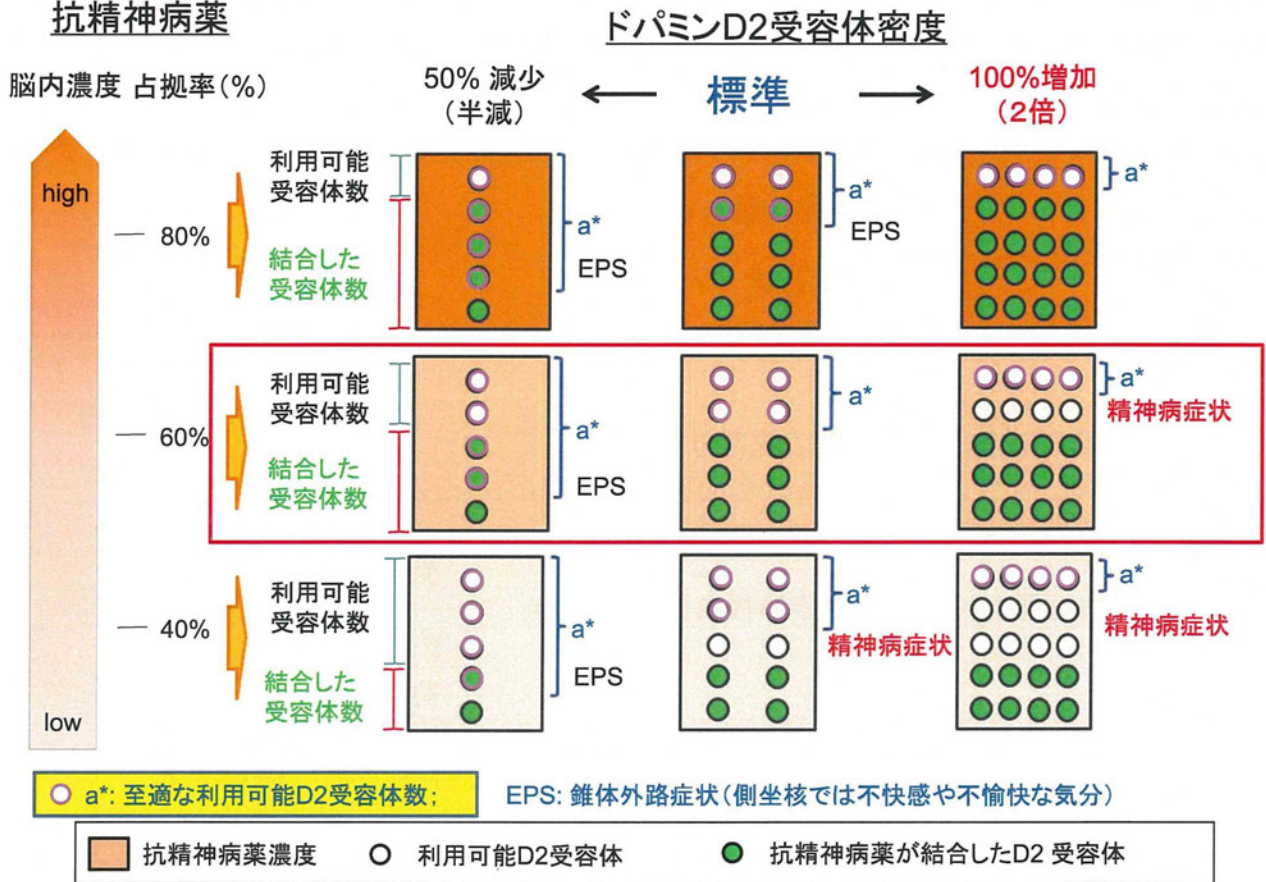
■ 抗精神病薬濃度

○ 利用可能D2受容体

● 抗精神病薬が結合したD2受容体

Fig.1

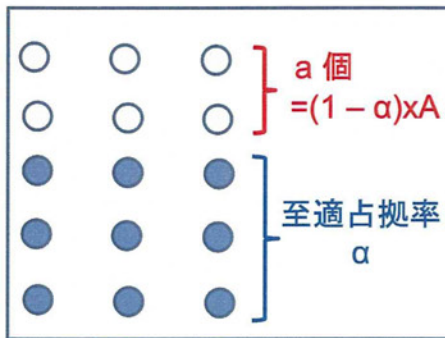
抗精神病薬



ドパミンD2受容体を介した信号が
 一定の強さを保つには、
 一定の非結合受容体数が必要となる

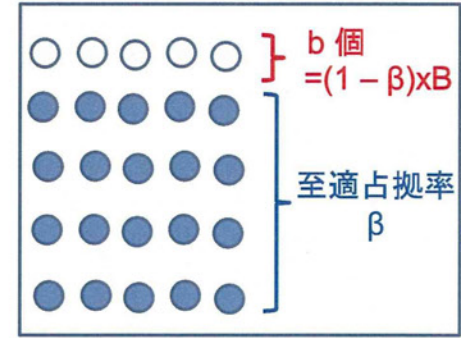
非占拠受容体数は等しい

全体の受容体数 A個



至適占拠率 α
 非占拠率: $1-\alpha$
 非占拠D2受容体数: a
 $a = (1-\alpha) \times A$

全体の受容体数 B個



至適占拠率 β
 非占拠率: $1-\beta$
 非占拠D2受容体数: b
 $b = (1-\beta) \times B$

同じ大きさの
 信号となるた
 めには、ドパ
 ミンが結合で
 きる受容体の
 数が同じ
 $a = b$

$$(1-\alpha) \times A = (1-\beta) \times B \Rightarrow \beta = 1 - (1-\alpha) \times A/B$$

至適占拠率 α (=65-78%)
 非占拠率: $1-\alpha$ (=22-35%)

1. 抗精神病薬の至適なドパミンD2受容体占拠率

至適ドパミンD2受容体占拠率 $\beta = 1 - \underbrace{(1-\alpha)}_{\text{定数}} \times \frac{\underbrace{A}_{\text{定数}}}{\underbrace{B}_{\text{人によって異なる}}}$

$1-\alpha$: 標準的な人の至適非占拠率 (22%から35%)

$B_{\max(s)}$: 標準的な人のD2受容体密度

B_{\max} : 対象者のD2受容体密度

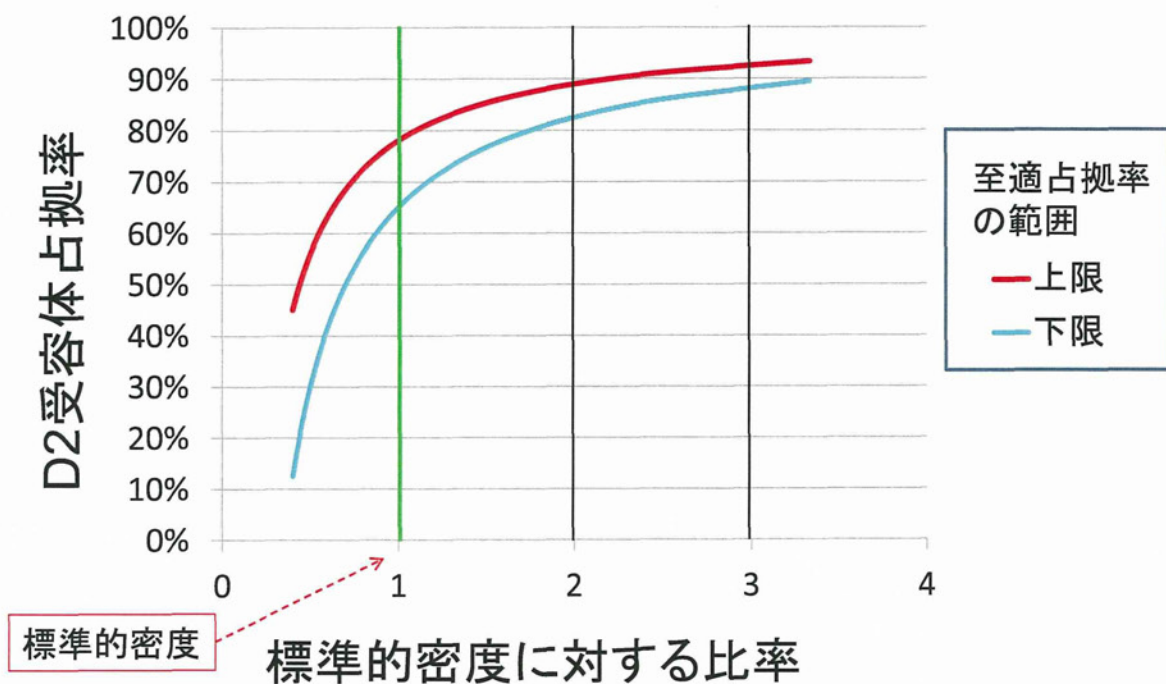
人によって異なる

○至適な占拠率 (治療域) は標準的なD2受容体密度と対象者のD2受容体密度の比に依存する

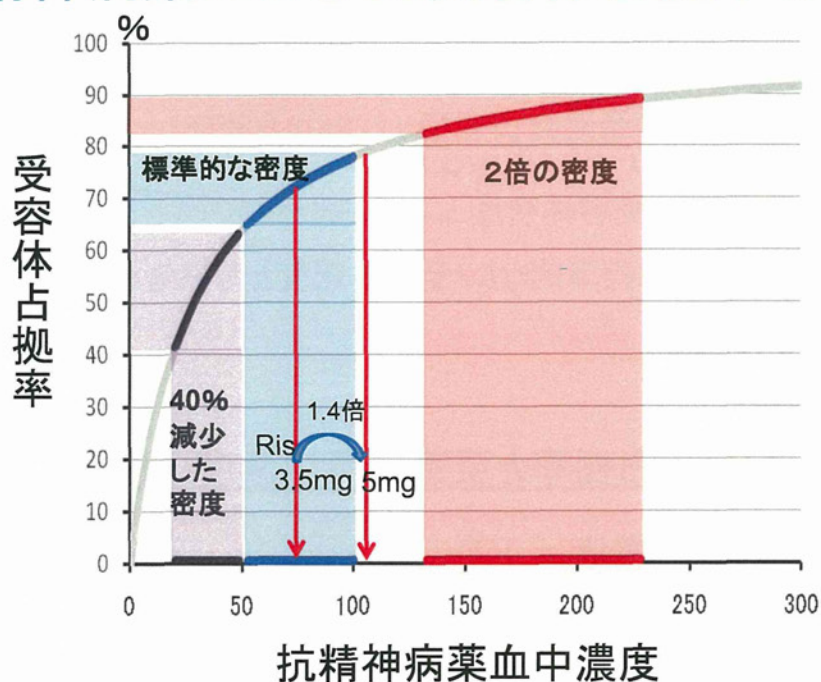
2. 抗精神病薬の至適占拠率と至適血漿中濃度の関係

$$\text{至適血漿中濃度} = ED_{50} \times \frac{1}{\frac{1}{\beta} - 1}$$

D2受容体密度と至適D2受容体占拠率



D2受容体密度の変化と抗精神病薬によるD2受容体占拠率の治療域



40年以上に亘り、至適血中濃度を見つけようと研究されていたが、不可能であったのは、それが一定でないからである。

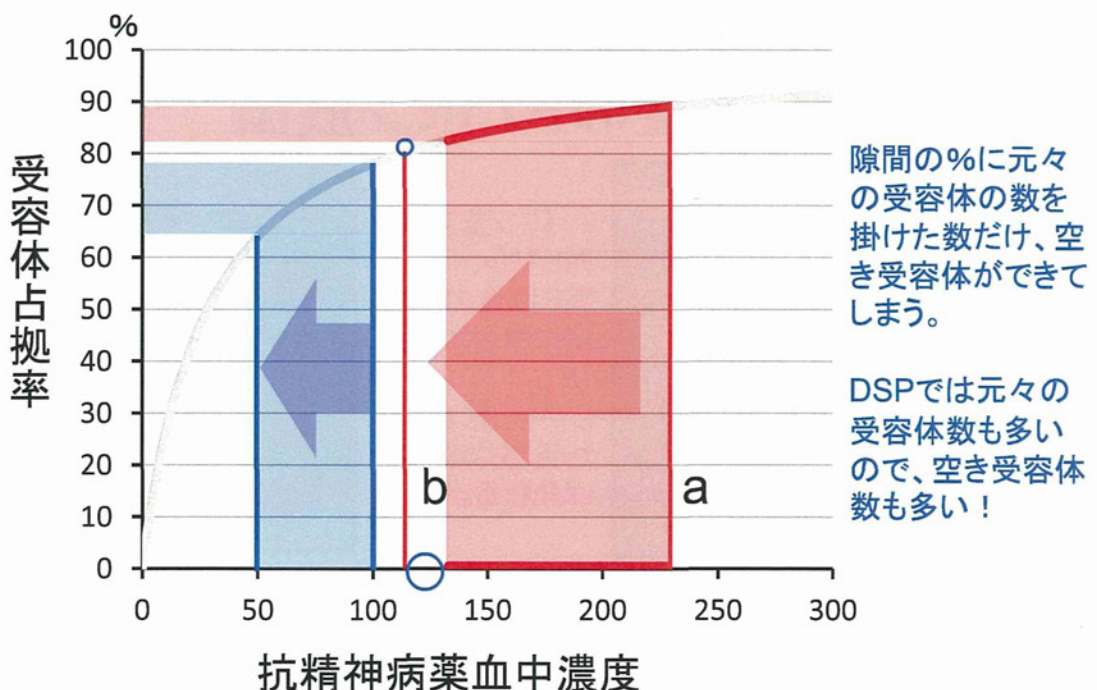
ドパミン過感受性精神病

Dopamine Supersensitivity Psychosis: DSP

頻度は22~43% (Schooler and Kane, 1982、Chouinard, 1988)

- 初期の抗精神病薬治療で精神病症状は改善する
- **再発・再燃時には、治療初期よりも抗精神病薬増量が必要となる**
- 徐々に高用量の抗精神病薬が必要となり、**精神症状改善まで長期間**を要するようになる
- 抗精神病薬の**僅かな減量や服薬中断**により容易に精神病症状が**再燃**する
- **些細なストレス**で容易に精神病症状が再燃する
- 上記のように、**治療抵抗性統合失調症**に発展する上記のように、**治療抵抗性統合失調症**に発展し、再発準備性も高まる
- **治療初期の錐体外路症状の出現や遅発性ジスキネジア**が重要な予測因子である
- **D2受容体数の増加**が関与していると考えられている
- **適切な治療法は確立していない**

D2受容体密度と抗精神病薬の1血漿中消失半減期 D2受容体数が2倍に増加している場合



Iyo et al., J Clinical Psychopharm, in press

ドーパミン過感受性精神病

Dopamine Supersensitivity Psychosis: DSP

頻度は22~43% (Schooler and Kane, 1982、Chouinard, 1988)

- 初期の抗精神病薬治療で精神病症状は改善する
- 再発・再燃時には、治療初期よりも抗精神病薬増量が必要となる
- 徐々に高用量の抗精神病薬が必要となり、精神症状改善まで長期間を要するようになる
- 抗精神病薬の僅かな減量や服薬中断により容易に精神病症状が再燃する
- 些細なストレスで容易に精神病症状が再燃する
- 上記のように、治療抵抗性統合失調症に発展し、再発準備性も高まる
- 治療初期の錐体外路症状の出現や遅発性ジスキネジアが重要な予測因子である
- D2受容体数の増加が関与していると考えられている
- 適切な治療法は確立していない

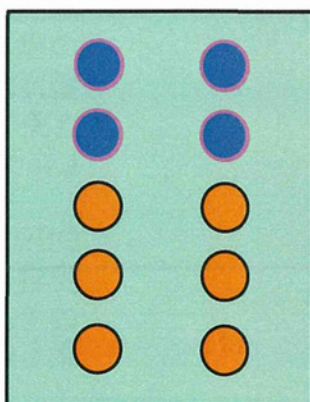
受容体密度と大量のドーパミン放出の関係

仮定:ドーパミンと4つ以上のD2受容体が結合すると精神病を発現

標準的D2密度

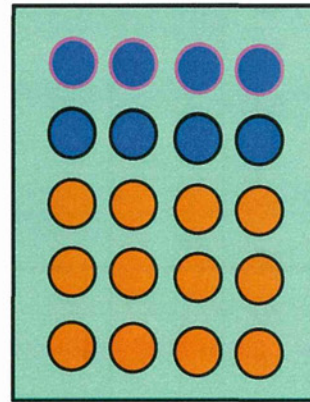
2倍に増加したD2密度

大量のドーパミン放出



ドーパミン濃度が同じなら、同じ割合の受容体に結合する。

しかし、結合した受容体の数は異なる。



ドーパミンが40% (4つ) 占拠したが精神病は発現しない。

ドーパミンが40% (8つ) 占拠してしまい、精神病が発現する。

Brunelin J, et al. Psychiatry Res. 2010 ;181(2):130-5.

ドーパミン過感受性精神病のメカニズムまとめ

- ドーパミンD2受容体を介したドーパミン神経伝達を、抗精神病薬によって過剰に遮断すると、ドーパミンD2受容体数が増加して、ドーパミン過感受性精神病が形成される
- ドーパミン過感受性精神病では高用量の抗精神病薬が必要となるため、1半減期に消失する抗精神病薬量は大量となるため、精神病症状が再燃しやすい
- ストレス等で同量のドーパミンが放出されても、ドーパミンD2受容体数の多いドーパミン過感受性状態では、ドーパミンと結合する受容体数が多いため、精神病症状が再燃しやすい

第四章

ドーパミン過感受性精神病の予防：
D2受容体数を増やさない

抗精神病薬の投与パターン

間欠投与か持続投与？

Eur J Pharmacol. 1990 Nov 13;190(3):275-86.

Intermittent versus continuous neuroleptic treatment in a rat model.

Glenthøj B, Hemmingsen R, Allerup P, Bolwig TG.

Abstract

The treatment schedule for neuroleptic therapy is of relevance when evaluating the development of side-effects. Seventy-five rats were treated discontinuously or continuously with the predominantly dopamine D2 receptor blocker haloperidol or the combined dopamine D1/D2 receptor blocker zuclopenthixol for 15 weeks. During and after treatment, a broad spectrum of behavioural parameters including vacuous chewing movements and tongue protrusions were observed.

Discontinuous neuroleptic treatment as opposed to continuous neuroleptic treatment produced a significant long-lasting increase in oral activity. The changes were most pronounced in haloperidol-treated rats. The differences observed may have methodological implications for animal models of neuroleptic-induced movement disorders. Our findings are consistent with the hypothesis that pharmacological sensitization to the dyskinetic side-effects of neuroleptics develops when the drug effect is allowed to wear off between repeated administrations.

ハロペリドールの間欠投与と持続投与では、間欠投与群において有意な口周囲ジスキネジアが形成された。

Life Sci. 1995;56(25):PL443-7.

Rolipram, a selective c-AMP phosphodiesterase inhibitor suppresses oro-facial dyskinesic movements in rats.

Sasaki H, Hashimoto K, Maeda Y, Inada T, Kitao Y, Fukui S, Iyo M.

Abstract

Since striatal dopamine D2 receptor supersensitivity in the etiology of tardive dyskinesia has been suggested and dopamine D2 receptors are known to inhibit adenylate cyclase activity resulting in a decrease of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) levels, we hypothesized that an increase in cAMP levels ameliorates the condition. In the present study, 21-day haloperidol treatment (1.5 mg/kg I.P.) in rats resulted in an increase in striatal [3H]-spiperone (D2) binding whereas [3H] SCH23390 (D1) binding was unaltered. This haloperidol treatment also induced a significantly increase in the frequency of involuntary chewing movements and tongue protrusions, which are considered as a model of tardive dyskinesia. These dyskinesic movements were suppressed by administration of rolipram (0.5 and 1.0 mg/kg I.P.), an inhibitor of the cAMP phosphodiesterase type IV. The present results suggest that selective cAMP phosphodiesterase type IV inhibitors could be putative therapeutic drugs for tardive dyskinesia.

1日1回ハロペリドール1.5mg/day腹腔内投与でも、D2受容体密度増加と過感受性(遅発性ジスキネジア)が形成される。

Eur J Pharmacol. 1995 Aug 25;282(1-3):71-6.

Suppression of oro-facial movements by rolipram, a cAMP phosphodiesterase inhibitor, in rats chronically treated with haloperidol.

Sasaki H, Hashimoto K, Inada T, Fukui S, Iyo M.

Abstract

We investigated the effects of rolipram, a selective cyclic adenosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterase type IV inhibitor, and isobutylmethylxanthine, a nonselective phosphodiesterase inhibitor, on purposeless spontaneous chewing movements and tongue protrusions produced by 24 weeks treatment with haloperidol decanoate (25 mg/kg every 4 weeks i.m.) in rats, to examine our hypothesis that restoration of striatal cyclic adenosine 3',5'-monophosphate levels previously reduced due to dopamine D2 receptor supersensitivity, may suppress these movements. Tests were performed 8 weeks after the final injection. Haloperidol treatment significantly increased dyskinesic movements and striatal dopamine D2 receptor density compared with controls. Rolipram (0.1-1.0 mg/kg i.p.) suppressed these movements in a dose-dependent manner, whereas isobutylmethylxanthine (2 mg/kg i.p.) only slightly suppressed the syndrome and doses higher than 5 mg/kg i.p. produced other intensive movements. These results support our hypothesis and suggest that rolipram may have a therapeutic effect on tardive dyskinesia.

ハロペリドール・デカネート25mg/4wks筋注で、D2受容体密度増加と過感受性(遅発性ジスキネジア)が形成される。

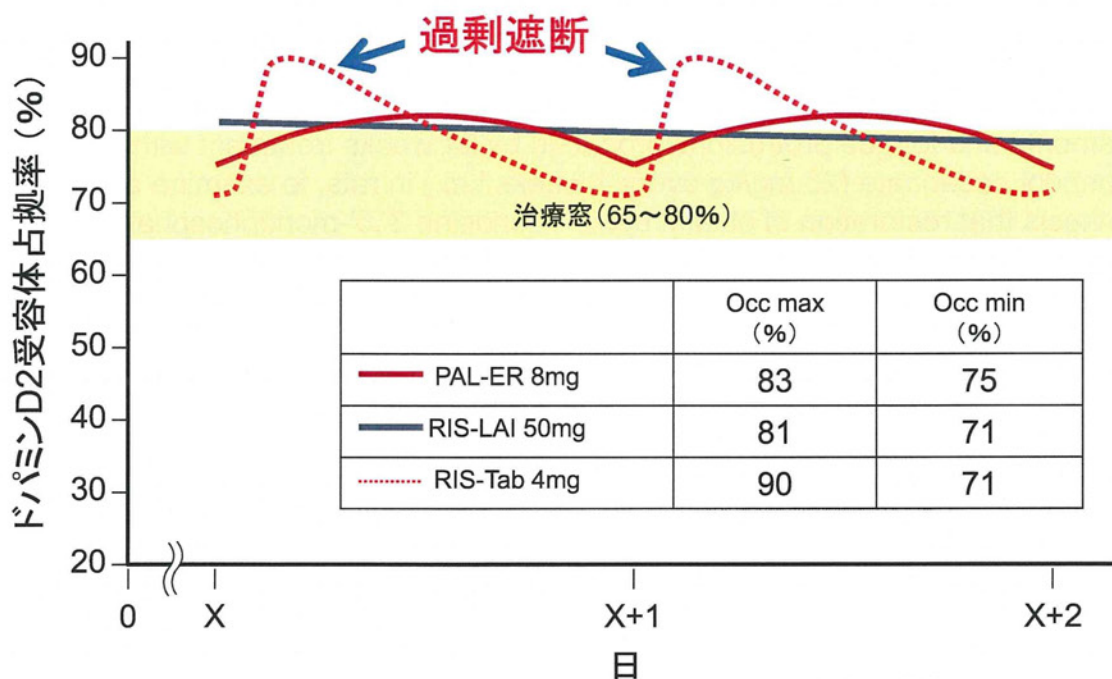
投与方法は関係ない！

では、何が関係するのか？



RIS経口、RLAI、PAL-ERの脳内D2受容体占拠率の比較

- ✓経口薬は内服・代謝消失に伴い占拠率は大きく変動
- ✓持効性注射剤、徐放薬は安定した占拠率を維持



大久保善朗: 精神科, 19(2) 152-159, 2011

遅発性ジスキネジア出現率

年間出現率	第二世代	第一世代	
全年齡	3.9%	5.5%	p<0.0001
成人	2.98%	7.7%	p<0.0001
児童思春期	0.35%	2.98%	p<0.0001
高齢者	5.2%	5.2%	n.s.

Correl CU, et al., Curr Opin Psychiatry, 2008

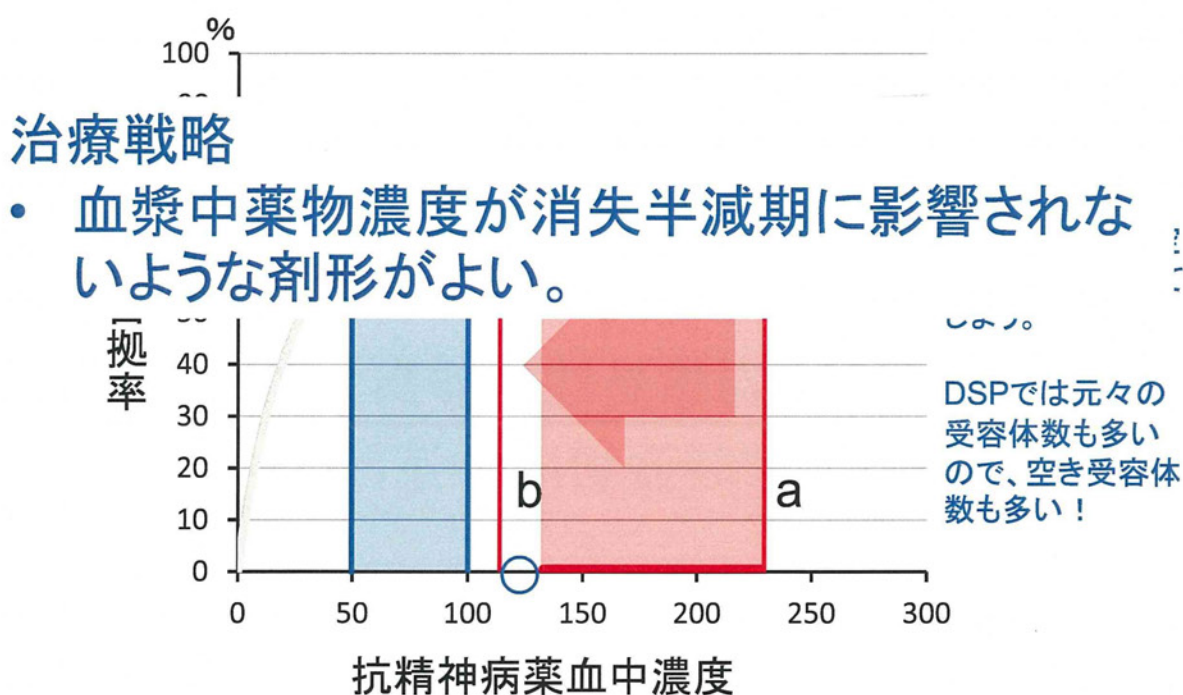
第五章

ドパミン過感受性精神病の治療：
常時適切にD2遮断

ドパミン過感受性精神病 (DSP) の 治療法開発の重要性

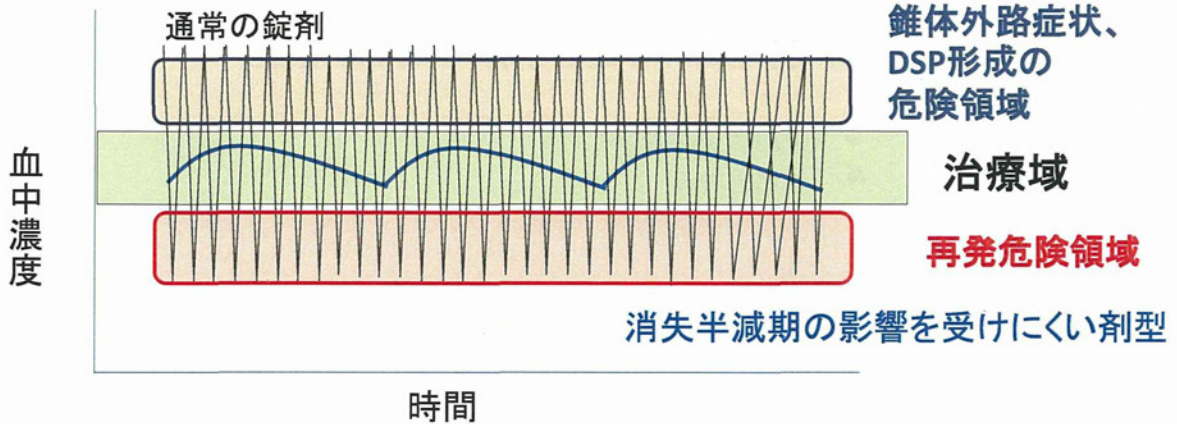
- DSPでは再発準備性が亢進しており、抗精神病薬のわずかな減量や中断、些細なストレスで再発する。
- 治療抵抗性統合失調症の約半数はDSPと報告されている (Chouinard et al., 2008)
- 本邦では抗精神病薬の多剤大量投与が知られており、治療抵抗性患者にはDSPが多く存在すると考えられる
- 本邦における長期入院統合失調症患者の退院できない理由は治療抵抗性の症状である。
- 以上から、退院促進、地域精神医療への移行にはDSPの治療法を確立が極めて重要である

D2受容体密度と抗精神病薬の1血漿中消失半減期
D2受容体数が2倍に増加している場合



Iyo et al., J Clinical Psychopharm, in press

血中濃度の変動と治療域

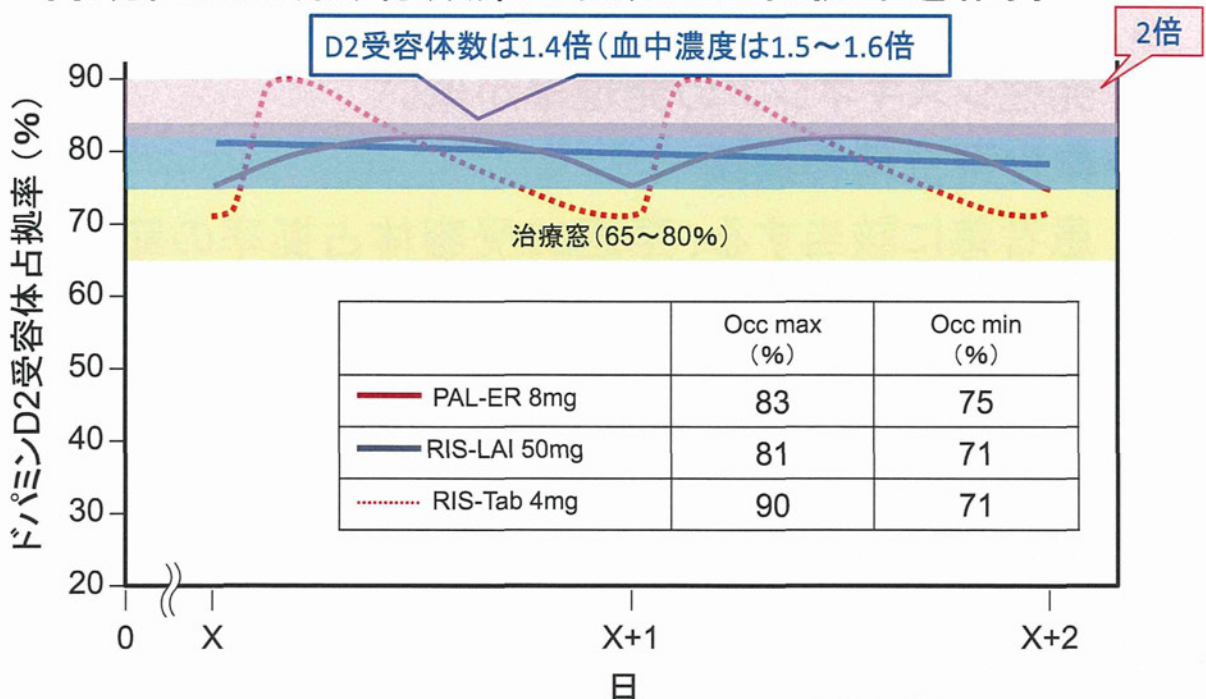


・治療戦略④

過感受性精神病の治療では、血中濃度が錐体外路症状(EPS)を引き起こす領域まで上がらず、かつ再発危険域まで低下しない剤型の抗精神病薬を使用することが重要である！

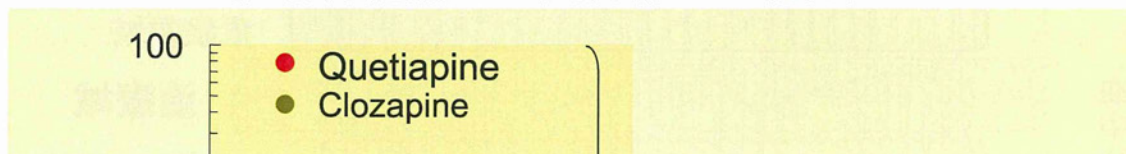
RIS経口、RLAI、PAL-ERの脳内D2受容体占拠率の比較

- ✓経口薬は内服・代謝消失に伴い占拠率は大きく変動
- ✓持効性注射剤、徐放薬は安定した占拠率を維持



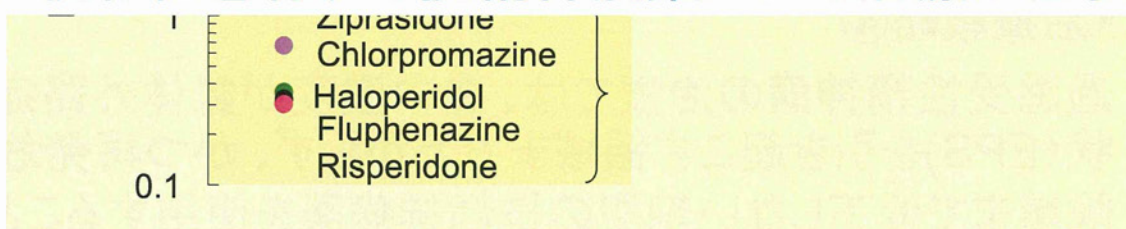
ストレスによる再発・再燃の予防

抗精神病薬のD2受容体への親和性



治療戦略⑤

ストレスにより放出される大量のドーパミンに負けない親和性を有する抗精神病薬による治療が必要

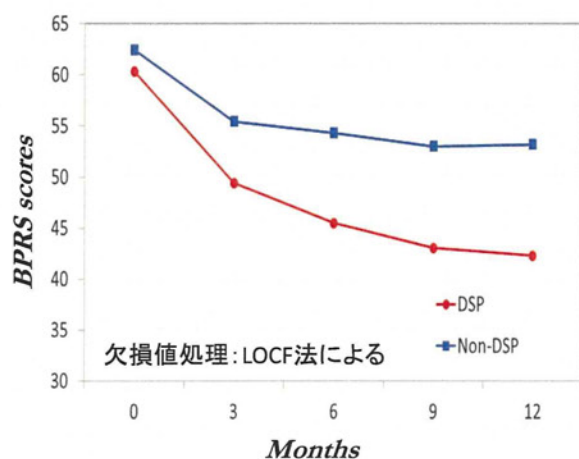


Seeman P. and Tallerico T. :Molecular Psychiatry, 3, 123-134, 1998

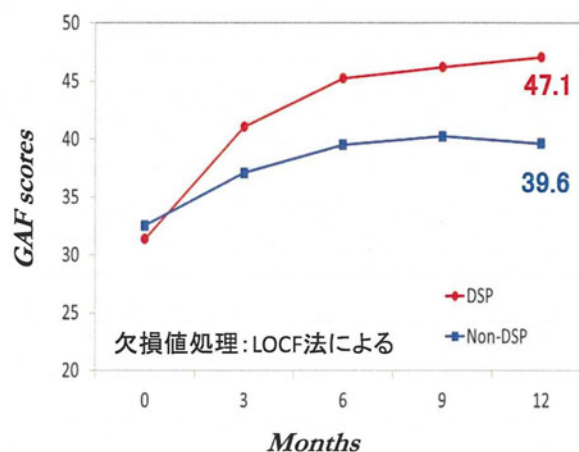
治療戦略のまとめ

- 定型抗精神病薬よりも非定型抗精神病薬の方が遅発性ジスキネジアの発現率が低い
- 非定型抗精神病薬
- 患者毎に該当する、至適D2受容体占拠率の範囲内を維持する剤型の抗精神病薬を使用する
- 持効性抗精神病薬、徐放性抗精神病薬
- ストレス等で放出された大量のドーパミンにD2受容体結合を置換されないD2受容体親和性を有する抗精神病薬が有用である

治療抵抗性統合失調症に対する持続性注射薬の効果



*On average, scores of DSP patients were significantly lower than those of Non-DSP patients ($p < 0.05$).



*On average, scores of DSP patients were significantly lower than those of Non-DSP patients ($p < 0.05$).

木村大 他

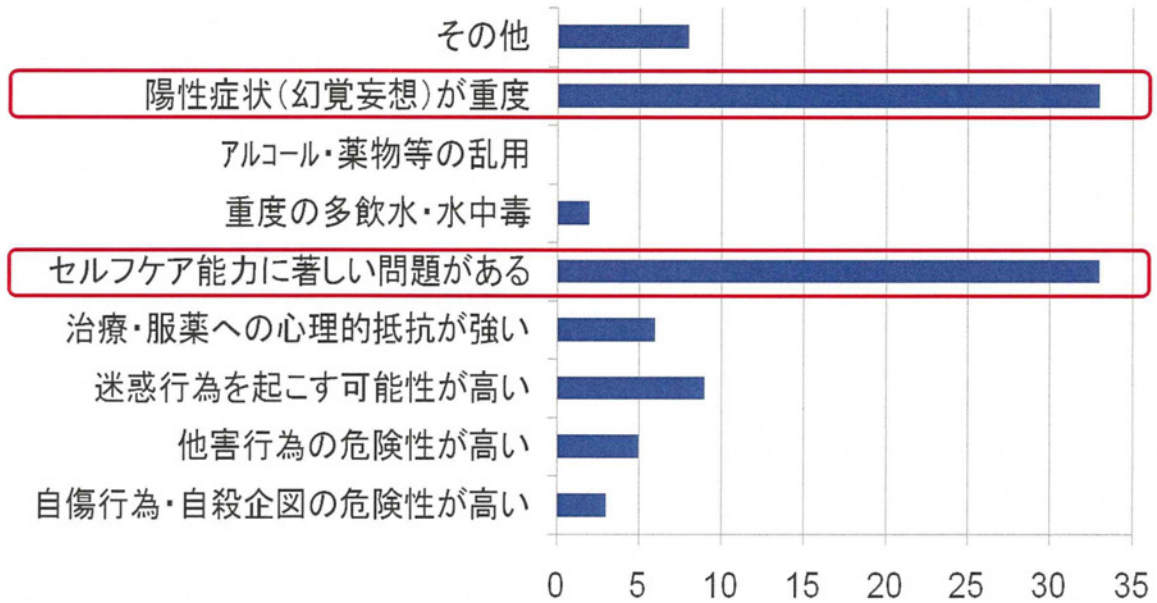
精神医療の質的実態把握と最適化に関する総合研究 「精神病床の利用状況調査」

平成21年厚労省科研費(伊豫班)松原三郎

居住先・支援が整った場合の退院の可能性	全体		F0抜き		F0		F20	
	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合
現在の状態でも居住先・支援が整えば退院可能	1,585	9.0%	1,328	9.4%	257	7.4%	659	6.5%
状態の改善が見込まれるので、居住先・支援などを新たに用意しなくても近い将来退院見込み	1,015	5.8%	919	6.5%	96	2.8%	426	4.2%
状態の改善が見込まれるので、居住先・支援が整えば近い将来退院可能	8,019	45.6%	6,272	44.4%	1,747	50.5%	4,491	44.3%
状態の改善が見込まれず、近い将来退院の可能性はない	6,959	39.6%	5,601	39.7%	1,358	39.3%	4,564	45.0%
計	17,578	100.0%	14,120	100.0%	3,458	100.0%	10,140	100.0%

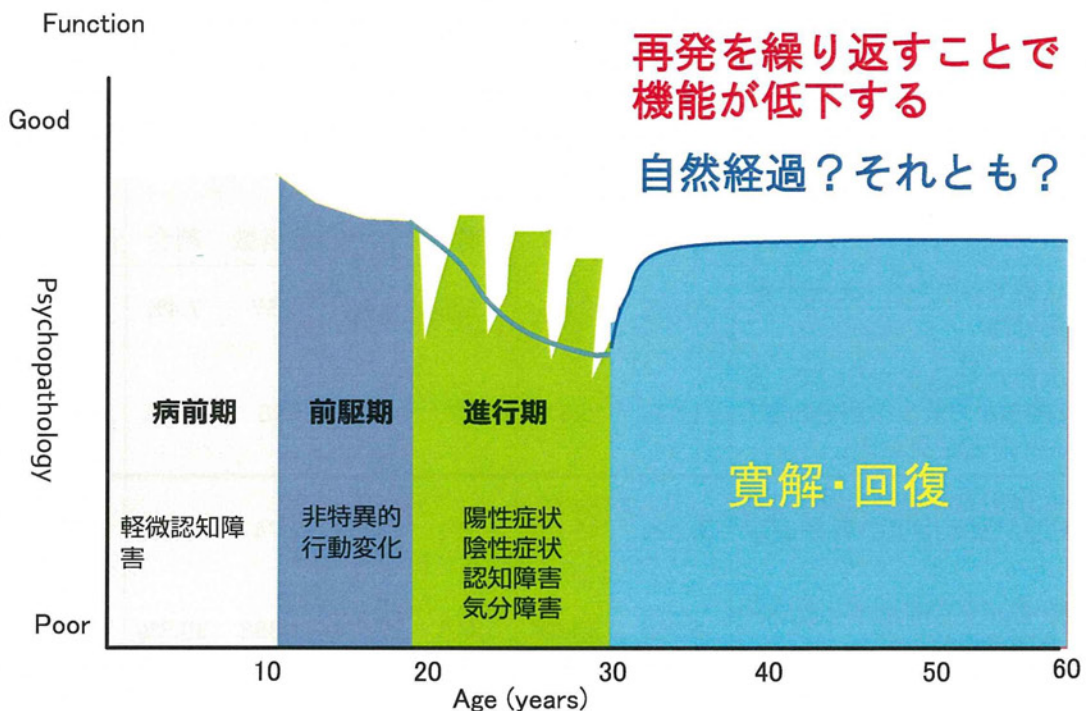
精神障害者総数303万人、入院患者数35万人(内統合失調症患者数20万人) **約9万人**

「近い将来退院の可能性はない」患者の退院できない理由 (%)



平成21年厚労省科研費(伊豫班)松原三郎先生

統合失調症の経過



Birchwood M et al, Br J Psychiatry Suppl 1998;172:53-9