

統合失調症とその治療とケア

—病因の解明と抗精神病薬の作用と副作用の機序の理解に向けて—

松村 人志

Schizophrenia and Its Treatment and Care: toward Elucidation of the Causal Dysfunction and Understanding the Mechanisms of Effects and Side-effects of Antipsychotics

Hitoshi MATSUMURA

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1 Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received October 29, 2010; Accepted November 6, 2010)

Although subjective and objective symptoms, course and outcome, and responses of the patients to psychotropic agents are surprisingly varied among schizophrenic patients, a typical course of schizophrenia from onset through remission is tried to be outlined in order to hypothesize as yet unclear basic dysfunction causing the disorder. It is plausible that the hyperactivity of dopaminergic neurotransmission plays a role leading to clinical symptoms; however, it should be secondary to another basic unknown dysfunction of body- and brain system that protects and stabilizes the brain. After briefly describing the commonly accepted view on the mechanisms of effects and side effects of antipsychotics, a new theory recently presented by chemists about the chemical interaction between dopaminergic receptors and its agents is introduced. Based on their clear-cut theory, typical antipsychotics are antagonists at dopaminergic receptors, whereas hallucinogenic substances and atypical antipsychotics are dopaminergic agonists and partial agonists, respectively. It is also proposed that rating the subjective feelings of the patients under antipsychotic pharmacotherapy can be useful to detect the subtle dysfunction of the brain of the patients. Developing such rating scales may lead to new clinical examination system specific to psychiatric disorders.

Key words—schizophrenia; dopamine; chemical interaction; antipsychotics; pharmacotherapy; subjective well-being

1. はじめに

統合失調症の疾病概念は、特に 19 世紀後半以降、徐々に形成されてきた¹⁾。しかしながら、精神疾患の診断・統計マニュアル (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM) や国際疾病分類 (International Classification of Diseases: ICD) により世界共通の診断体系を志向している今日でさえも、実際の症例の診断に関し

ては、いまだにしばしば混乱が見られる。

かつては心理的側面に注目されていたのが、1950 年頃の抗精神病薬の発見²⁾以来、生物学的側面が強調されるようになり、さまざまな要因と相まって、無理な薬物治療が広まった経緯がある。1990 年頃から、新しいタイプの抗精神病薬が使用可能となり、薬物治療が進歩した反面、その限界も意識されやすくなった。現在はかえって心理・社会的要因への関心も高まり、結果的に多方面か

らの治療及びケアが試みられるように社会全体の態勢が変化してきている。

一方、統合失調症の原因や本質的な病態生理は、いまだに未知のままである。ドパミンD₂受容体遮断薬としての抗精神病薬がある程度は有効であるが故に、かえって本質の探究がおろそかになっているという印象も拭いきれない。枝葉末節にとられずにこの疾病の本質を理解すべく、また真に治癒をもたらす治療法を確立すべく、さまざまな問題点を整理する必要がある。

2. 統合失調症とは

1) 統合失調症の発症と症状

統合失調症を始めとする数々の精神科疾患は、対人関係や対社会関係において、何らかの困難をもたらす点で共通した傾向を示す。その発症の時期としては、思春期から青年期早期にかけての期間が比較的多く、特に統合失調症においては、その傾向がかなりはっきりしているのではなかろうか。確かに、統合失調症の患者が示す症状や経過、薬物に対する反応性にはさまざまなバリエーションがあり、それらを1つの疾患と考えて本当によいのかという疑問も多い現状で、中には極端に若い時期や、あるいはかなり高齢になってから発症する場合もあるとはいうものの、一般的には、中学生や高校生、あるいはその後の20歳代の発症がよく見られる。

さて、統合失調症を始めとする種々の精神科疾患が、なぜこのような思春期及びその後の時期に発症しやすいのだろうか。その真の理由については未知ではあるものの、可能な類推の1つは、この時期が、個体としての生物的、心理的及び社会的な自立の時期であり、さまざまな能力が要求されるが、しかし、経験不足から実力が伴っておらず、それ故危機的な状況であることとも関係する可能性がある。ヒトは他の動物と異なり、教育を受けながら保護されている期間がかなり長い。そ

の間に、身体的な能力を身に付けるだけでなく、言語能力を発達させ、それを基に思考力を養い、並行して社会的なコミュニケーション能力を発達させなければならない。これらの総合力が、成人となってからの生きる力、そして生活能力となっていくものと考えられる。しかし、もし、その力が十分に発達していなかったらどうなるだろう。その個体は自立を延期させる手段を、意識的あるいは無意識的に講じることになるかもしれない。つまり、モラトリアムの状態となり、場合によっては引きこもり状態になってしまう可能性が考えられ、これは現在のわが国の大きな問題の1つである。この時期の危機を回避しようとするもう一つの方略は、さまざまな病的なレベルで、心理的な防衛機制と呼ばれるものを使用することであろう。

心理学で防衛機制としてよく知られているものには、抑圧、反動形成、同一化、投影等々さまざまなものがある。これらの心理的メカニズムは、誰でも知らず知らずのうちに使用しているものではあるが、病的過剰となると、生活や対人関係等にさまざまな問題が生じてくる。その病的過剰の程度に応じて、原因か結果かの問題はさておき、統合失調症、パーソナリティ障害、気分障害、不安障害等々のさまざまな精神科疾患の経過に影響を及ぼしてくる。

このように考えてみると、種々の精神科疾患の発症が、思春期及びその前後に多くなる傾向を示すことにさほど不思議は感じない。いずれにせよ、われわれは、社会性を獲得して何とか生きていくために、随分と苦勞あるいはストレスを強いられるものと思われる。

さて、統合失調症患者の言動の特徴を理解しようとする際に、「二重見当識」という概念を用いると便利である。統合失調症の患者は、独自の空想(妄想)の世界に生きているように見えるが、他方で、現実世界をまったく認識していないわけでもない。その時々状況によって、程度はさま

ざまではあるが、彼らは、空想(妄想)の世界と現実の世界の2つの世界に巻き込まれているように見える。現実の世界に関しては、身体のあらゆる感覚器から情報が脳に流れ込んできており、脳はそれらの情報に対して、何らかの反応や応答を迫られる。他方、空想(妄想)の世界は、脳が自ら作り続けており、好むと好まざるとにかかわらず、その世界に没頭しやすくなり、アルコール依存症の患者が酒をやめようと思ってもやめられない状況に似ている。

2) 統合失調症の経過

統合失調症にはさまざまなパターンがあり得ることは事実であるが、ここでは、比較的一般的な経過について記述してみたい。

まず、統合失調症の患者の多くは、小学校の4年生頃までは、何か特別な問題があると気付かれることはほとんどない。小学校の高学年になって、やや雰囲気暗くなったり、一人で悩むことが多くなったり、友達関係に何らかの悩みを抱えやすくなったりといった生活上の変化が生じ始めることが多いようだが、本人も、周りの者も、ことの重大さに思い至ることはほとんどない。

ところが中学生になって、問題はさらにじわじわと大きくなる。中学1年生の時期は、環境が大きく変化したことに、本人も親も気を取られており、問題があったとしても、それが表面化することはまだ少ないように見える。しかし、学校に慣れ始めた中学2年生頃から表面化することが多くなり、友人との付き合いが億劫となり、孤立しがちとなり、場合によっては不登校が生じるようになる。自宅の自室に引き籠もり、状態がさらに悪化すると、家族をも避けるようになる。さすがに家族も、ただごとではないと気づき始めるのが、およそこの頃であることが多いように思われるが、症状の程度はまちまちである。

その後、高校にかけて、そして大学生の時期にかけては、精神科に受診する可能性が高くなり、抗精神病薬による治療が、遅かれ早かれ開始されることになる。当初は抗精神病薬が奏効することが多く、一時的に状態が良くなることも多い。しかしたとえ一時的に良くなったように見えても、数か月から1年もするうちに、再度悪化し始め、明らかに重篤となっていく。入院が必要となることもしばしばである。

症状が明白になってからは、薬物治療を続けるうちに、症状は良くなったり悪くなったりし、そのたびに、主治医も家族と共に一喜一憂することになる。当初はよく効くように思われた抗精神病薬も、症状を完全にコントロールできなくなり、薬物の量が増えがちになったり、より良い効果を求めて他の薬物に変更したりと、試行錯誤が必要になることも多い。

さらに抗精神病薬の副作用との戦いも本格化してくる。その際、抗精神病薬の副作用として出現してくる症状を、統合失調症の症状の悪化と解釈し、抗精神病薬を増量することで病状をさらにひどくしてしまうという悪循環もしばしば見られるものである。一旦統合失調症と診断された患者の治療を担当することになった医師は、症状が悪化した際に、それが抗精神病薬の副作用ではないかと疑って薬物を減量するという判断を下すことはしばしば困難であり、こうして統合失調症の本来の症状に薬物治療の不適切さが加わって、この病気をますます慢性病へと追いやってしまいがちである。

統合失調症の薬物治療を受けるようになって10年から20年程度経過するうちに、安定期に移行するように見える症例が多くなっていく。その際、状態が悪いまま固定する症例もあるが、かなりよくなる場合もあり、ほとんど治癒したのではないかとさえ思われる症例も、頻度は多くないが、認められる。ただし、短期間で治癒する症例や、症状がほとんどない時期と明らかな統合失調症の症

状が出現する時期とを繰り返す症例もあるが、そのような症例は例外的と考える方がよい。

3) 統合失調症の治療とケア

症状の安定期あるいは固定期と思われる時期には、必要とされる抗精神病薬の量は、症状が激しかった頃よりは、かなり少なめでよいように思われる。安定期に入る直前の薬物量を、その後ずっと維持した方がよいとの意見もあるが、筆者の観察では、抗精神病薬の量が多いままでは、後で記述するさまざまな副作用が出現しやすく、さらに困ることは、症状が病気によるものか薬物によるものか、主治医にとっても、区別がさらに難しくなる傾向が出てくることである。

安定期あるいは固定期に入ると、リハビリテーションを考えなければならない。統合失調症の諸症状が脳の機能異常の表現型であるなら、リハビリテーションを行うことにどれほどの効果が期待できるのかと疑問に感じるかもしれないが、実際には、この時期、あるいはそれより早い時期からリハビリテーションを開始することは、しばしば有効である。主治医をはじめとする医療者との会話から、注意深く計画された SST (Social Skills Training; 社会生活技能訓練) やグループ療法的な作業療法に至るまで、また退院後は、さまざまな作業所、支援センター、訪問看護等、患者は、何らかのサービスに接する機会が用意されている。

多くの場合、患者は、いくつものサービスを試していく結果となる。つまり、1つのサービスで簡単に解決することはまれであり、サービスを提供してくれるスタッフやその場の仲間達と肌が合わずに途中でやめてしまったり、あるいはその場の雰囲気や作業に適応できずに引きこもったりして、紆余曲折がある。しかし、繰り返し種々のサービスや場所にチャレンジしているうちに、きっかけをつかむようになる。常に逆戻りの危険はあるものの、一旦きっかけをつかんだ患者は、その後、

着々と前進することが多い。この段階では、社会に対する患者の恐怖や不安を和らげるべく、適切で程よいアドバイスと患者の心理面の支持に、医療者は配慮しなければならない。ただ、この作業は意外と難しい。

もし、このリハビリテーションの段階で、患者を支え続けることに成功すれば、そのまま良好な経過をとり、中には、障害者としてではなく、健常者としての社会復帰も可能となる場合がある。ただし、患者の家族の、患者に対する理解と熱意ある協力が必要である。このプロセスは、患者及び患者の家族と医療者との息が合えば成功する可能性があるが、そうでなければ成功することは難しい。このリハビリテーションのプロセスでは、患者は少しずつ機能を取り戻し始め、自信をつけていくが、非常に繊細で弱々しくなっている患者の心と脳は、周囲の理解不足や不適切な対応により、容易に挫折してしまう。周囲の複数の人々の、時には厳しく、時には優しい支えが不可欠な時期である。

この時期にもう一つ重要なことは、薬物治療が、患者の回復の妨げにならないように細心の注意が必要なことである。抗精神病薬は、回復の途上にある患者の思考力、判断力、運動能力を、明らかに低下させる。新しく出てきた非定型抗精神病薬(新規抗精神病薬)は、認知能力を改善すると一般には宣伝されているが、それまでに古いタイプの定型抗精神病薬による治療下で認知能力が既にかなり低下している患者ならともかく、社会復帰に向けてのリハビリテーションの段階にある患者の脳機能をさらに向上させる力など、期待できるわけがない。回復途上の患者の多くは、抗精神病薬が、たとえそれが新しいタイプの非定型抗精神病薬であろうとも、自分の思考力、判断力、運動能力を低下させていることは感じ取っている。それゆえ、その回復の経過の中で、主治医に黙って服薬を中断してしまうこともある。服薬を中断したり、極端に減量したりすれば、幻覚妄想状態が再

燃してくる可能性が高いのだが、上記したような、患者を支える家族と医療者の力が強く、さらに患者が何らかの手掛かりをつかんでいる場合には、持ちこたえることができることもある。こうして、徐々にではあるが、真の回復に近づいていく可能性がある。

4) 統合失調症とは

以上は、筆者の患者観察と治療経験に基づいて描き出した、治療やケアが成功した際の、典型的な統合失調症の経過である。すなわち、10歳代の半ば頃から、脳の機能異常が、徐々に明確になる。その後の数年から20年ばかりの経過のうちに、この何らかの病的過程が燃え上がり、そして下火になる。その期間、脳はまともに機能できず、抗精神病薬による治療が必要になる。しかし、病勢が下火になり始める頃からは、リハビリテーションの効果が期待できるようになり、むしろ脳を刺激し、患者の心を支え続けることで、全面的な回復に向かう可能性が出てくる。統合失調症とは、本来、このような疾患なのではないだろうか。

さらにもう一つの観点として、次のようなことに注目したい。すなわち、統合失調症の患者の脳機能は、病勢の激しい時期においても、常に病的なのではなくて、たまにはあるが、ほぼ正常であるように見えることがある。このことを言い換えれば、脳神経回路網が、通常はうまく機能できない状態にあるが、時に正常に機能し得ることもあるということになる。もし、神経細胞そのものに不可逆的な障害があれば、このような症状の「揺れ」が生じることは考えにくい。それに対して、もし神経細胞を取り巻く体内環境要因の中に何らかの異常なプロセスが存在し、神経細胞が間接的に影響を受けていると想定した場合には、そのような「揺れ」を説明しやすくなるかもしれない。

このようなことから、統合失調症の本質の部

分として、神経細胞が正常に機能するように支えている「脳を取り巻く体内環境要因」のどこかに、長期間にわたる病的なプロセスが発生し、二次的に神経機構が影響を受けているという仮説も可能であると考えている。この体内環境要因の病的プロセスの本質は、いわゆる脳炎のような炎症とは性質を異にする、まだ知られていないプロセスなのではないだろうか。

3. 統合失調症の薬物治療

1) 統合失調症における薬物治療の役割

上記したような統合失調症の経過を考慮すれば、統合失調症に対する薬物治療の限界が多少は理解されるのではないだろうか。発症当初は比較的奏効しやすい抗精神病薬も、結局は、病気そのものを治癒させるとは言えず、疾病の経過にしたがって、効果が得られにくくなることも多い。小康状態を得ることを、精神科領域では寛解と言うが、この寛解は、部分的には薬物治療の結果であるが、疾病の全体としての経過や疾病そのものの性質によるところも大きい。

このようなことから、抗精神病薬による薬物治療の役割の主たるものは、幻覚妄想状態に基づいて思考のゆがみが増悪するのを食い止め、さらにそのようなゆがみから生じる行動上の異常を抑制することであろう。すなわち、精神と行動の鎮静化により、より重篤な病状に移行するのを防止することである。

統合失調症に生じている根本的な病的プロセスが、脳を取り巻く体内環境要因のどこかに生じていて、それによる二次的な神経機構の異常により幻覚妄想状態を始めとする諸症状が引き起こされていると仮定すると、抗精神病薬の役割は、この二次的なプロセスに対処するものである。したがって、抗精神病薬を用いた薬物治療によっては、統合失調症の根本的治癒は期待困難と思われ、このことは、事実と符合する。言い換えれば、抗精

神病薬を用いた薬物治療は、統合失調症に対する対症療法であって原因療法ではないということである。楽観的に考えれば、将来、脳を取り巻く体内環境要因の病的プロセスの正体が明らかになり、そのプロセスを食い止める治療法が可能になれば、統合失調症は治癒させることが可能な疾病になる。その際には、現在使われている抗精神病薬は、その治療プロセスの初期の期間だけ、対症療法的に、かつ有効に使用されることになるだろう。

2) 現在の薬物治療の問題点

統合失調症に対する現在の薬物治療は1つの対症療法である。この認識は明確にしておく必要がある。抗精神病薬が統合失調症の原因療法になり得ると考えていると、無理な薬物治療に傾きがちだからである。もし、現在の薬物治療が奏効しなければ、服薬量を増やし、薬物の種類を増やし、さらにそれぞれの服薬量を増やしていくということになりかねない。しかし、そうすることで統合失調症は治癒しないし、薬物の副作用が加わって、さらに悪化することも多い。その際、症状の悪化を病気の悪化と解釈するとさらに薬物の量が増加するという悪循環を形成し、こうして病状が複雑となり、場合によっては命に危険が及ぶこともある。

ここで1つの例を描写してみたい。患者A(50歳女性)は、慢性患者を対象とした病棟に入院していた。患者Aは、衝動的に他人のおやつを盗み取ったり、他の患者に大声でけんかをふっかけたりと迷惑行為が絶えなかったため、頻繁に隔離室に入室させられていた。また、食事の際は飲むように早食いをしていた。のどに詰める危険性が高いので、ゆっくり食べるようにと看護師がいくら注意をしても改まらなかった。タバコは一度に3本程を一気に吸うというヘビースモーカーであった。衝動性が高く、精神的に不穏であるとして、抗精神病薬の量はかなり増量されていたが、効果

は得られなかった。そこで、薬物の副作用としてののらいら・そわそわ感、すなわち後述するアカシジアという副作用に関連した症状であることを疑って、抗精神病薬の減量が試みられた。急激な減量は、患者の症状の悪化や、衝動行為や他の患者に対する迷惑行為をさらに悪化させる危険性が考えられるため、数か月をかけて、徐々に減量された。その間もトラブルが続いていたが、医療者が患者とよく話し合うことで対応した。抗精神病薬の量がかかり減ってきた頃より、患者の衝動行為や迷惑行為の頻度が減り始め、さらに数週間するうちに、早食いも自然と是正され、タバコの量も減ってきた。その後の数年のうちに、さらに状態が安定し、社会復帰に向けた試みとして、病院の外部にあるリハビリテーション用の寮に入って生活訓練を重ねた。その後退院して、病院のすぐ近くの患者専用のアパートの1室を借りて独り暮らしを始めた。アパート暮らしを始めてからはデイケアというサービスを受けるため、毎日のように病院に通ったり、精神保健福祉士の援助を受けたり、訪問看護のサービスを受けたりしながら、繰り返し訪れる再入院の危機をくぐり抜けた。1カ月に1回から2回程度の外来診療で経過観察がなされ、抗精神病薬は必要なしと判断されるまでになった。現在では、薬物治療は完全に終了しており、時々の外来での精神療法と、生活の場におけるさまざまな医療スタッフの援助を受けながら、ほぼ安定して生活しており、患者や家族の会で講演を頼まれる程になっている。

この症例は、抗精神病薬の減量がきっかけとなって、症状が好転し、その後良好な経過をたどった。もし、抗精神病薬の減量をしていなければ、今でも精神科病院の中で、衝動行為と迷惑行為を繰り返していたであろうと思われる。

3) 抗精神病薬の作用機序

いくつかの偶然の発見がつながりクロルプロマジンに抗精神病薬としての効果があることに

気づかれたのが1950年代初期であり、その後多くの抗精神病薬が開発されてきた^{1,2)}。抗精神病薬は、定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬とに分けて説明されることが多い。定型抗精神病薬は、第1世代抗精神病薬すなわちfirst generation antipsychotics (FGA)あるいは従来型抗精神病薬とも呼ばれている。これに対して、非定型抗精神病薬は1990年頃から世界に広まった新しいタイプの抗精神病薬であり、第2世代抗精神病薬すなわちsecond generation antipsychotics (SGA)あるいは新規抗精神病薬とも呼ばれる^{2,3)}。

定型抗精神病薬としてよく知られているものには、ハロペリドールやクロルプロマジン等がある。非定型抗精神病薬としては、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ペロスピロン、アリピプラゾール、プロナンセリンがわが国では使用されている。

定型抗精神病薬の作用機序はD₂ドパミン受容体の遮断が主なものと一般的には考えられている。これに対して非定型抗精神病薬は、D₂ドパミン受容体の遮断作用に加えて、セロトニンの5-HT_{2A}受容体に対する遮断作用を有しているとされている。セロトニン神経系は、ドパミン神経系の活動に対して、ブレーキの役目を果たしていることが考えられており、非定型抗精神病薬は、このブレーキの効きを悪くすることでドパミン神経系の活動を活性化させるとされている⁴⁾。非常にわかりにくい説明ではあるが、このような二重の作用によって、非定型抗精神病薬は、ドパミン神経系の活動を遮断しつつ、同時に活性化させながら、ドパミン神経系に対してバランスの取れた制御をすることで、副作用を減らしつつ、効果をも得ることができると説明されている。非定型抗精神病薬のこのような機序をセロトニン・ドパミンアンタゴニスト(SDA)と呼ぶことがある。

非定型抗精神病薬の特性の2つ目として、これらの薬物が、ドパミン受容体にたいして、あまり強く結合せず、一旦結合しても、離れやすい特性

を持っていると想定されている。この特性によって、抗精神病作用を適度に発揮しつつ、他方で、後述の錐体外路症状等の副作用が出現する前に受容体から離れてしまい、副作用が出にくいのではないかとされている⁴⁾。

非定型抗精神病薬の特性の3つめは、ドパミンD₂受容体に対するドパミン部分アゴニストdopamine partial agonist (DPA)としての特性を持っていることとされている。部分アゴニストというのは、アンタゴニストantagonist(拮抗薬:本論ではわかりやすくするために遮断薬と表記している)程完全には受容体を遮断するのではなく、アゴニストagonist(作動薬)程ははっきりと受容体を刺激するのでもなく、両者の中間、すなわち適度に受容体を刺激しつつ遮断するという特性を持っているとされる。このことは、当然ながら、部分アゴニストとされる個々の物質にも、よりアンタゴニストに近い性質のものから、よりアゴニストに近い性質のものまで、個性が生じることを示唆する。非定型抗精神病薬のなかではアリピプラゾールが、現在ドパミン・システムスタビライザー(DSS)として使用されているが、このドパミン部分アゴニストのことである。また、ドパミン部分アゴニストとして、アリピプラゾールに続く新薬の開発も進められている。しかし後述するように、分子構造から判断すると、現在使用されている非定型抗精神病薬はすべて部分アゴニストであるとの見方もある。

非定型抗精神病薬のアリピプラゾールには、ドパミン部分アゴニストとしての特性に加えて、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニストとしての特性と、セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニストとしての特性を併せ持っているとされている。上記したように、セロトニン神経系はドパミン神経系に対してブレーキとしての役割を担うところがあり、5-HT_{1A}受容体アゴニストはブレーキ役のセロトニン神経系を抑制することでドパミン神経系を活性化させ、5-HT_{2A}受容体アンタゴニストはセ

ロトニン神経系のドパミン神経系に対するブレイキ機能を遮断することでドパミン神経系を活性化することが予想される。これらの特性から、アリピプラゾールは、ドパミン神経活動を何重にも保護することが可能となる。結局、抗精神病薬の主作用としてのドパミンD₂受容体遮断作用が過剰となることで出現する副作用を少なくするという特性が期待されている。

4) 抗精神病薬の作用と副作用

最初にドパミン神経系が関係する作用と副作用に触れる。ドパミン神経の起始領域すなわちドパミン神経の細胞体が存在する部位としては、特に中脳に存在する黒質 substantia nigra と腹側被蓋野 ventral tegmental area が注目される。腹側被蓋野の具体的な場所はわかりにくいですが、中脳の黒質の内側や背側に広がる領域である。

他方、大脳基底核と呼ばれる大脳半球の内側の底部領域のなかで、視床下部の前方あたりに側坐核 nucleus accumbens と呼ばれる部位がある。側坐核は、精神病症状に深く関与するとして注目される部位であり、上記のドパミン神経の起始領域のなかでは、腹側被蓋野のドパミン神経群がこの側坐核に軸索を投射しており、この投射経路を中脳辺縁系ドパミン経路 mesolimbic dopamine pathway と呼んでいる。統合失調症では、この経路により側坐核に供給されるドパミン神経伝達が過剰になっていることが想定され、それゆえ抗精神病薬のドパミンD₂受容体遮断が効を奏すると考えられている。

また、大脳の前頭葉のなかでも、運動野より前方の前頭前皮質と呼ばれる領域へも、中脳の腹側被蓋野からの投射があり、中脳皮質ドパミン経路 mesocortical dopamine pathway と呼ばれる。前頭前皮質の領域のなかには、認知機能や感情機能に関与している部分があり、統合失調症では、これらの領域へのドパミン供給が不足して、認知機能の低下や感情の平板化といった症状が生じてい

るのではないかと考えられている。そこで、非定型抗精神病薬がドパミン部分アゴニストとしてこれらの前頭前皮質領域に作用すれば、そのような統合失調症患者の症状が改善される可能性があると考えられる。これに対して、定型抗精神病薬は、ドパミン受容体を遮断するだけなので、統合失調症の認知機能や感情機能をさらに低下させると考えられる。

抗精神病薬の副作用のうちの目立ったものとして錐体外路症状 extrapyramidal symptoms (EPS) あるいは錐体外路性副作用 extrapyramidal side effects (EPS) と呼ばれる一群の症状がある。パーキンソニズム、アカシジア、急性ジストニア、遅発性ジスキネジア、遅発性ジストニア、遅発性アカシジア等の概念に整理されている³⁾。パーキンソニズムはパーキンソン病類似の症状群が発現するもので、筋固縮、無動・寡動、安静時振戦等が目立ってくる。アカシジアは静坐不能症とも呼ばれ、いらいら・そわそわしてじっとしておられず、覚醒している時には、常に歩き回っているといった行動がよく観察される。アカシジアは、抗精神病薬の副作用のなかでも、非常に出現しやすいものであるが、それと気づかれず、統合失調症の精神病症状や行動上の異常と誤って解釈されていることも多い。ジスキネジアやジストニアは持続的な不随意運動や筋肉の過剰な緊張として現されるもので、一旦発症すると治療困難なことも多い。大脳のほぼ中央付近に線条体 corpus striatum と呼ばれる神経集団があり、身体の運動を不随意的なレベルで制御している。線条体へは黒質からのドパミン入力があり、これは黒質線条体ドパミン経路 nigrostriatal dopamine pathway と呼ばれている。線条体が正常に機能するためには、このドパミン入力が適切に調節されている必要がある。上記の一連の錐体外路症状は、抗精神病薬のドパミンD₂受容体遮断作用により、黒質から線条体へのドパミン入力が遮断されることが原因でさまざまな調節障害が引き起こされることによりもたらされる

ところが大きい。

よく知られているドパミン経路の4つめは灰白隆起漏斗ドパミン経路 tuberoinfundibular dopamine pathway と呼ばれる。上記のものとは異なり、この経路は視床下部の弓状核から下垂体漏斗部と呼ばれる部位に投射されたニューロンから分泌されたドパミンが、下垂体門脈の血管により脳下垂体前葉に運ばれ、脳下垂体前葉の特異的細胞のドパミンD₂受容体に作用して、脳下垂体前葉の当該細胞からのプロラクチンの分泌を抑えている。抗精神病薬によるドパミンD₂受容体の遮断により、プロラクチン分泌が抑制されなくなり、プロラクチン過剰分泌と、その結果としての乳房膨満や乳汁の異常分泌等の症状が引き起こされる。

5) その他の副作用

以上の他の副作用としては、過食、過剰な水分摂取、便秘等が生じやすく、肥満になりやすい。過食に関しては、オランザピンで特にその発生頻度が高い。

一般的に抗精神病薬は便秘を引き起こしやすいが、便秘を通り越して麻痺性イレウスになることがあり注意が必要である。便秘や麻痺性イレウスは抗精神病薬の抗コリン作用によると考えられる。

他方、過剰飲水は、低ナトリウム血症を引き起こし、重篤になれば意識障害、痙攣を引き起こす程になることがあり、そうなれば水中毒と呼ばれ、致命的となり得る。

他の副作用としては、肝機能障害や心電図異常もあり、注意が必要である。さらに、特にオランザピンやクエチアピンでは高血糖を生じる危険性に常に注意が必要であるが、他の抗精神病薬でも可能性がないわけではない。

最後に悪性症候群 neuroleptic malignant syndrome と呼ばれる副作用があり、これは筋強剛、高熱、発汗等の症状に加えて、筋肉の障害を

示唆するクレアチンキナーゼ (CK) の高値等を惹起し、手遅れになれば死亡する危険性がある。これら以外にも、まだまだ副作用はあるが、日常の臨床現場で比較的遭遇しやすく、わかりやすいもの、目立ったものを挙げてみる。

6) 臨床現場における抗精神病薬

以上の内容をまとめると、抗精神病薬は、定型抗精神病薬であろうが非定型抗精神病薬であろうが、その抗精神病作用はドパミンD₂受容体遮断作用によりもたらされるものであり、この点においては、それぞれの薬物間で大差はないと思われる。

個々の抗精神病薬は、ドパミンD₂受容体以外に、さまざまな受容体に作用し得る。つまりドパミンD₂受容体遮断薬としての特異性が高いとはいえない。ドパミン受容体以外には、セロトニン受容体、アセチルコリン受容体、ヒスタミン受容体、アドレナリン受容体等に作用する可能性があり、またそれぞれの受容体には、通常数多くのサブタイプがあり、それぞれ役割が異なっている。したがって、個々の抗精神病薬は、どの受容体にどの程度影響を及ぼすかによって、さまざまに異なった個性を持つ。例えば抗幻覚妄想作用の強弱といった特性に加えて、ある薬物は、鎮静作用がやや強いとか、思考への抑制が生じにくいといった個性が生じる。加えて、上記のさまざまな副作用のどれが出やすく、どれが出にくいといった相違も生じてくる。

また、同じ薬物を服用しても、患者の体質等によって、作用や副作用の種類や程度が異なってくる。例えば、錐体外路性副作用が極端に出現しやすい人や、肥満になりやすい人等がある一方で、服薬量が多くても副作用のあまり出ない人もある。

結局、ドパミンD₂受容体遮断作用以外のさまざまな作用や副作用によって、また、個々の患者の体質に応じて、統合失調症の薬物治療は、試行

錯誤を続けていかざるを得ない。加えて、長期間の治療の経過中に、患者の加齢の他、家庭の状況や心理状態や経済状況等々が変化し、場合によっては患者の体質や体力すら変化していくため、以前には適当と思われた薬物の種類や量が、現在では適当でなくなっているという状況も生じてくる。どのようなタイプの統合失調症にはどのタイプの抗精神病薬が有効であるといった議論があったりするが、そのような知識は、実際にはほとんど役に立たない。むしろ患者の状態変化の観察、患者の中で何が生じているのかの洞察、臨機応変の判断が、より良い薬物治療には必須であるというのが現状であろう。

4. 抗精神病薬の作用機序に関する新しい視点

1) 既存の仮説に対する化学的視点からの批判

2009年11月発行の臨床精神薬理誌に、諸岡ら⁵⁾により、抗精神病薬の作用機序に関して、化学的な視点からの説明を試みた興味深い総説が発表された。化学構造式から、ドパミンとそのアゴニスト（作動薬）やアンタゴニスト（拮抗薬または遮断薬）の作用機序を大胆に洞察したものであり、臨床家には思いも寄らない視点であるが、合理的でシンプルであり、普遍性があると思われる。もちろん精神医学のいわゆる定説とはまったく異なるものであるが、停滞しがちな精神科領域の薬物治療の発展に寄与し得る画期的な発表であると思われるので紹介したい。

今日までの精神科領域では、ドパミンや抗精神病薬等がドパミン受容体に作用する機序について、「鍵と鍵穴」の関係として説明されることが多い。このような説明は、酵素とその基質との反応において典型的になされるものではあるが、受容体とリガンド（受容体に作用する分子）との反応にも、一般的によく使われている。この説明によると、ドパミンや抗精神病薬等の分子が「鍵」となり、受容体という「鍵穴」にぴったりと差し

込まれることにより、抗精神病作用や副作用等が引き起こされるということになる。ところが、化学者から見れば、抗精神病薬に関する限り、この理論は不合理であるという。化学的な理論の展開については原著を読んでいただくのが良いが、その総説での考察にもあり、また本論でも言及したことであるが、すべての抗精神病薬、とりわけ近年に開発された非定型抗精神病薬は、ドパミンD₂受容体以外にも多くの受容体に親和性を持っている。加えて、個々の抗精神病薬の構造を比較するとその多様性が甚だしい。これらのことから、抗精神病薬の作用機序に純粋な「鍵と鍵穴」理論を採用するのはかなり無理があるとされている。

ドパミンを始めとする多様な抗精神病薬等の分子群と、ドパミンD₂受容体との相互作用を無理なく説明するためには、次のようなシンプルな機序を考えるべきだという。すなわち、分子と受容体の相互作用の中心となる作動点は、ドパミン等の構造の中に普遍的に存在するアミン部位の塩基性のN原子であり、これが、受容体の構造の中でペプチド結合の形成に関与していないカルボキシル基との間で酸塩基反応するという。つまり、このN原子がプロトン化して、電離したカルボキシル基とイオン結合が生じることになる（Fig. 1）。ただし、抗精神病薬の分子中に見られるフェノチアジン phenothiazine, アミド amide, インドール indole 等の骨格部分のN原子は酸との反応性は低いので、主にそれら以外のN原子ということに

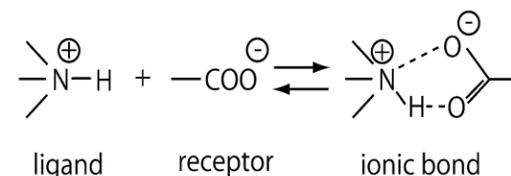


Fig. 1. Amines in ligand molecules such as dopamine and antipsychotics react with carboxyl groups of receptor protein, forming ionic bond. See Ref. 5 for more precise explanation.

なる。

生体内に存在するドパミンが第1級アミンであるのに対して、抗精神病薬は通常第3級アミンを有していることから、抗精神病薬は、ドパミンより強く受容体と反応する傾向があり、こうしてドパミンが受容体に接近することを容易に阻害でき、遮断薬としての機能が可能になる。抗精神病薬と受容体とが酸塩基反応の強弱によって相互作用すればよいだけとなると、鍵と鍵穴との関係のように条件が厳密でなく、同じ抗精神病薬がドパミンD₂受容体以外のさまざまな受容体に対しても、同様に遮断作用を発揮する可能性が出てくる。分子の大きさ等の条件もあるので、実際にはもう少し複雑とされるが、この説明は、実際の臨床場面で経験される、かなりファジーな抗精神病薬の現実と、よくマッチしているという印象を持つ。

2) ドパミン作動薬の分子構造上の共通点

諸岡ら⁵⁾によると、ドパミンD₂受容体遮断のみを期待するならば、上記の酸塩基反応で説明可能であるが、他方、ドパミンD₂受容体作動薬の場合は、受容体を通してシグナルを細胞内に発生させなければならず、そのための分子構造上の別の特性が、作動薬上になければならない。1つめの特性としてのアミン部位はここでも必要であるが、作動薬の場合は遮断薬のように第3級アミンである必要はないという。2つめの分子構造上の特性を追究する際に、まず、メタンフェタミン等、今日まで覚醒剤や幻覚剤として知られている諸物質の構造が比較検討された。覚醒剤・幻覚剤の作用機序に関する今日までの薬理学上の説によると、覚醒剤・幻覚剤はドパミン神経を興奮させて、ドパミンの過剰放出を引き起こすとされてきた。しかし、諸岡らは、そのような複雑な機序を考えなくとも、すべての覚醒剤・幻覚剤には、分子構造上の共通点があるという。それは、上記の酸塩基作用の中心となるN原子から数えて3~4番目の原子上にあるπ電子で、その多くは二重結合に関与して

いるが、そのπ電子が、受容体の分子構造内のπ電子とπ-πスタッキングを引き起こすことで細胞内にシグナルを伝達できると説明している（Fig. 2A）。

以上を要約すると、覚醒剤・幻覚剤はドパミン作動薬であるということになる。加えて、ドパミン作動薬としてパーキンソン病の治療薬にもなっている麦角系、非麦角系の薬物も、同様の分子構造上の特性を持っている。さらにはインフルエンザの治療薬であるオセルタミビルリン酸塩（タミフル[®]）やザナミビル水和物（リレンザ[®]）にも、ドパミン作動薬としての同様の構造上の特性があり、幻覚剤として作用して異常行動としての転落事故等を引き起こす可能性が説明され得ると推察している。

3) 抗精神病薬の分子構造上の特性

諸岡らによると、定型抗精神病薬はすべて酸塩基反応に強く関わり得る第3級アミンのN原子を有しているため、ドパミンD₂受容体遮断薬として作用して、抗精神病作用を発揮し、同時にパーキンソニズム等の副作用をも惹起する（Fig. 2B）。これに対して、非定型抗精神病薬は、分子中にドパミンD₂受容体遮断薬としての第3級アミンのN原子を有していることは定型抗精神病薬と変わらないが、加えて、塩基性の強さは遮断薬のものほどではなくとも、作動薬として作用し得る別のN原子と、そこから一定の距離にあるπ電子（多くは二重結合に関与）が存在する（Fig. 2C）。つまり、非定型抗精神病薬は、遮断薬としての分子構造特性と、作動薬としての分子構造特性の双方を同時に持っているということになる。ここで、遮断薬としての特性に関与するN原子の方が、作動薬としてのN原子より、塩基性が強くっており、遮断薬としての特性の方が、作動薬としての特性より、強く発現することが予想される。これにより過剰なドパミン神経伝達を遮断しつつ、並行して過度な遮断を緩和して、副作用を軽減せし

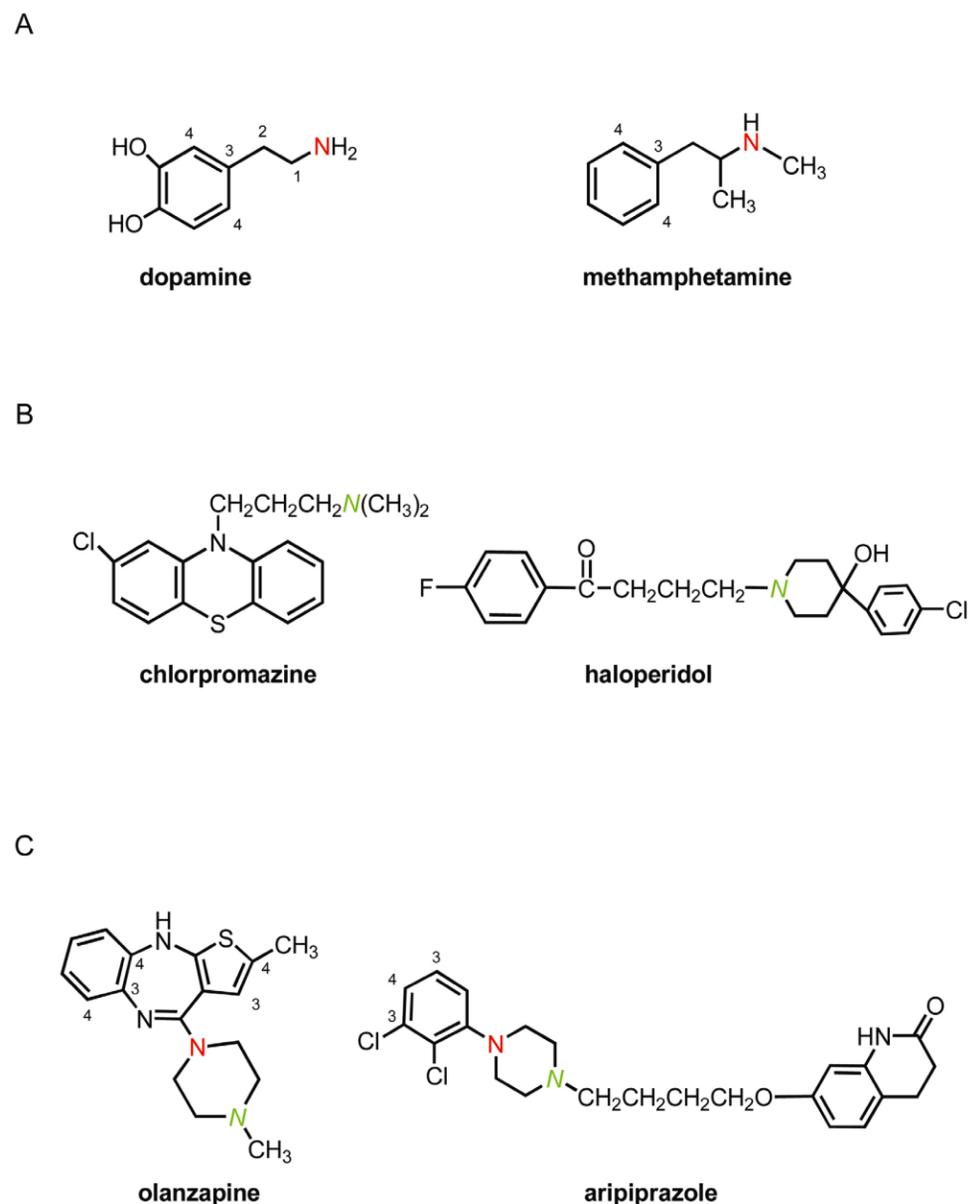


Fig. 2. Methamphetamine as well as dopamine have the atoms possessing pi-electrons and forming double bonds, which are located at the site of the third and fourth atoms from “N” that can react with carboxyl groups of receptor protein to form the ionic bond (A). Each of typical antipsychotics such as chlorpromazine and haloperidol has “N” that can form ionic bond with carboxyl groups of receptor protein, but does not have “N” associated with pi-electrons at certain distance; with such features, the molecule acts as an antagonist at the dopaminergic receptor (B). On the other hand, each of atypical antipsychotics such as olanzapine and aripiprazole has “N” for forming ionic bond to become an antagonist of dopamine like typical antipsychotics, and further it has also “N” with pi-electrons at certain distance similar to dopamine and methamphetamine (C). The nitrogen that can give the molecule the role as an antagonist by forming ionic bond with carboxyl groups of receptor protein is indicated by italic “N”. See Ref. 5 for more precise explanation.

めることができているとしている。

以上を簡潔に述べれば、非定型抗精神病薬は、ドパミン受容体の部分アゴニストということになる。臨床現場では、非定型抗精神病薬の中で、アリピプラゾールが部分アゴニストとされているが、化学的に見れば、すべての非定型抗精神病薬は分子構造上、部分アゴニストということになる。数々の抗精神病薬を処方した筆者の経験でも、作用と副作用の点で、アリピプラゾールと他の非定型抗精神病薬との間で、質的な差異があるとは感じられず、納得しやすい説明である。

抗精神病薬がドパミン神経伝達を過剰に遮断することによって引き起こす種々の副作用が、非定型抗精神病薬では定型抗精神病薬に比して出現しにくい点について、精神科領域では、セロトニンニューロンのドパミンニューロンに対するブレーキの役割を仮定して、非定型抗精神病薬がセロトニンニューロンのブレーキを遮断する作用を併せ持っていることで、過剰なドパミン遮断を防いでいると説明している。一方、諸岡らは、この同じ現象を、非定型抗精神病薬の構造上の特性によって説明している。どちらも、実際にあり得るとは予想されるものの、諸岡らの説明の方が、明快かつ合理的で理解しやすく、より実際との関連が強いのではないかとと思われる。

5. 統合失調症の薬物治療を適正化する試み

ドイツのNaber^{6,7)}が1995年以降に発展させてきた研究に、抗精神病薬による治療を受けている統合失調症患者の主観を数値化する試みがある。現在、その研究成果は、SWN すなわち Subjective Well-being under Neuroleptic Drug Treatment という評価表、あるいはその短縮版 SWNS すなわち Subjective Well-being under Neuroleptic Drug Treatment, short form と、それらを用いた数々の臨床研究という形に結実しつつある。筆者らは^{8,9)}その評価表を日本語に翻訳し、抗精神病薬治療下

主観的ウェルビーイング評価尺度短縮版の日本語版 Subjective Well-being under Neuroleptic Drug Treatment Short Form, Japanese version (SWNS-J) を作成し、その尺度としての信頼性と妥当性を示した。

この評価表というのは、簡単な質問からなるアンケート調査紙である。質問は、「楽に考えられる」、「私は想像力やアイデアが豊かだ」等の精神機能と関連する項目が4項目、「自分と他者とをきっぱり区別することは容易である」、「私の気持ちや行動はその時々状況にふさわしい」等のセルフコントロールに関する4項目、「何もかもすべてうまくいくという自信がある」、「将来に何の希望もない」等の感情調節に関する4項目、「自分の身体のことにはよくわかっている」、「私は弱々しく疲れ果てている」等の身体機能の4項目、「周囲の人々と楽に付き合える」、「人と知り合いになることに気後れする」等の社会的統合に関する4項目の合計20項目からなっている。これらの質問に対して、「まったく違う」から「とてもそう感じる」までの6段階で回答を求め、その結果を数値化して主観的なウェルビーイングの度合いとするものである。

抗精神病薬を用いた薬物治療を受けている患者の現在の主観を数値化して、それと治療経過との関係を統計的に検討した結果が発表されており、^{7,10)}要点をまとめると、初期の薬物治療下で良好な主観を抱いている患者、すなわち上記のSWNあるいはSWNSの値が高い患者の方が、そうでない患者より、アドヒアランスが良好、すなわち薬物治療に前向きであり、さらにその後の経過も良好で、症状も良くなる傾向が高いといった結果となっている。

このような研究成果の意義としては、2つのものが考えられる。まず1つ目は、薬物治療がうまくいっているかどうかを判断するのは、今日までは医療者の役割で、患者がどのように思っているかとほとんど考慮されなかった。ところが、統合

失調症の治療に関しては、自分の受けている薬物治療に対して、患者自身が主観的にどう感じているかを、薬物治療の評価に取り入れた方が、その後の治療に役立つということが示唆されたことである。

2つ目としては、新しい検査方法としての重要性である。一般身体疾患の重症度や経過等の評価の場合は、血液検査や画像診断等のさまざまな検査結果が利用される。これに対して、精神科疾患では、そのような検査はほとんど役に立たない。そのため、患者の言動や経過に関する情報や、医療者の観察や、身体診察等による評価に依存せざるを得ない。その結果として、幻覚妄想状態、陰性症状、錐体外路性副作用等々の判断がなされる。しかしながら、脳の微妙な諸機能は、このような外部からの情報、観察、診察等だけで、十分にとらえきれののだろうか。

臨床心理学の領域でしばしば使用されるロールシャッハ・テストは、インクのシミでできたような10枚の図版を患者に見せて、どのようなものに見えるかを問うていくものである。このロールシャッハ・テストは心理検査と一般にはとらえられているが、脳の機能をも反映し、認知障害や一般身体疾患等に基づく脳障害などを示唆する所見が得られることがある。つまりは、上記のSWN等と同じく、これも患者の主観を数値化するシステムであるが、脳機能の評価方法の1つとしての側面がある。ところが、医療者が患者にロールシャッハ・テストを実際に施行するためには、事前にかかなりの訓練が必要になる。そこで、統合失調症等精神科疾患の病状の把握や薬物治療の効果や副作用等の評価のために、患者の脳機能の微妙な側面を数値化できる、より簡便な検査法の開発が必要ではなかろうか。その際に、患者の主観を客観的な数値にするという発想が、新たな発展をもたらす可能性がある。

6. おわりに

統合失調症をどのようにとらえるかについては、さまざまな考え方があり、医療者や研究者の間で、十分なコンセンサスが得られているとは考えにくい。ここでは、筆者の私見に基づいて、統合失調症という疾病の概略を描写してみた。その際に、ドパミンD₂受容体遮断薬を抗精神病薬として用いている現在の薬物治療の限界と、本疾病にはドパミン神経伝達とは別の本質的な病態生理が存在している可能性に言及した。また、現在のさまざまな抗精神病薬の作用機序について、精神医学領域での通説と共に、新しい化学的視点を紹介し、後者の合理性を強調した。最後に、脳機能のより微妙な側面を評価するために、患者の主観的な「感じ」を数値化することの意義に言及した。統合失調症を始めとする精神科疾患の治療を飛躍的に発展させていきたいものである。

REFERENCES

- 1) Sadock B.J., Sadock V.A., In *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*, 9th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003.
- 2) Baldessarini R.J., Tarazi F.I., In *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed., eds. by Brunton L., Lazo J., Parker K., McGraw-Hill, New York, 2006, pp. 563-612.
- 3) Koyama T., Takahashi Y., In *Tougoushicchoushou: Chiryougaidorain*, 2nd ed., eds. by Satou M., Niwa S., Inoue S., Igakushoin, Tokyo, 2009, pp. 121-145.
- 4) Stahl S.M., In *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications* 3rd ed., Cambridge University Press, Cambridge, 2008.
- 5) Moro-oka Y., Hirai K., Shimizu T., *Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.*, **12**, 2353-2371 (2009).
- 6) Naber D., *Int.Clin. Psychopharmacol.*, **10 Suppl. 3**, 133-138 (1995).

- 7) Karow A., Czekella J., Dittmann R.W., Schacht A., Wagner T., Lambert M., Schimmelmann B.G., Naber D., *J. Clin. Psychiatry*, **68**, 75-80 (2007).
- 8) Watanabe M., Matsumura, H., *Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.*, **6**, 905-912 (2003).
- 9) Shimodaira-Watanabe M., Matsumura H., In *Subjective Well-being under Neuroleptic drug treatment Short form, Japanese version (SWNS-J)*, Seiwa Shoten, Tokyo, 2010.
- 10) de Haan L., van Nimwegen L., van Amelsvoort T., Dingemans, P., Linszen D., *Pharmacopsychiatry*, **41**, 125-128 (2008).