

第2世代抗精神病薬の臨床と薬理

黒木, 俊秀
九州大学大学院医学研究院精神病態医学

田代, 信維
九州大学大学院医学研究院精神病態医学

<https://doi.org/10.15017/7234032>

出版情報：福岡医学雑誌. 92 (11), pp.365-369, 2001-11-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



第2世代抗精神病薬の臨床と薬理

九州大学大学院医学研究院精神病態医学
黒木俊秀・田代信維

1. はじめに

1950年代におけるクロルプロマジンとハロペリドールに代表される抗精神病薬の開発は、精神分裂病の治療に革命的な変化をもたらした。それは精神病院の開放化を促し、また心理社会的な治療の介入をも容易にして、地域のなかで精神障害者の社会復帰を支援してゆくという今日の精神科医療の流れを生み出した。その生物学的な作用機序に関しては、1960年代に Carlsson 博士(2000年度ノーベル医学生理学賞受賞者)が脳内カテコールアミン受容体の遮断作用を発見し、1970年半ばにドーパミン D₂ 受容体仮説が提唱された。ところが、D₂ 受容体を主な作用点とする抗精神病薬には、パーキンソニズムや遅発性ジスキネジアなどの錐体外路症状の発現が多く、また30%余りの精神分裂病患者には効果が乏しかった。しかしながら、1990年代に入って、錐体外路症状の発現が少ないにもかかわらず、従来の抗精神病薬と同等か、あるいはそれ以上の抗陽性症状(幻覚、妄想など)作用を有する抗精神病薬が登場してきた。しかも、従来の抗精神病薬が効きにくいとされる陰性症状(感情の平板化、自閉、意欲低下など)や認知障害(前頭葉が関連するワーキングメモリーや流暢性の障害など)にも奏功する可能性が注目されている。これらの新しく登場した抗精神病薬は、薬理学的にも従来のいわゆる「定型抗精神病薬」とは異なる性質を有することから、以前は「非定型抗精神病薬」(クロザピンがその代表格)と呼ばれていたが、最近では「第2世代抗精神病薬」とか「新規抗精神病薬」と呼称されるようになっている(表1)。米国では、既に1990年代前半より幾つかの第2世代抗精神病薬が一般で使用されており、精神分裂病の治療ガイドラインも、第2世代抗精神病薬を第1選択薬物として推奨している。我が国でも、1996年にリスペリドン、2001年にクエチアピン、ペロスピロン、オランザピンなど、一連の第2世代抗精神病薬が発売されており、今後、我が国においても精神分裂病の薬物療法を中心にあってゆくであろうと期待される。本稿では、以上のような第2世代抗精神病薬の臨床と薬理について解説したい。

II. クロザピン：第2世代抗精神病薬のプロトタイプ

そもそも第2世代抗精神病薬開発の発端となったのは、ジベンゾキサゼピン系化合物、クロザピンの再評価であった。同薬は、既に1970年代初頭に実施された治験において、錐体外路症状発現の乏しい抗精神病薬であることが注目されていたが、約1%の頻度で顆粒球減少症という致命的な副作用を生じることから一般の臨床における使用は断念されていた。ところが1980年代末期に至って、ハロペリドールやクロルプロマジンなどの定型抗精神病薬と比較して、治療抵抗性分裂病に対して優れた効果を示すことが実証された¹⁾。1990年頃より欧米では、毎週の血液検査という条件付きながらも、一般でのクロザピンの使用が認可されている。ちなみに我が国では、現在、治療抵抗性分裂病を対象とした治験が実施されている。

これまでの研究から、クロザピンには、次のような臨床的特徴が報告されている⁴⁾。

- ①パーキンソニズムやアカシジアなどの錐体外路症状の発現が乏しい。
- ②血中プロラクチンの上昇作用がない。

Toshihide KUROKI and Nobutada TASHIRO

Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

③抗精神病薬の長期投与によって誘発される遅発性ジスキネジア、あるいはジストニアの発症が少なく、むしろ改善する。

④パーキンソン病の L-DOPA 治療中に生じる精神病に著効を示す。

⑤治療抵抗性分裂病の 30～60% に有効である。

⑥陰性症状や認知障害の改善にも有効である。

以上のように、クロザピンが定型抗精神病薬にはない優れた臨床的特徴を有することから、過去 10 年間余りの間、クロザピンに類似した抗精神病薬の開発が、精神分裂病の治療薬研究の最大のテーマとなっている。

Ⅲ. 第 2 世代抗精神病薬の臨床的特徴

ここでは、クロザピン以外の一連の第 2 世代抗精神病薬が、先に述べたようなクロザピン類似の臨床的特徴を実際に有しているか否かについて総括してみよう。

1) 錐体外路症状

第 2 世代抗精神病薬とは、一言でいうならば、「錐体外路症状を生じない用量でも抗精神病作用を発揮する薬物」である。リスペリドン、オランザピン、クエチアピンなど、代表的な第 2 世代抗精神病薬は、少なくとも投与開始後早期に生じる急性の錐体外路症状の頻度は、定型抗精神病薬と比較して少ないことが二重盲検比較試験の結果から立証されている。従って、従来の抗精神病薬投与時のように、抗パーキンソン薬（ビペリデンやトリヘキシフェニジルなど）を予防的に併用投与する必要はない。しかしながらリスペリドンやオランザピンでは用量を上げると錐体外路症状の頻度が増える傾向にある⁴⁾。例えば、リスペリドンでは 10 mg/日以上の高用量になると、錐体外路症状に関しては、ハロペリドールと大差はなく、より低用量においてのみ、その真価を発揮する。この理由は、後述するように、同薬の抗 D₂ 受容体作用が絶対的に高いためであろうと考えられる。同様の機序によりこれらの薬物は用量依存性に血中プロラクチンを上昇させる。従って、比較的錐体外路症状の発現が少ないとはいいながら、種類によっては第 2 世代抗精神病薬も至適用量の設定が必要である。

2) 治療抵抗性分裂病

精神分裂病の約 30% が定型抗精神病薬に反応しない。多くは陰性症状よりも陽性症状のほうの治療抵抗性が問題となるが、うち少なくとも 30% にはクロザピンが有効である。クロザピン以外の第 2 世代抗精神病薬についても治療抵抗性分裂病に対する改善効果が期待されており、とくにリスペリドンとオランザピンは一部の治療抵抗性分裂病に有効であると報告されている。しかしながら、クロザピンの効能が再評価された時¹⁾と同一の厳しい基準で治療抵抗性分裂病を定義した場合は、オランザピンが定型抗精神病薬よりも優れているという結果は得られなかった。またクロザピンにも反応しないような症例に明らかに奏功する抗精神病薬はいまだ見出されていない。従って、精神分裂病の難治例に対しては、現在もおクロザピンが「最後の切り札」的な存在であるといえよう。

3) 認知障害

従来の抗精神病薬は、精神分裂病の陰性症状や認知障害に対しては、効果が乏しいといわれてきたが、第 2 世代抗精神病薬はこれらの症候も改善しうる可能性があると期待される。とくに認知障害の程度は、患者の社会的転帰と深く関連しているので、心理社会的治療の効果にも影響を及ぼす点で重要である。しかも認知機能の改善効果は、錐体外路症状の併発や陽性症状の改善とは独立に生じるものらしい。近年、神経心理学的な検査を用いて、抗精神病薬の効果を客観的に計測する試みが盛んである。それによると、クロザピンやオランザピンでは、言語の流暢性 (verbal fluency) の障害に効果があると報告されている。流暢性は発散性思考や創造性と関連の深い前頭葉機能の一つである。一方、行動や決断に必要な情報を一時的に保持・操作する基本的な過程であるワーキングメモリーの障害に対しては、リスペリドンが有効であるが、他の第 2 世代抗精神病薬では同様の効果は確認されていない。以上のように、薬物の種類によって異なる種類の認知機能に作用している可能性がある。

IV. 第2世代抗精神病薬の薬理

クロザピンの薬理作用で最も注目されるのは、脳内 D_2 受容体の占拠率が、定型抗精神病薬のそれと比較するとずっと低い点にある。そのため、クロザピンの作用機序をめぐる様々な仮説が提唱されて、同様の薬理作用を有する薬物の開発が進められてきた。ここではクロザピンの非定型的な薬理作用を紹介して、他の第2世代抗精神病薬と比較してみる。

1) 受容体プロフィール

クロザピンをはじめとする主な第2世代抗精神病薬の受容体親和性の特徴として、 D_2 受容体よりも相対的にセロトニン ($5-HT$) $_{2A}$ 受容体に対する親和性が高い⁴⁾。従って、ドーパミン系とセロトニン系の相互作用をその作用機序として重視する仮説が有力である。しかしながら第2世代に属する薬物は、その受容体プロフィールの多少の相違からさらに細分類することができる (表1)。例えば、リスペリドンは抗 D_2 受容体作用が絶対的に強く、一方、クロザピンやオランザピンは $5-HT_{2A}$ 受容体以外にもムスカリン M_1 受容体やヒスタミン H_1 受容体などの複数の受容体に親和性が高い。後者の場合、 D_2 、 $5-HT_{2A}$ 受容体以外にも複数の受容体の相互作用が重要な役割を担っているかも知れない。

フランスで開発されたベンザマイド系化合物、エミソープライドは、選択的な D_2 受容体アンタゴニストにもかかわらず、錐体外路症状の発現が少ない。これは、同薬が D_2 受容体にはゆるく結合して、解離しやすい特徴を有するからで、内在性のドーパミンと競合するために、基底核領域のドーパミン系機能を低下させないのであろうと説明されている。最近、ポジトロンエミッシェントモグラフィ (PET) の所見から、クロザピンやクエチアピンも、 D_2 受容体から急速に解離しやすい性質を持つことが示唆され、抗 $5-HT_{2A}$ 受容体作用とは無関係に、 D_2 受容体との結合様式のみが第2世代抗精神病薬の臨床的特徴を決定しているという仮説が提唱されている²⁾。事実、選択的な $5-HT_{2A}$ 受容体アンタゴニストは十分な抗精神病作用を欠いており、依然として抗 D_2 受容体作用だけが抗精神病薬にとって必要という結論になる。しかし、PET 所見上、リスペリドンやオランザピンの脳内 D_2 受容体占拠率は定型抗精神病薬と同程度 (約 70%) であり、定型抗精神病薬とは異なるこれらの薬物の臨床的特徴を D_2 受容体急速解離仮説によってすべて説明することは困難なように思われる。

2) 前頭前野皮質に選択的なドーパミン遊離作用

ハロペリドールは、線条体や側坐核では前シナプス性 D_2 自己受容体を遮断することによりドーパミン遊離を促進するが、前頭前野皮質ではこの作用は乏しい。対照的に、クロザピンは前頭前野皮質のドーパミン遊離を部位選択的に促進することから、前頭前野皮質のドーパミン系機能を増強することにより、認知障害や陰性症状を改善する可能性が推測される。著者ら³⁾は、脳内微小透析法を用いて、ラットの前頭前野皮質と側坐核におけるドーパミン遊離に対する影響を各種抗精神病薬について検討したところ、前頭前野皮質に選択的なドーパミン遊離作用は、薬物の弱い抗 D_2 受容体作用と相対的に高い抗 $5-HT_{2A}$ 受容体作用とに関連することを見出した (図1)。この所見は、第2世代抗精神病薬に特徴的な受容体プロフィールが認知機能改善作用と関連することを説明するかも知れない。しかしながら、クロザピンと異なり、リスペリドンのドーパミン遊離作用には部位選択性はみられない。

表1 受容体プロフィールに基づく第2世代抗精神病薬の分類

I. 強い抗 D_2 作用+相対的に強い抗 $5-HT_{2A}$ 作用 (狭義のセロトニン・ドーパミン・アンタゴニスト; SDA)
リスペリドン, ペロスピロン, ジプラシドン
II. 弱い抗 D_2 作用+強い抗 $5-HT_{2A}$ 作用+その他の受容体に対する作用
クロザピン, オランザピン, クエチアピン
III. 選択的な抗 D_2 作用 (D_2 受容体に緩く結合し, 解離しやすい)
エミソープライド

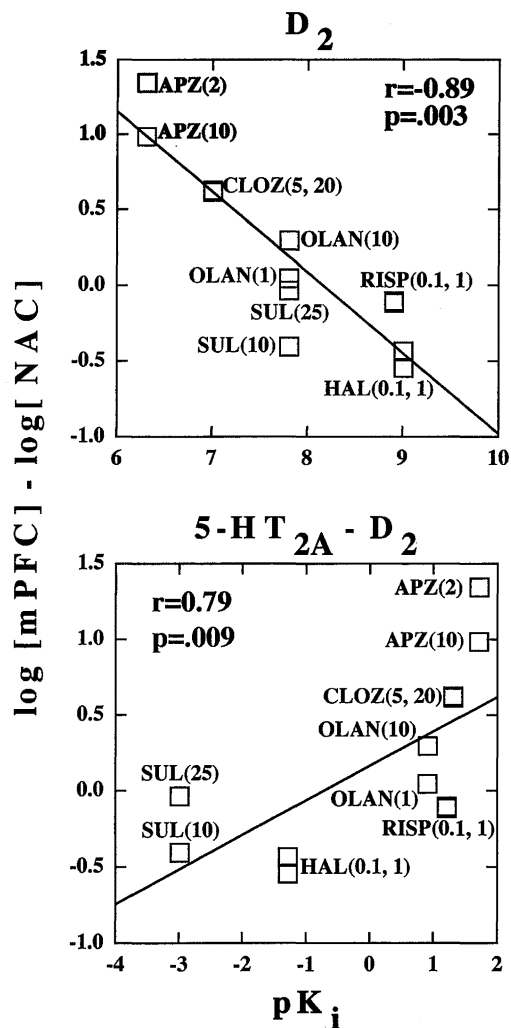


図1 前頭前野皮質に部位選択的な抗精神病薬によるドーパミン遊離作用は、薬物の抗 D_2 受容体作用と逆相関し、相対的に強い抗 $5-HT_{2A}$ 受容体作用と相関する³⁾。同様の相関関係は、各 D_1 , D_4 , $5-HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$ 受容体に対する親和性には認められなかった。縦軸：側坐核 (NAC) に対する前頭前野皮質内側部 (mPFC) のドーパミン遊離量 (薬物投与後 180 分間における投与前基礎値に対する%増加) の比率、横軸： D_2 受容体に対する親和性 (上図)、および $5-HT_{2A}$ 受容体親和性と D_2 受容体親和性の差 (下図)、受容体親和性は pK_i ($= -\log K_i$) で示す。検討した 6 種類の抗精神病薬 (各低用量と高用量, mg/kg) のうち、アンペロザイド (APZ)、クロザピン (CLOZ)、オランザピン (OLAN)、リスペリドン (RISP) が第 2 世代抗精神病薬に、スルピリド (SUL)、ハロペリドール (HAL) が定型抗精神病薬に該当する。

3) 最初期遺伝子発現

最初期遺伝子 c-fos の産物である Fos 蛋白は、ドーパミン受容体の刺激で誘導される。定型抗精神病薬とは対照的に、クロザピンをはじめとする第2世代抗精神病薬は、背外側線条体よりも側坐核により選択的に Fos を発現する。この所見は錐体外路症状の発現が少ないことと関連した生化学的指標である。

クロザピンとオランザピンは前頭前野皮質でも Fos 蛋白を誘導するが、リスペリドンには同様の作用はない。著者ら⁵⁾は、精神分裂病に酷似した精神病症状や認知障害を惹起する幻覚剤フェンサイクリジン (PCP) により前頭前野皮質と側坐核において部位選択的に誘導される最初期遺伝子 activity-regulated cytoskeleton-regulated protein gene (arc) の発現を、ハロペリドールは抑制しないが、クロザピン、オランザピン、リスペリドンの前処置は抑制することを見出した。以上の所見は、第2世代抗精神病薬の前頭葉が関与する認知機能改善作用との関連を示唆する。

V. 結語

以上、解説してきたように、一連の第2世代抗精神病薬は、クロザピンをプロトタイプとして開発されてきた経緯があるが、現在までのところ、クロザピンと全く同等の臨床効果を有する薬物は見出されていない。臨床的には、錐体外路症状の発現が少ないことが第2世代抗精神病薬の共通項であるが、そのすべてに共通する薬理作用も未だ見出されていない。しかしながら、錐体外路症状の少ない薬物療法の利益は大きく、また治療抵抗性分裂病や認知障害の改善にもある程度の効果を期待出来そうである。今後は、第2世代抗精神病薬と心理社会的治療との統合によって、精神分裂病患者の社会的予後の一層の改善を目指した治療プログラムの確立が待望される。

文 献

- 1) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY and Clozaril Collaborative Group: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry* 45: 789-796, 1988.
- 2) Kapur S and Seeman P: Does fast dissociation from the dopamine D₂ receptor explain the action of atypical antipsychotics? a new hypothesis. *Am J Psychiatry* 158: 360-369, 2001.
- 3) Kuroki T, Meltzer HY and Ichikawa J: Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther* 288: 774-781, 1999.
- 4) 黒木俊秀, 田代信雄: セロトニン・ドーパミン・アンタゴニスト抗精神病薬の臨床的課題. *精神医学* 40: 692-702, 1998.
- 5) Nakahara T, Kuroki T, Hashimoto K, Hondo H, Tsutsumi T, Motomura K, Ueki H, Hirano M and Uchimura H: Effect of atypical antipsychotics on phencyclidine-induced expression of arc in rat brain. *Neuroreport* 11: 551-552, 2000.