

総 説

精神分裂病の病態と薬物療法

大 森 哲 郎

徳島大学医学部神経精神医学教室

(平成11年7月5日受付)

はじめに

精神分裂病（以下分裂病と略記）は、青年期から成人前期にかけて発症し、精神活動の広範な領域にわたってきわめて多彩な症状を示す。しかも、慢性に経過することが多いため、患者の社会生活は深刻な障害をこうむる。発病危険率は全人口の1%に近く、頻度の高い疾患である。

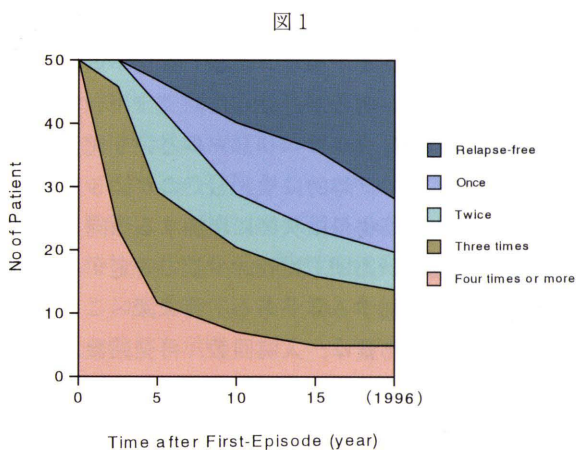
この疾患の治療は、薬物療法、精神療法、作業療法、集団療法、社会復帰療法など様々な治療法を組み合わせる総合的に行うが、なかでも抗精神病薬による薬物療法は治療全体の基盤をなす重要なものである。これによって幻覚妄想を消退せしめ、不穏興奮を鎮静することができる。現在では主要な作用機序はドーパミン2型受容体遮断作用であることもわかっている。

経時的な難治化

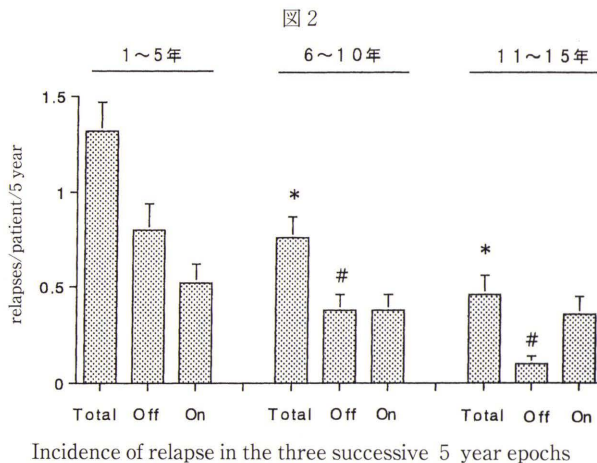
しかし抗精神病薬は有用ではあるが限界がある。限界のひとつは、再発を繰り返すうちに幻覚妄想が薬物に反応しなくなり難治化する症例が少なくないことである。これに関連し、50名の妄想型分裂病の15年間にわたる再発状況と薬物維持療法を調査した¹⁾。妄想型分裂病とは幻覚妄想を主症状とする亜型であり、維持療法とは症状が安定した後に再燃再発予防のために服薬を持続することをいう。

その結果、図1に示すように、初発エピソード寛解後に多くの症例で再発し、複数回再発するものが年を追うごとに増加していく実態が明らかとなった。5年目までに76% (38/50)が1回以上再発し、15年目になると90% (45/50)が一回以上再発し、3回以上再発したものだけでも52%に上っている。

図2は、再発を維持療法服薬自己中断のために生じた



Ratio of patients who remained relapse-free, relapsed once, three times, or four times or more times. Abscissa indicates year after remission of the first episode. The year of 1996 corresponds 21.7±4.6 (mean±SD) year after remission of the first episode.

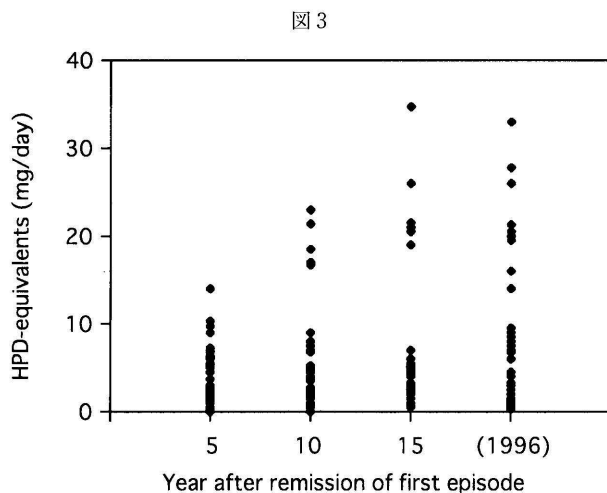


Incidence of relapse in the three successive 5 year epochs (1st-5th yr, 6th-10th yr and 11th-15th yr) after remission of the first episode expressed as relapses/ patient/ 5 years (mean±SD). "On drug" and "Off drug" indicate relapse occurred when on and off drug, respectively.

* & # : p<0.01 compared with 1st-5th yr

ものと服薬中にもかかわらず生じたものに分けて、5年毎に分析したものである。トータルの再発数は初発エピソード寛解後の5年間に最も多く、6から10年目、11から15年目と次第に減少するのがわかる。しかし、この減少は、服薬自己中断のために生じた再発が減少したためであり、服薬中にもかかわらず生じた再発は減少していない。この検討では服薬中断しても再発しなかったものは対象から自動的にはずれてしまうので、服薬中断による再発が減少したことは、服薬中断そのものが減少したことを意味している。これらのことから、分裂病の再発脆弱性は発病後15年以上経ても持続すること、維持療法は再発を完全には予防できないにしても15年以上にわたり有効であることが明らかとなった。

この期間の薬物量をハロペリドールという代表的な抗精神病薬に換算して経時的に検討したのが図3である。安定維持に要する薬物量は次第に増加する傾向を示している。より正確に言えば、比較的少量で安定する群がある一方で次第に増加する群がある。興味深いことに、安定維持に必要な薬物量は、入院回数、再発回数および累積再発期間と有意な相関を示した。これらの相関を、初発エピソード寛解後5年目、10年目、15年目および調査年（1996年；初発エピソード寛解後平均22年に相当）の各時点において表示したものが表1である。すなわち再発すればするほど多くの薬物量が安定維持のために必要となるのである。これらのことから、再発し精神病症状を体験することが、何らかの脳可塑的变化をもたらして



Maintenance dose of neuroleptics in 50 patients at 5, 10 and 15 years after remission of the first episode as well as at the end of observation period in 1996.

表1

Background Variables	Correlation		
	Pearson's r	p	
No. relapses	at 1996	0.48	0.0003
	at 15th yr	0.31	0.03
	at 10th yr	0.25	0.08
	at 5th yr	0.13	0.38
No. hospitalizations	at 1996	0.5	0.0002
	at 15th yr	0.17	0.24
	at 10th yr	0.21	0.14
	at 5th yr	0.037	0.8
Total duration of psychotic episodes	at 1996	0.34	0.015
	at 15th yr	0.44	0.002
	at 10th yr	0.19	0.18
	at 5th yr	0.31	0.03
age		0.023	0.87
age at onset of illness		0.007	0.96
duration of illness		0.056	0.7
duration of medication		0.035	0.81

Correlations of background variables with maintenance dose in fifty paranoid schizophrenic patients. For the age, age at onset of illness, duration of illness and duration of medication, values at the end of observation period in 1996 are shown.

再発脆弱性を増強し、それが必要維持量の増加、すなわち言葉を換えれば難治化につながるものと解釈される。

分裂病症状を反復することにより脳可塑的变化をきたし、それが難治化につながると臨床的に推定されるとしても、その神経科学的メカニズムについて考究する際には、なんらかの病態モデルが必要となる。そのモデルとして有用なのが、覚醒剤による精神病症状発現とその動物における対応現象である異常行動発現（行動感作）である。

覚醒剤精神病モデル

覚醒剤を長期間乱用すると、次第に幻覚妄想状態などの分裂病に酷似した精神症状が出現する。しかも、いったん出現すると薬物休止後も再燃準備性が持続し、少量再使用や非特異的なストレスによっても精神症状が再燃する。一方、覚醒剤を実験動物に反復投与すると異常行動が次第に増強する。この現象は、行動感作あるいは逆耐性と呼ばれ、休薬後も長期間持続し、覚醒剤再投与のみでなくコカインなどの薬物や非特異的なストレスに対

しても交差過敏性を示す。このような類似性から、動物における覚醒剤行動感作メカニズムの研究は、分裂病の再燃準備性や難治化のモデルとして有用である。

行動感作はいったん形成されると半永続的に持続するので、なんらかの脳内の可塑的变化を基盤に持つと考えられる。覚醒剤の直接の薬理作用はドーパミン放出促進作用なので、行動感作の神経科学的研究も、従来はもっぱらドーパミン系に焦点がおかれてきた。しかし、ドーパミン系に関する膨大な研究は結局のところ一致をみない。

筆者らは、この現象がひとつの脳可塑的現象であるとともに、記憶に類似することにも着目し、認知や学習などを阻害する薬物は行動感作をも阻害するという仮説を立て、主に行動薬理的に一連の検討を行った²⁻⁶⁾。その結果、NMDA型グルタミン酸受容体阻害薬、ムスカリン性アセチルコリン受容体阻害薬、GABA-ベンゾジアゼピン作動薬などは、覚醒剤行動感作形成を阻害することが明らかとなった。したがって、行動感作の成立には、ドーパミン系のみでなく、グルタミン酸系、アセチルコリン系、GABA系なども含む一定の脳内神経回路網が関与すると考えられる。また機能的には行動感作の形成において認知記憶過程が重要な働きをしている可能性を示している。

動物実験から臨床的意義を導くときには十分慎重でなければならないが、これを上に述べた分裂病の経時的難治化に当てはめると、分裂病症状を体験し認知する過程が、ドーパミン系、グルタミン酸系、アセチルコリン系、GABA系などを含む一定の神経回路網になんらかの可塑的变化をもたらし、それが難治化につながっていると推定される。推論の上の推論であるが、治療的介入は、症状の基盤にある神経科学的過程そのものか、あるいはそれを体験し認知する過程を和らげることができれば、横断面的症状を改善するのみでなく、将来の再発再燃の確率を減弱させることができるだろう。

陰性症状の病態と治療

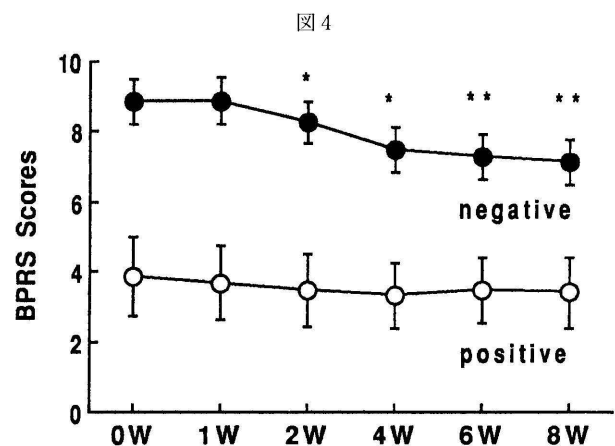
抗精神病薬のもうひとつの限界は、感情鈍麻、思考連合弛緩、無為自閉傾向などのいわゆる陰性症状には効果が少ない点にある。筆者らは、大量使用するとむしろ陰性症状を増悪させることさえあることに注目して、陰性症状を主症状とする分裂病にドーパミン作動薬を試みてみた⁷⁾。するとこれらの陰性症状はある程度まで改善した(図4)。治療の前後に、脳内ドーパミン代謝をある

程度反映するとされる血中ホモバニリン酸を測定したところ、陰性症状の程度と有意な逆相関を示した(図5)。すなわち、陰性症状が重いものほど、脳内ドーパミン代謝が低下し、それはドーパミン作動薬によって改善されるということができる。

しかし、幻覚妄想などのいわゆる陽性症状を改善するのは、ドーパミン2型受容体遮断薬であり、これをおおきな論拠として分裂病のドーパミン過剰仮説が提唱されていることは周知である。上記の所見をこれと矛盾なく解釈するには、中脳辺縁ドーパミン系は機能亢進し、これが陽性症状と関連し、中脳皮質ドーパミン系は機能低下し、こちらは陰性症状と関連するとすればよい。しかし、この解釈を支持する所見は必ずしも十分ではない。

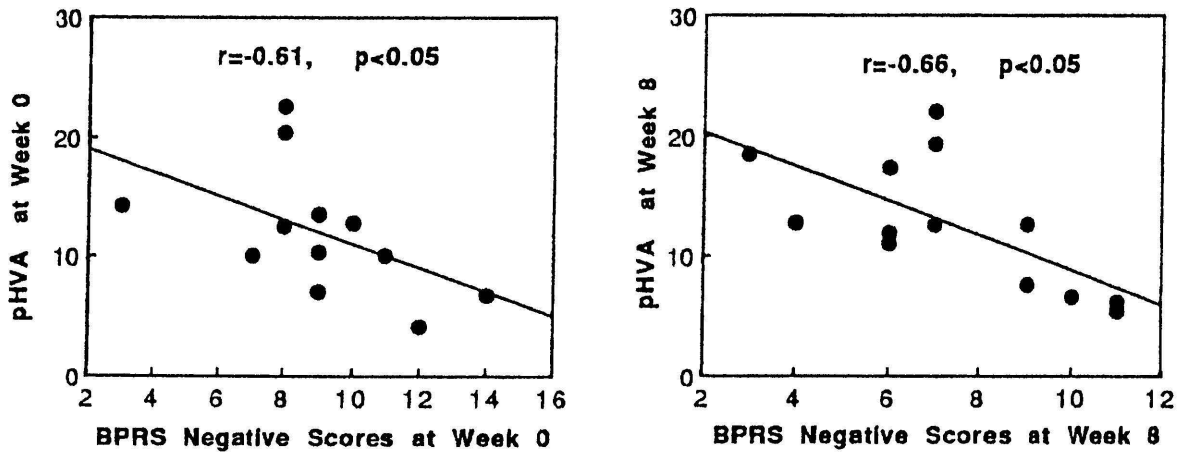
また、陰性症状の病態にはグルタミン酸系の関与も注目されている。この発端となったのがフェンサイクリジンという薬物による精神病の存在である。この薬物による広範な精神症状は分裂病陰性症状にも重なる。作用点がグルタミン酸受容体にあることが判明して以来、分裂病における関与も示唆されている⁸⁾。

またセロトニン系の関与を示唆する報告も数多い。セロトニン系にも作用点を有する抗精神病薬は、陰性症状の改善に比較的優れるといわれている。これから本格的に導入される非定型抗精神病薬は、ドーパミン遮断作用とともにセロトニン2型受容体遮断作用があることが作用特性のひとつである。非定型抗精神病薬は、従来薬よりは陰性症状に対して有効であるとする研究が数多く、



Changes in Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) positive and negative scores during 8-week trial with a dopamine agonist. Each point represents mean \pm SEM. The treatment significantly reduced BPRS negative scores from Week 2 to 8. (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, Wilcoxon test).

図5



Correlations between pHVA levels (ng/ml) and BPRS negative scores at Weeks 0 and 8.

臨床現場での検証が待たれる。

おわりに

本稿では分裂病の病態と薬物療法に関し、著者自身の経験を中心に略説した。

歴史的に見れば、分裂病の治療は20世紀後半における薬物療法の導入によって画期的な進歩を遂げた。薬物療法をベースに、精神療法、作業療法、集団療法、社会復帰療法など様々な治療法が併用されるようになり、予後も大きく改善した。また最近10年間ほどの脳科学の爆発的進歩は、分裂病に関しても多くの新知見をもたらした。とはいえ分裂病にはまだあまりに不明なことが多く、治療はしばしば困難を伴う。この疾患の病態解明とより優れた治療法の開発は、21世紀の医学の大きな課題のひとつである。

文 献

- 1) Ohmori, T., Ito, K., Abekawa, T., and Koyama, T.: Psychotic relapse and maintenance therapy In paranoid schizophrenia: a 15 year follow up. *Euro. Arch. Psychiat. Clin. Neurosci.*, 249 : 73-78, 1999
- 2) Ohmori, T., Abekawa, T., Muraki, A., and Koyama, T.: Competitive and noncompetitive NMDA antagonists block sensitization to methamphetamine. *Pharmacol.Biochem.Behav.*, 48 : 587-591, 1994
- 3) Ohmori, T., Abekawa, T., and Koyama, T.: Environment modifies the expression of behavioral sensitization produced by methamphetamine: Behavioral and neurochemical studies. *Behavioral Pharmacology*, 6 : 133-142, 1995
- 4) Abekawa, T., Ohmori, T., and Koyama, T.: Effect of NO synthesis inhibition on the development of supersensitivity to stereotypy and locomotion stimulating effects of methamphetamine. *Brain Res.*, 679 : 200-204, 1995
- 5) Ohmori, T., Abekawa, T., and Koyama, T.: Scopolamine prevents the augmentation of stereotypy produced by chronic methamphetamine treatment. *Psychopharmacology*, 121 : 158-163, 1995
- 6) Ito, K., Ohmori, T., Abekawa, T., and Koyama, T.: Clonazepam prevents the development of sensitization to methamphetamine. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 58 : 875-879, 1997
- 7) Ohmori, T., Koyama, T., Inoue, T., Matsubara, S., et al.: B-HT920, a dopamine D2 agonist, in the treatment of negative symptoms of chronic schizophrenia. *Biol. Psychiat.*, 33 : 687-693, 1993
- 8) Ohmori, T., Koyama, T., Nakamura, F., Wang, P., et al.: Effect of phencyclidine on spontaneous and N-methyl-D- aspartate (NMDA)-induced efflux of dopamine from superfused slices of rat striatum. *Neuropharmacology*, 31 : 461-467, 1992

Pharmacotherapy and pathophysiology of schizophrenia

Tetsuro Ohmori

Department of Neuropsychiatry, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima

SUMMARY

Antipsychotic drugs are indispensable in the treatment of schizophrenia. They are useful in ameliorating positive symptoms as well as preventing psychotic relapses. However, there are patients who become refractory to the drug after repeated relapses. We conducted a retrospective study in fifty outpatients with paranoid schizophrenia who have been seen at our clinic for a duration of 15 years or more since their first psychotic episodes. It was found that the maintenance dose was correlated significantly with the number of previous relapses and total duration of psychotic episodes. These results suggest that repetitive psychotic relapses lead to a lower threshold for relapse and consequently require a higher antipsychotic dose for prevention. Behavioral sensitization to amphetamine may provide a model to study neuroplastic change after repeated relapses.

Another limitation of antipsychotic drugs is the lack of effects in the negative symptoms. A dopamine agonist rather than a dopamine antagonist may be useful in the treatment of negative symptoms. Atypical antipsychotics may have some advantage to improve these symptoms. In addition to the dopaminergic system, glutamatergic and serotonergic systems seem to be involved in the pathophysiology of the negative symptoms of schizophrenia.

Key words : schizophrenia, antipsychotics, relapse, negative symptoms, amphetamine