

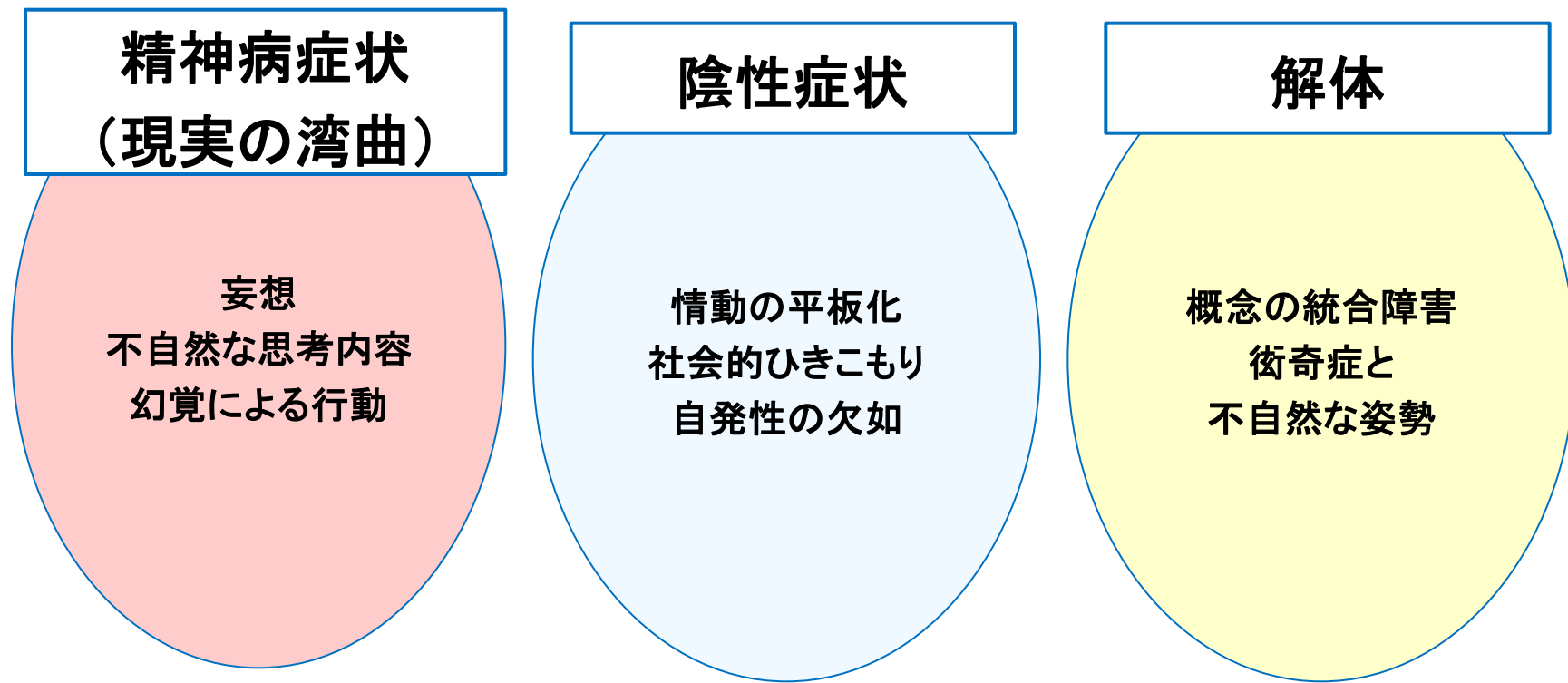
平成26年3月15日
専門医制度障害教育研修会
ステーションコンファレンス東京

ドパミン過感受性精神病の予防と治療

千葉大学大学院医学研究院
精神医学 伊豫雅臣

開示すべきCOI: ヤンセンファーマ株式会社及び大塚製薬、大日本住友製薬、日本イーライ・リリー社等より、当教室に研究奨学寄附金及び発表者に講演謝金があります。

近年の統合失調症治療の目標： 「寛解」Remission



定義：陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) の8項目

どれも軽度(3点)以下
これが6ヶ月持続

} → remission

Recovery(回復)に求められるもの

- Remission(症候学的寛解)を達成している
- 就労している
- 自立した生活をしている
- 他者との活発な交流がある
- 良好なQOL
- 主観的なウェルビーイング

症例①

- 38歳 男性 統合失調症
- 20歳の専門学校在籍時に幻覚妄想状態にて発症。ハロペリドール（HDL）6mgで2か月程度で幻覚妄想は消失した。なお、錐体外路症状のために抗コリン薬も併用していた。退院後、専門学校は中退となったが、半年ほどしてからアルバイトを開始した。

症候学的に寛解し、社会機能も回復した

初期治療は成功したでしょうか？

症例 続き

- 38歳 男性 統合失調症
- 20歳の専門学校在籍時に幻覚妄想状態にて発症。ハロペリドール（HDL）6mgで2か月程度で幻覚妄想は消失した。なお、錐体外路症状のために抗コリン薬も併用していた。退院後、専門学校は中退となったが、半年ほどしてからアルバイトを開始した。
- 22歳時に服薬中断により幻覚妄想再燃し、HDLが9mgに増量された。それ以降も再発を繰り返し、再発の度に抗精神病薬は増量された。
- しかし、36歳頃からHDL 18mg、リスペリドン12mg、クエチアピン200mgを処方するも幻覚妄想の改善は乏しくなってきた。
- 38歳時に幻覚妄想、興奮著明なため入院して保護室に隔離した。家族によれば服薬はしていたとのことであった。さらにオランザピン20mgを追加したところ、1週間程度で幻覚妄想は残遺するも興奮はみられなくなったため、ホールで1時間の開放観察することとした。ホールにいる時には興奮みられなかった。
- しかし、その夜から幻覚妄想増悪し、連合弛緩は顕著で刺激性も亢進し、開放観察が困難となった。

統合失調症

治療抵抗性

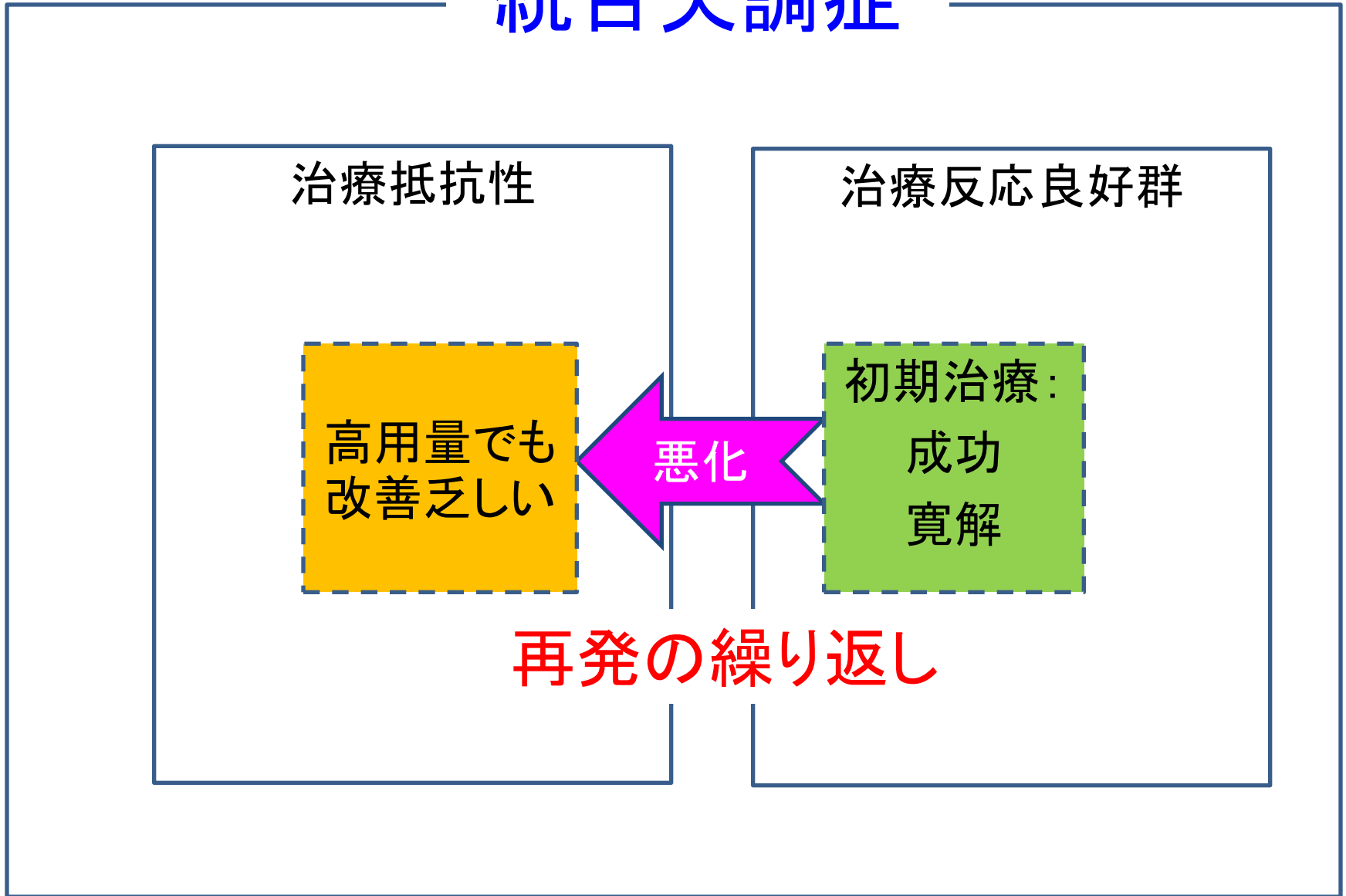
治療反応良好群

高用量でも
改善乏しい

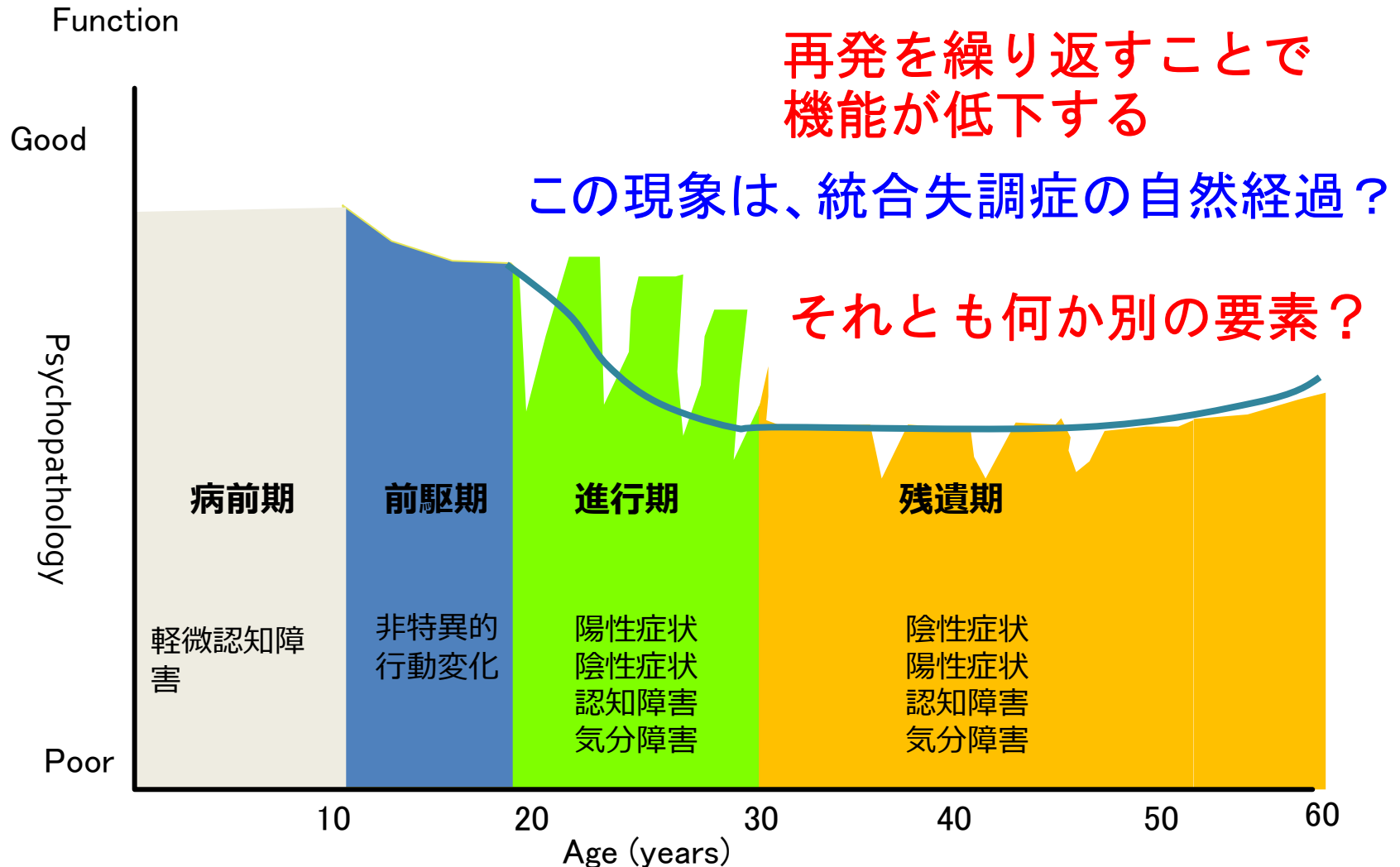
悪化

初期治療:
成功
寛解

再発の繰り返し



統合失調症の経過



ドパミン過感受性精神病

Dopamine Supersensitivity Psychosis : DSP

統合失調症患者の22～43%、治療抵抗性統合失調症の約半数

(Schooler and Kane, 1982、Chouinard, 1988)

- 初期には抗精神病薬で改善するが、再発に伴い抗精神病薬の用量が増えていき、精神症状改善までの期間も長くなる。
- 抗精神病薬の僅かな減量や服薬中断、些細なストレスで再燃する。
- 再燃時には、より重症の精神病症状を呈する。
- 我が国では向精神薬の多剤大量投与が知られており、DSP患者が多い可能性がある。
- 治療初期の錐体外路症状の存在や遅発性ジスキネジアの既往・存在が重要な予測因子である。
- ドパミンD2受容体数の増加が関係していると考えられている。



Is schizophrenia a dopamine supersensitivity psychotic reaction? ☆



Mary V. Seeman^a, Philip Seeman^{b,*}

^a Departments of Psychiatry, University of Toronto, 260 Heath St. West, Suite 605, Toronto, Ontario M5P 3L6, Canada

^b Departments of Pharmacology, University of Toronto, 260 Heath St. West, Suite 605, Toronto, Ontario M5P 3L6, Canada

8. Idiopathic supersensitivity in schizophrenia, and antipsychotic-induced supersensitivity

.....

Because the dopamine supersensitive reaction in schizophrenia is somewhat similar to the dopamine supersensitivity that is induced by antipsychotic drugs, clarifications have been made by Chouinard and colleagues. For example, these authors earlier hypothesized that schizophrenia was an idiopathic dopamine deficiency disease associated with dopamine supersensitivity (Chouinard and Jones, 1978; Reith et al., 1994). They later suggested that some severe and persistent psychotic symptoms could emerge in association with antipsychotic-induced dopamine supersensitivity (Chouinard, 1990; see also Iyo et al., 2013; Kimura et al., 2013; Tadokoro et al., 2012).

治療抵抗性統合失調症患者におけるドパミンD2受容体過感受性精神病とDeficit症候群の疫学調査



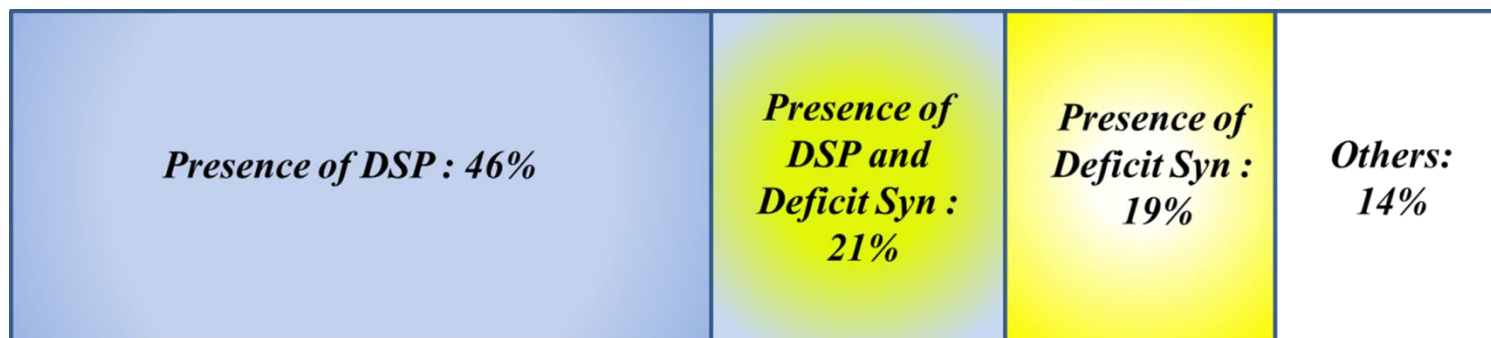
山中浩嗣¹⁾³⁾, 金原信久¹⁾²⁾, 鈴木智崇¹⁾⁴⁾, 高瀬正幸¹⁾, 木村大¹⁾, 伊豫雅臣¹⁾

1) 千葉大学大学院医学研究院 精神医学 2) 千葉大学社会精神保健教育研究センター

3) 千葉県精神科医療センター 精神科 4) 公徳会佐藤病院

- 3施設で治療中の治療抵抗性統合失調症患者 134人
 - 男性77例、女性57例、
 - 平均年齢 46.5歳
 - 平均治療期間 23.9年

図4: 治療抵抗性統合失調症患者におけるサブタイプの割合



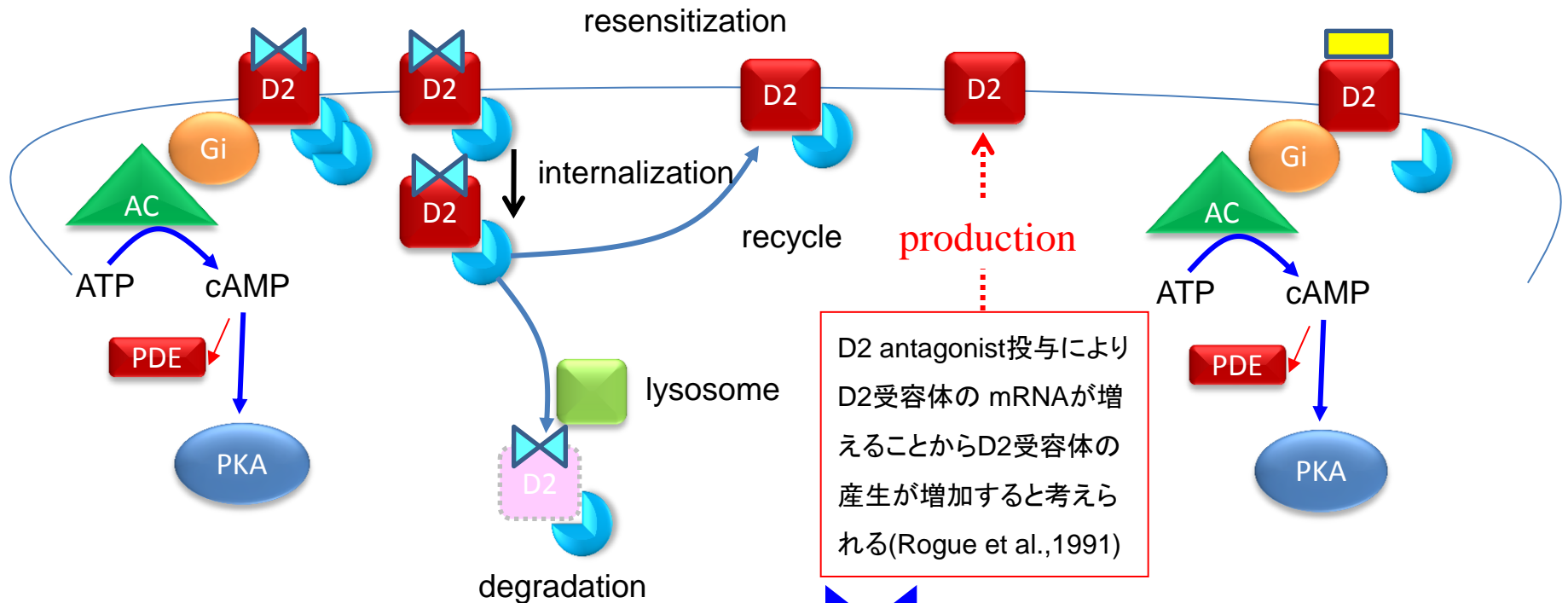
ドパミン過感受性精神病(DSP)の 予防法・治療法開発の重要性

- DSPでは再発準備性が亢進しており、地域医療では再発の危険性が高い。
- 治療抵抗性統合失調症の約半数はDSPと報告されており(Chouinard et al., 2008)、重度かつ慢性の入院統合失調症患者にはDSPが多く存在する
と考えられる
- 本邦における統合失調症患者の地域医療定着
及び退院促進にはDSPの予防法・治療法の確立
が極めて重要であり、

なぜ、ドパミンD2受容体が増えるのか？

錐体外路症状と遅発性ジスキネジア、D2受容体数の
増加の関係から

D2受容体のサイクル



Agonist-mediated internalization

(Cho, et al., 2010)

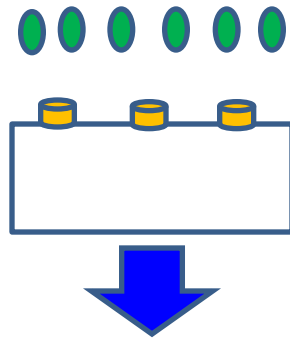
Antagonist immobilization

(Torvinen, et al., 2005)

錐体外路症状／不快感

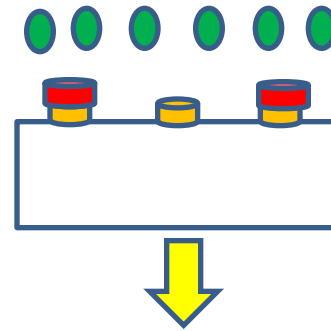
ドパミンD2受容体の代償的变化

標準的伝達状態

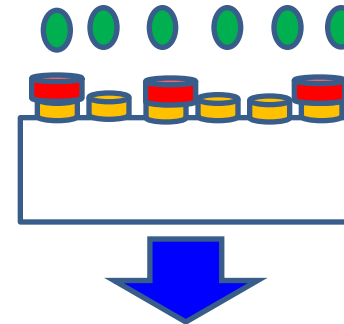


(受容体数不変)

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)

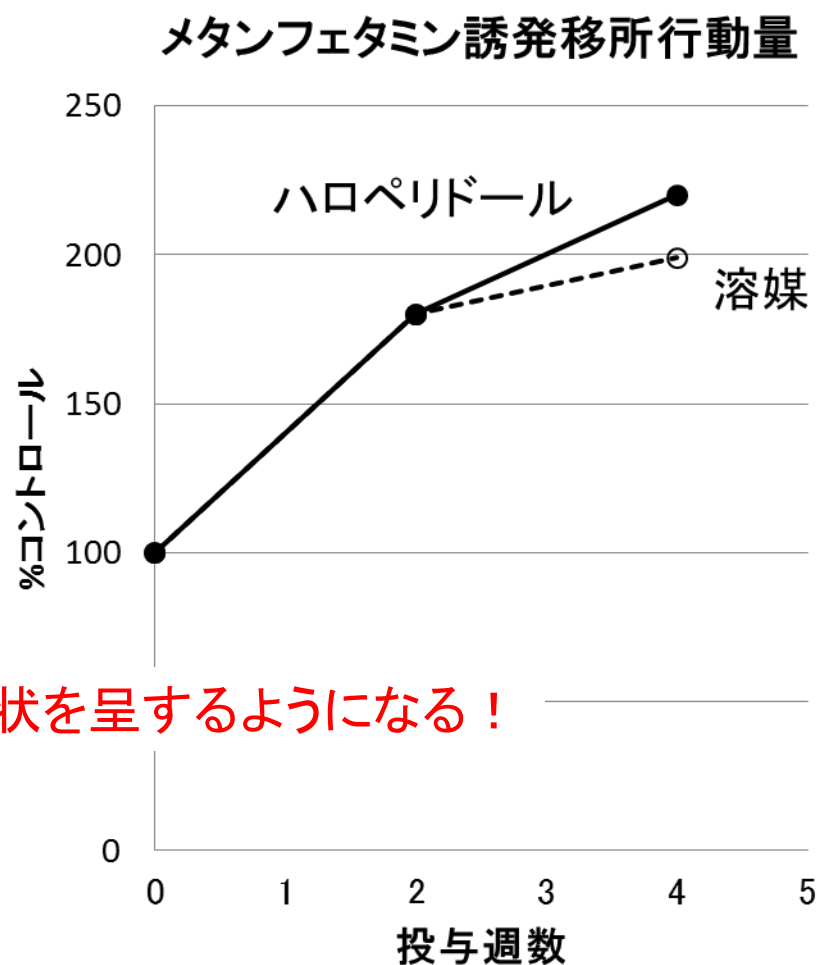
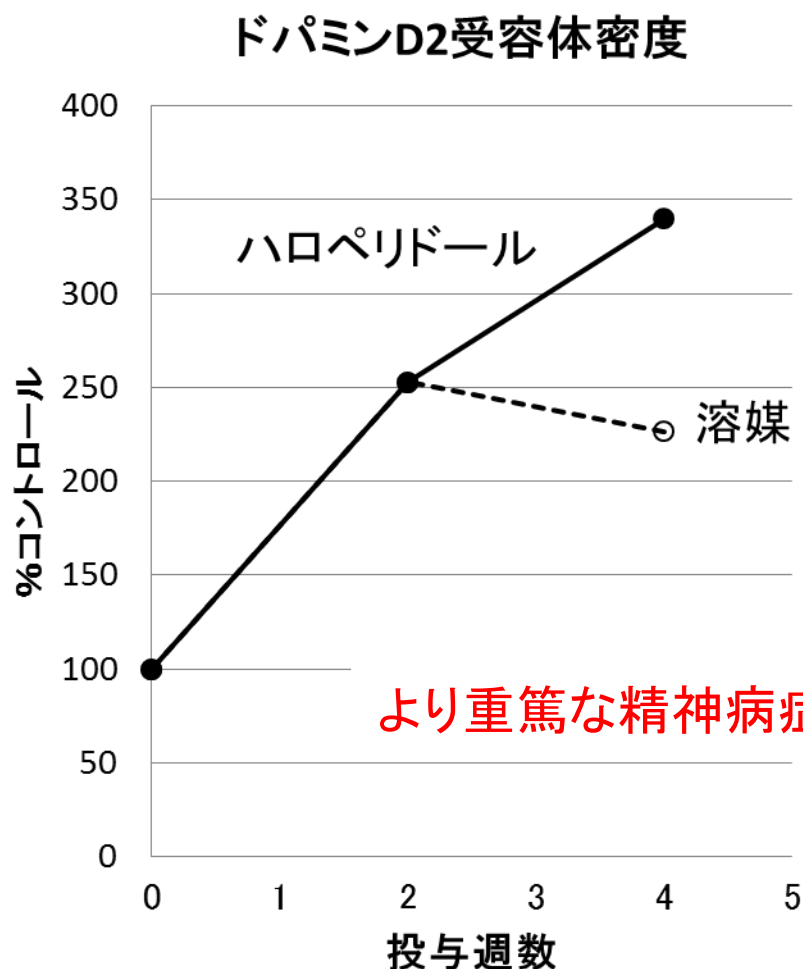


代償的にD2受容体数の増加が生じて、
ドパミン過感受性の状態となる！

- 神経学的には遅発性ジスキネジア
- 精神医学的にはDSP

ドパミン過感受性形成：予防と治療

ハロペリドール vs 溶媒



より重篤な精神病症状を呈するようになる！

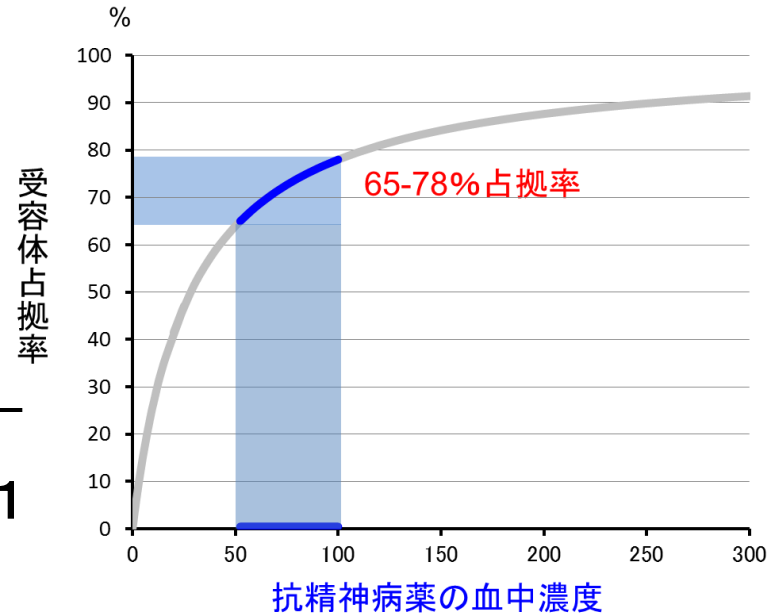
なぜ、ドパミンD2受容体が増えると、処方
量が増えるのか？

PETによる占拠率の測定と治療域

抗精神病薬の至適D2受容体占拠率(治療域)

Kapurら(2000)により統合失調症治療における抗精神病薬のドパミンD2受容体の至適占拠率は65-78%と報告された。

$$\text{占拠率} = \frac{1}{\frac{\text{解離定数 (Kd)}{\text{薬物濃度 (F)}} + 1}$$



しかし、ドパミン過感受性精神病においてもこの至適占拠率(治療域)があてはまるのか？

ドパミンの効果はドパミンと受容体が結合した複合体の数で決まる！

ドパミンの効果

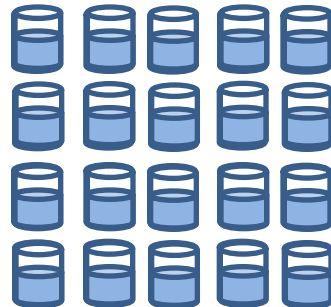
ドパミンの効果 = ドパミンと受容体の複合体数

$$= \frac{\frac{\text{結合可能受容体数}}{\text{解離常数 (Kd)}}}{\text{ドパミン濃度 (F)}} + 1$$

雨(ドパミン)とコップ(受容体)

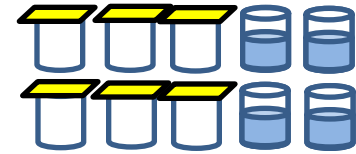


少ない

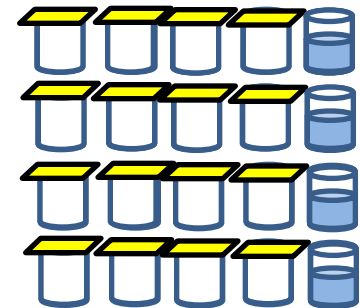
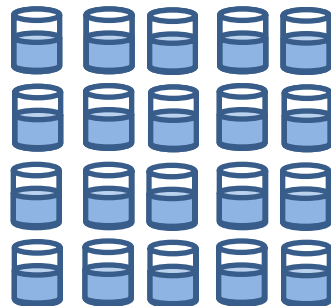


多い

雨(ドパミン)とコップ(受容体)と蓋(抗精神病薬)



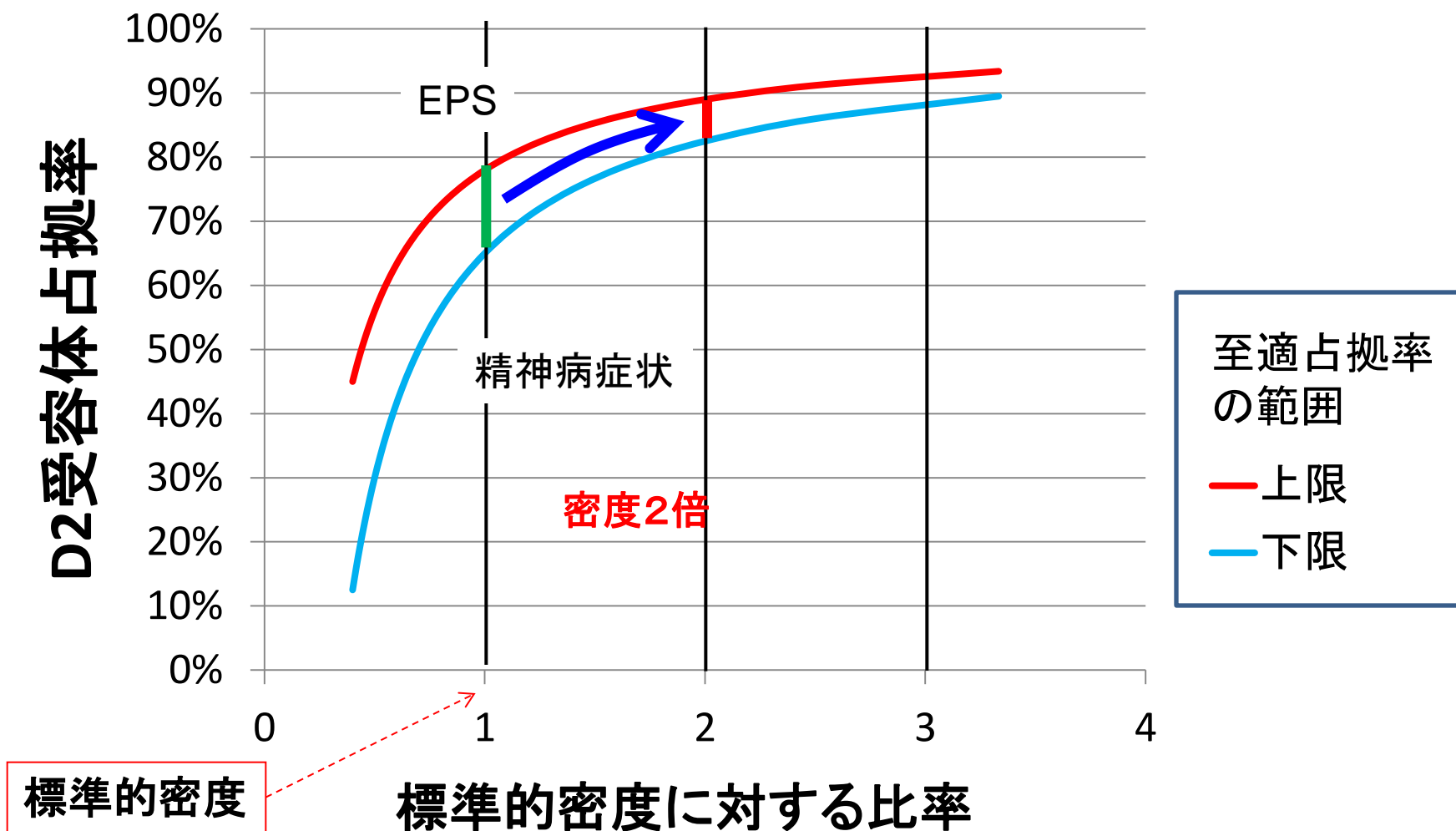
6個蓋する



4個残す

16個蓋する

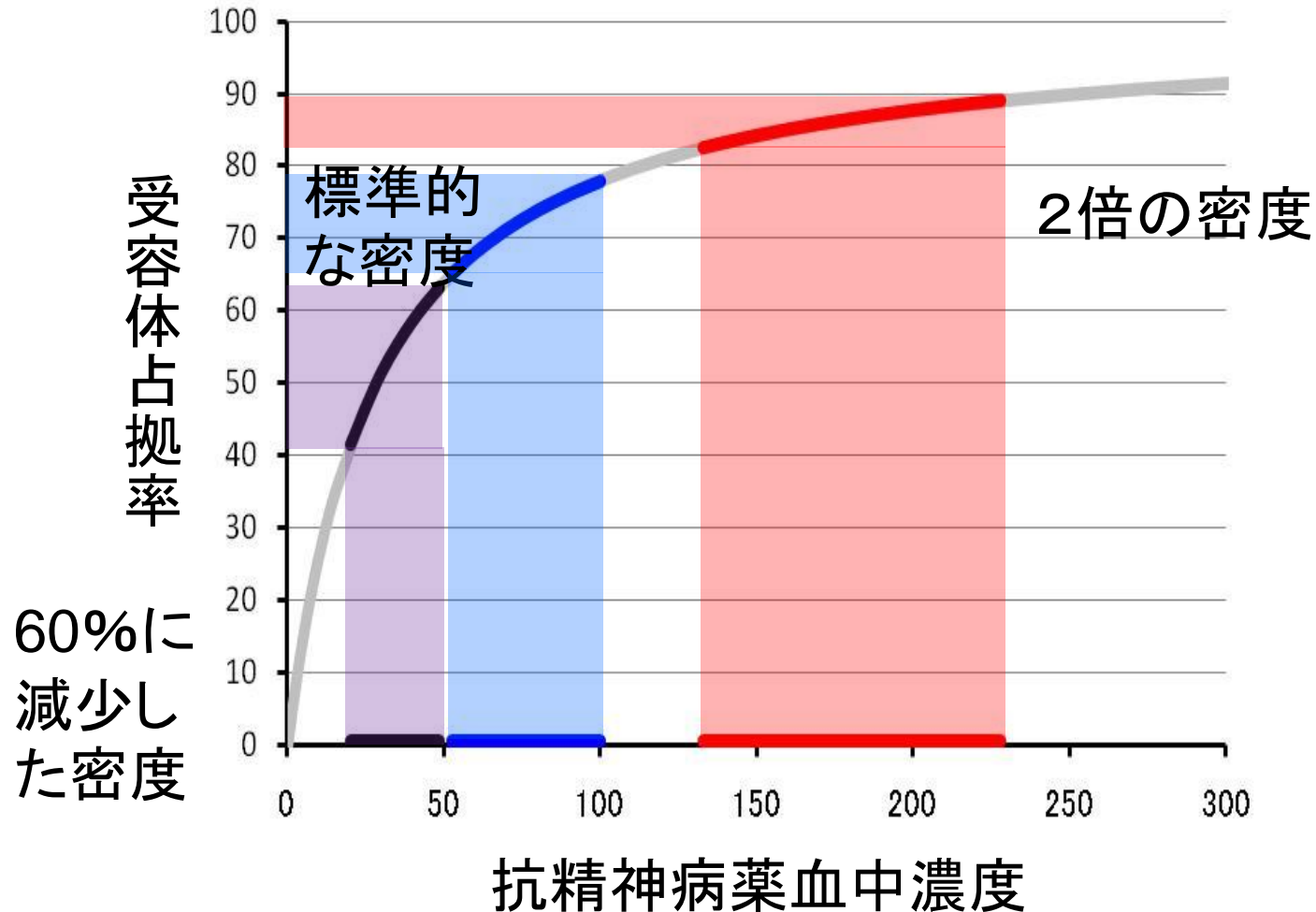
至適D2受容体占拠率はD2受容体密度に依存する



$$\text{至適占拠率} = 1 - (1 - \alpha) \times \text{標準密度} / \text{対象者の密度}$$

ただし、標準密度における至適占拠率 α (=65-78%)

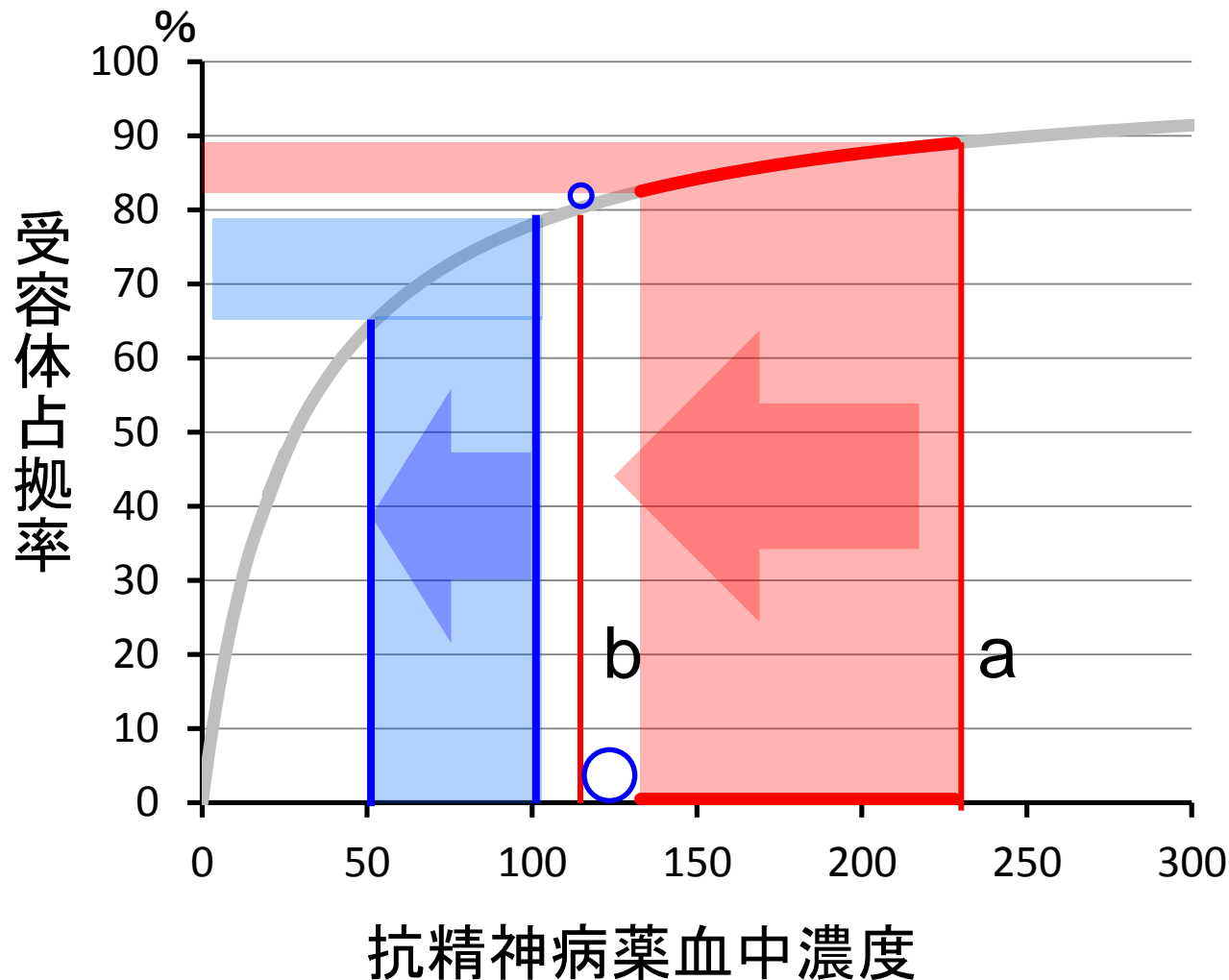
D2受容体密度の変化と 抗精神病薬による D2受容体占拠率の治療域



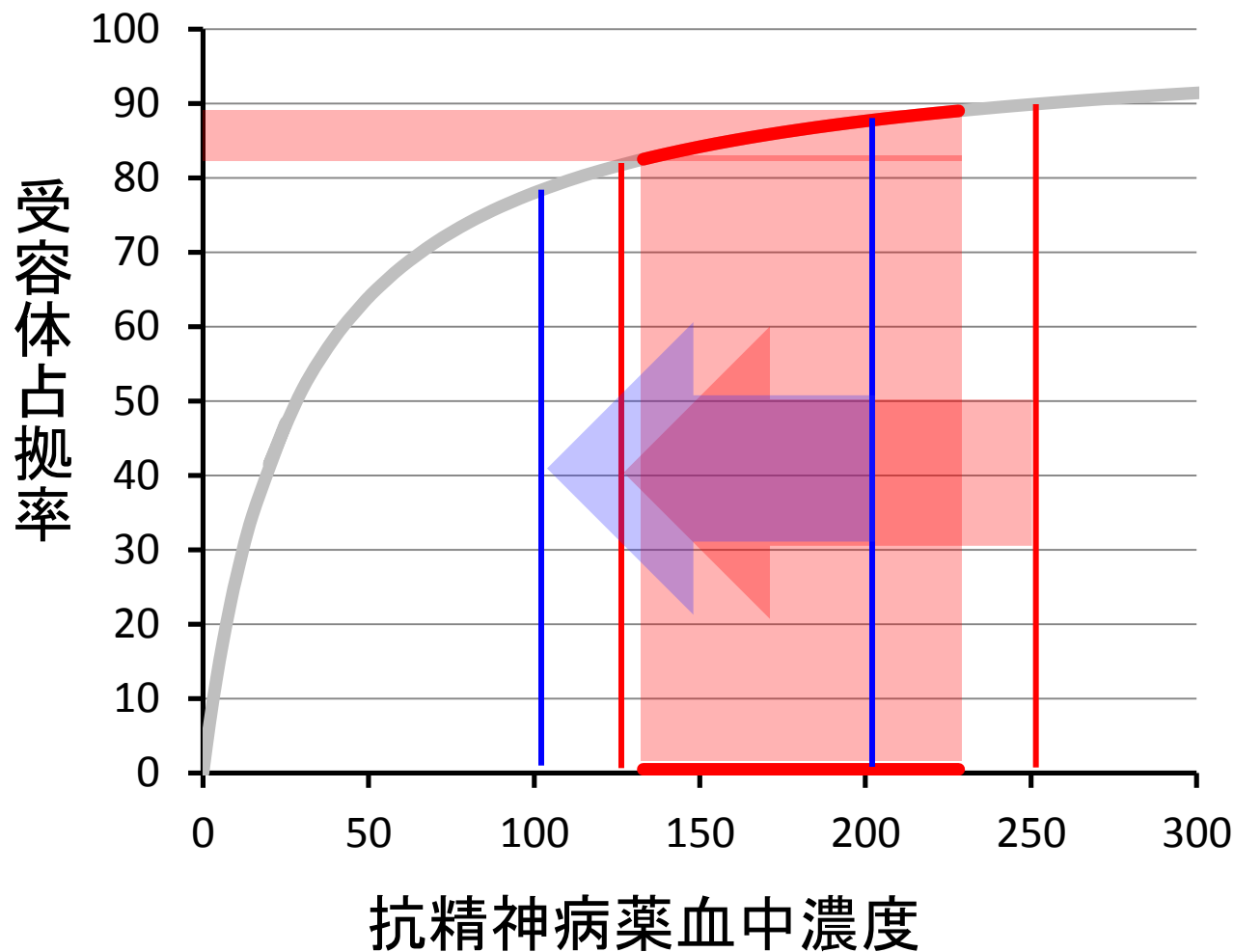
過感受性が形成されると、高用量の抗精神病薬が必要となる

なぜ、高用量の抗精神病薬が必要な人は
再発しやすいのか？

同じ薬剤であれば、用量が違っても血中消失半減期は同じ
D2受容体数が標準的な場合と2倍に増加している場合



抗精神病薬のわずかな減量により再燃する！



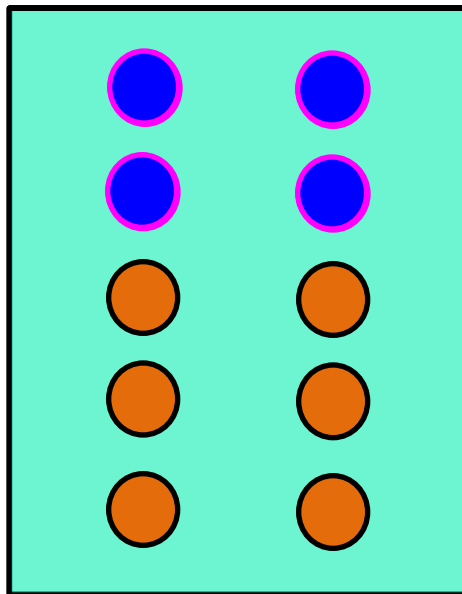
受容体密度と大量のドパミン放出の関係

仮定: ドパミンと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

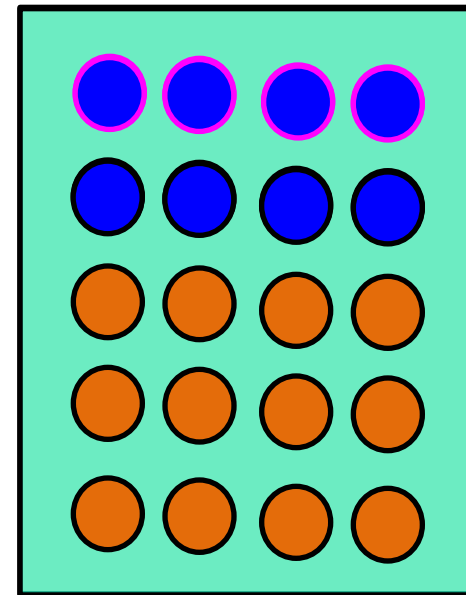
2倍に増加したD2密度

大量のドパミン放出



ドパミン濃度が
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。



ドパミンが40%(4つ)占拠
したが精神病は発現しない。

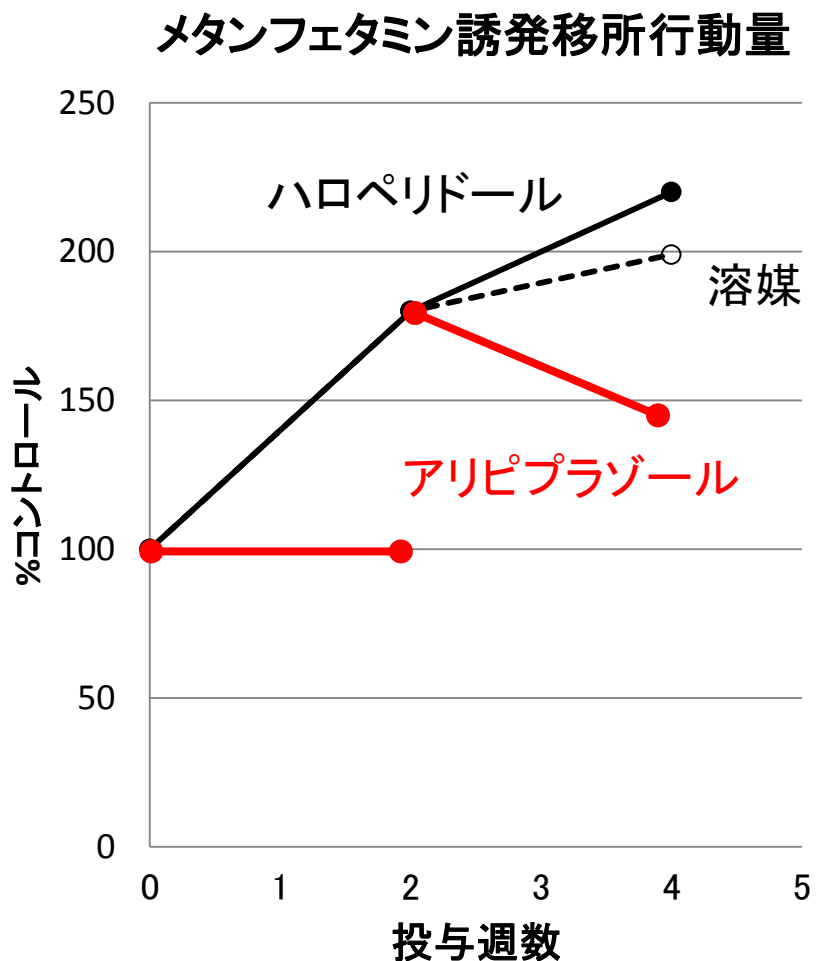
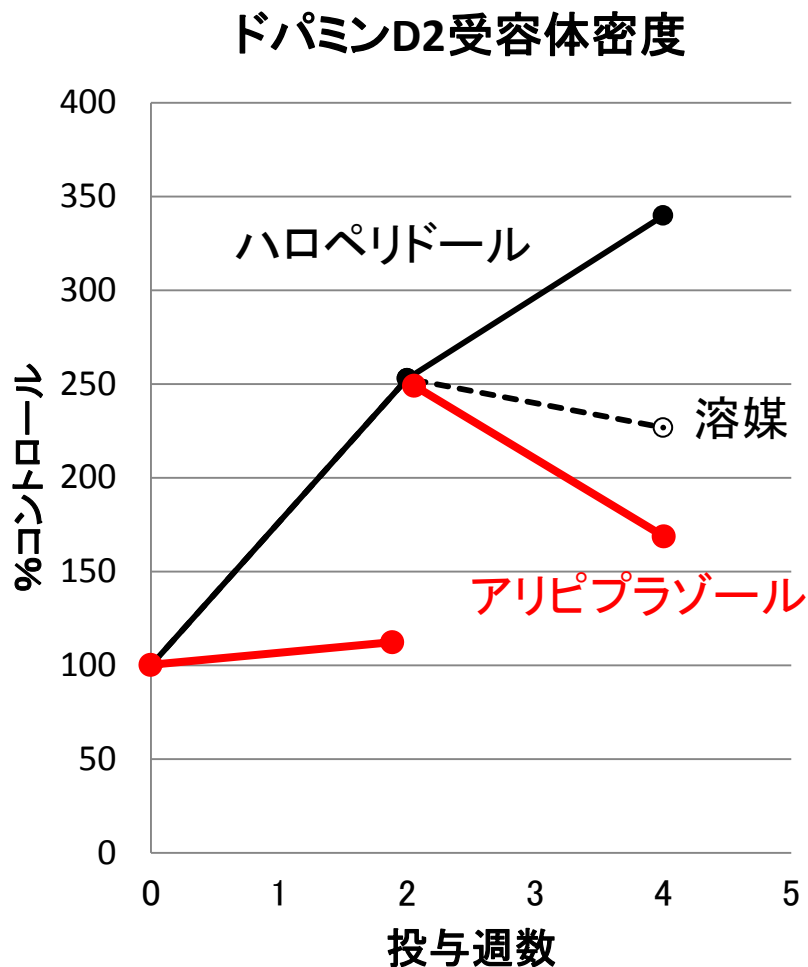
ドパミンが40%(8つ)占拠
してしまい、精神病が発現する。

ドパミン過感受性精神病のメカニズムまとめ

- ドパミンD2受容体を介したドパミン神経伝達を、抗精神病薬によって**過剰に遮断**すると、ドパミンD2受容体数が増加して、**ドパミン過感受性精神病**が形成される
- ド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、単位時間当たりに**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パミンが放出されても、ドパミンD2受容体数の多いドパミン過感受性状態では、**ド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

3. ドパミン過感受性精神病の予防

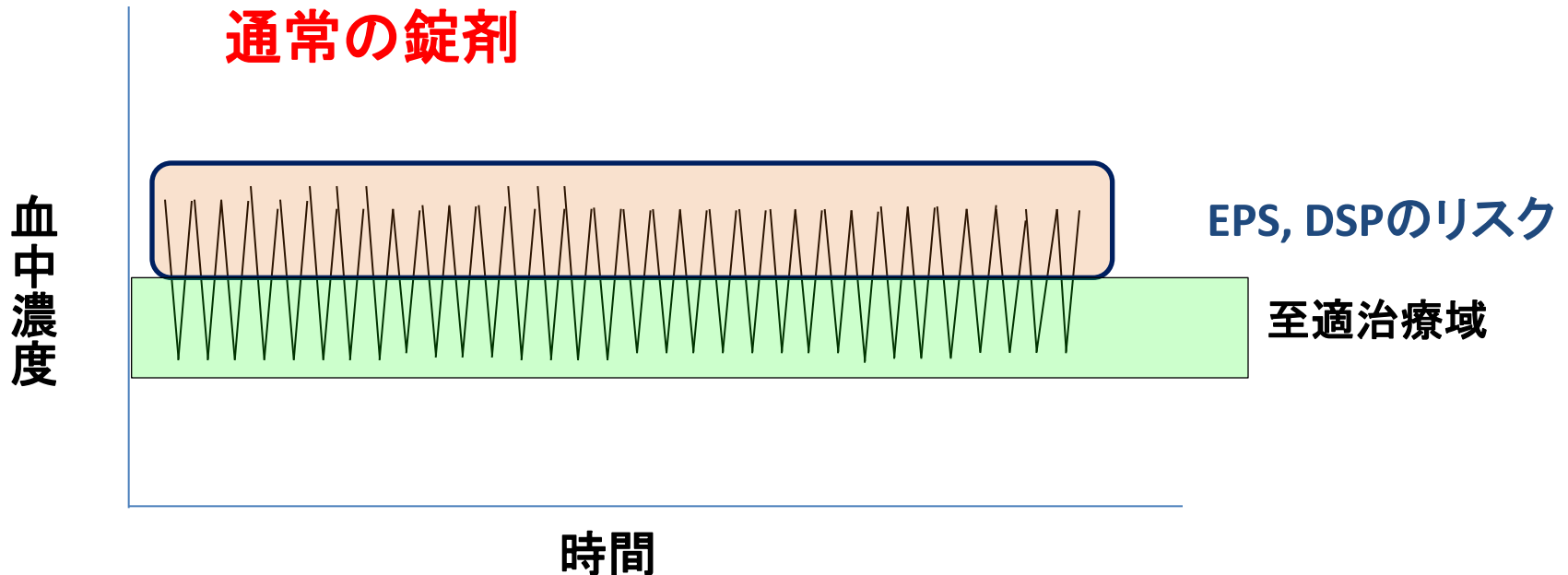
ドパミン部分アゴニストと D2受容体数の変化とドパミン過感受性



遅発性ジスキネジア出現率

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

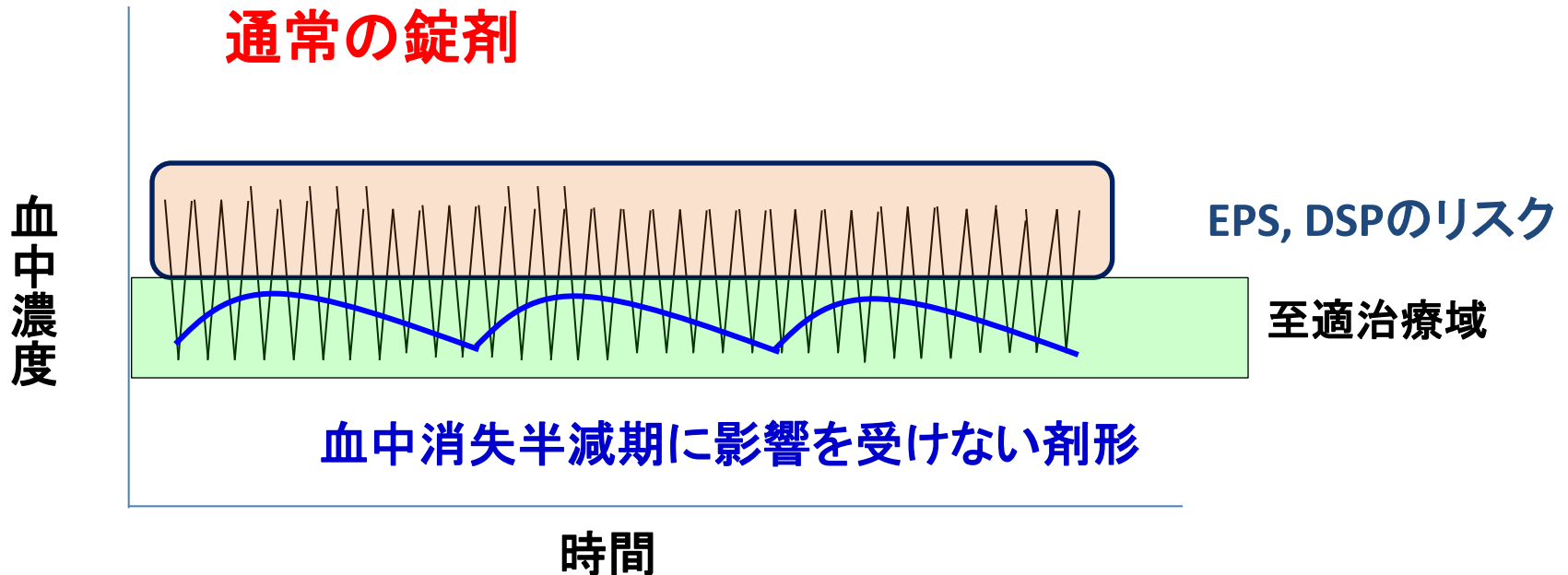
血漿中濃度の変化と至適治療域



通常 of 錠剤では、精神病症状をコントロールするには、血中濃度のトラフ値（底値）が至適治療域に入っていることが条件となる。

しかし、もしその濃度変化が大きすぎると、ピーク時にはEPSを引き起こし、長期的には至適血中濃度を上昇させることになるだろう。

血漿中濃度の変化と至適治療域



・予防戦略

血中濃度が至適血中濃度内で安定するような抗精神病薬を使用することが、DSP予防には重要と考えられる。

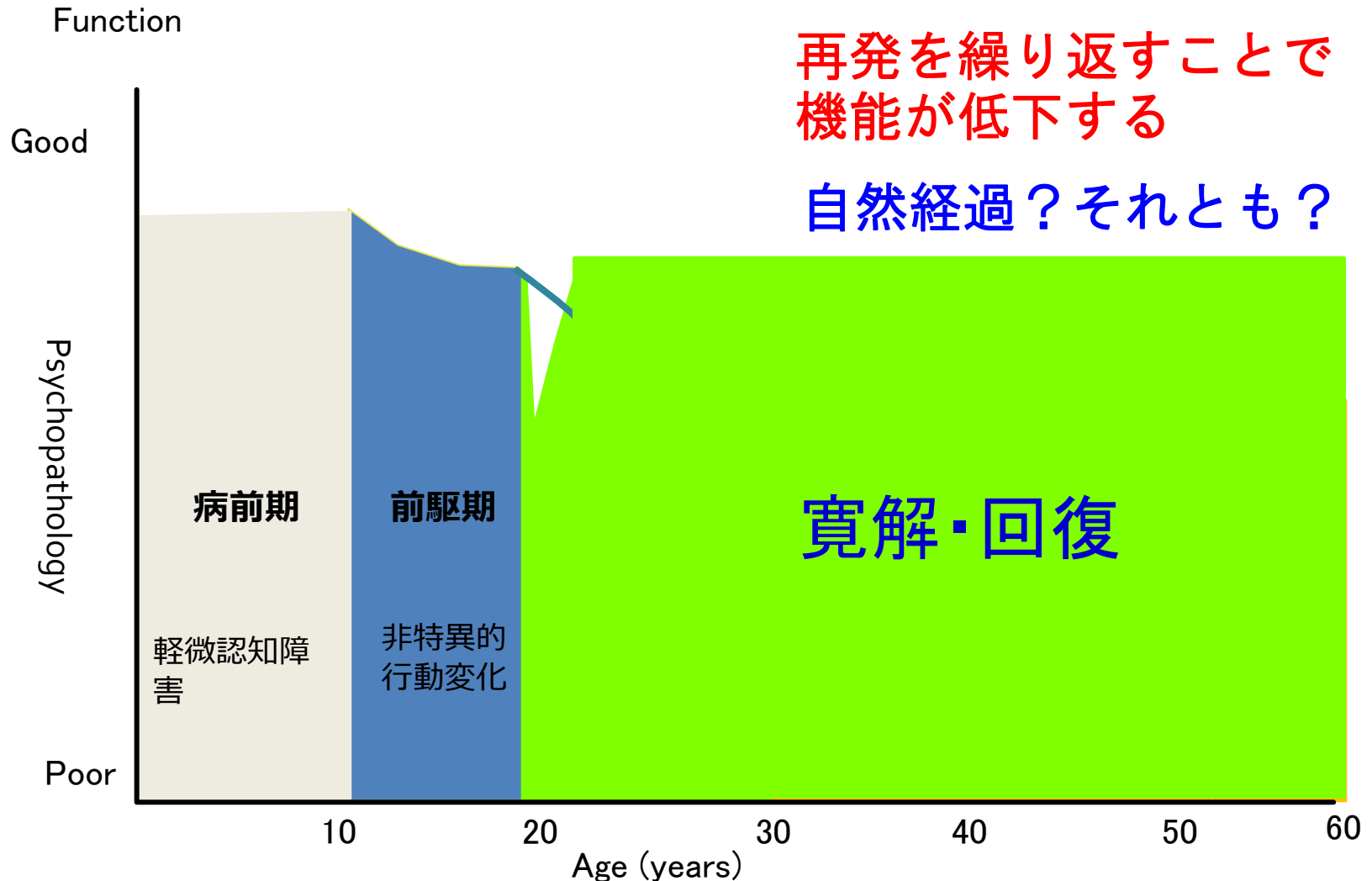
症例②

- 30歳 男性 統合失調症
- 専門学校卒業後にアルバイトなどを転々としていた。
- X年4月に飲食店に就職していたが、同年6月、バス停付近で裸で歩いているところを逮捕され、数日留置された。「職場の人間に命令された」と言っていたという。
- X年7月上旬に近くのコンビニでたばこを万引きし、店員に止められたところ殴りつけ、逃走し、警察に逮捕され、10日ほど留置された。親が警察官に勧められ1週間後、当科初診となった。
- 診察時、応答乏しく、時々小声で独語していた。受診前日は不眠で家を飛び出そうとしたため家族で見張っていたが、家族への暴力はなかった。

症例② 続き

- 即日入院は病棟事情でできなかったため、診察時にアリピプラゾール12mgを内服させ、翌朝には18mg内服させるように指示し、また興奮や徘徊時のためにブロチゾラムとアリピプラゾール6mgを頓服薬として処方して帰宅させた。
- 家族が眠前に6mg追加させたため計18mgで当夜は特に問題なく就眠した。
- 翌朝受診時には幻聴や被害妄想について曖昧ではあるが存在する発言が見られた。そのまま、医療保護入院とした。
- アリピプラゾール18mgにて閉鎖病棟一般室としたが入院1週間後には幻聴がほぼ消失したが、軽度の錐体外路症状を認めたため、15mgに減量した。なお、睡眠薬は入院後2日は使用したのみであった。
- 入院2週間目には院内レクにも積極的に参加するようになりアリピプラゾール12mgで約2か月にて退院となった。

統合失調症の経過

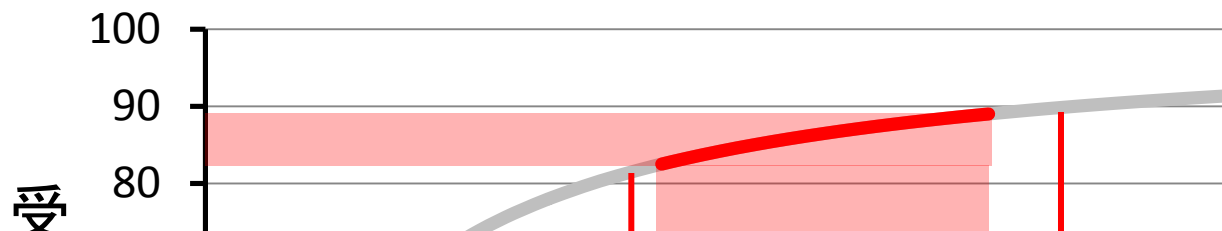


4. ドパミン過感受性精神病の治療

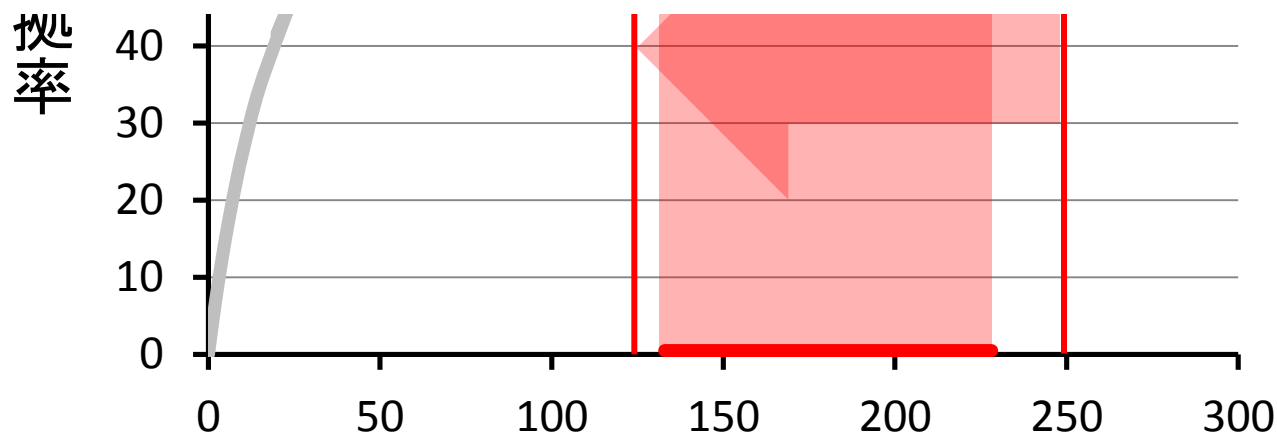
ドパミン過感受性精神病の治療

1. 治療抵抗性統合失調症の治療
抗てんかん薬の併用
クロザピン
修正型電気痙攣療法
2. 第二世代抗精神病薬の持効性注射薬、徐放製剤、D2受容体高親和性薬
3. ドパミン部分作動薬（少量開始）

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

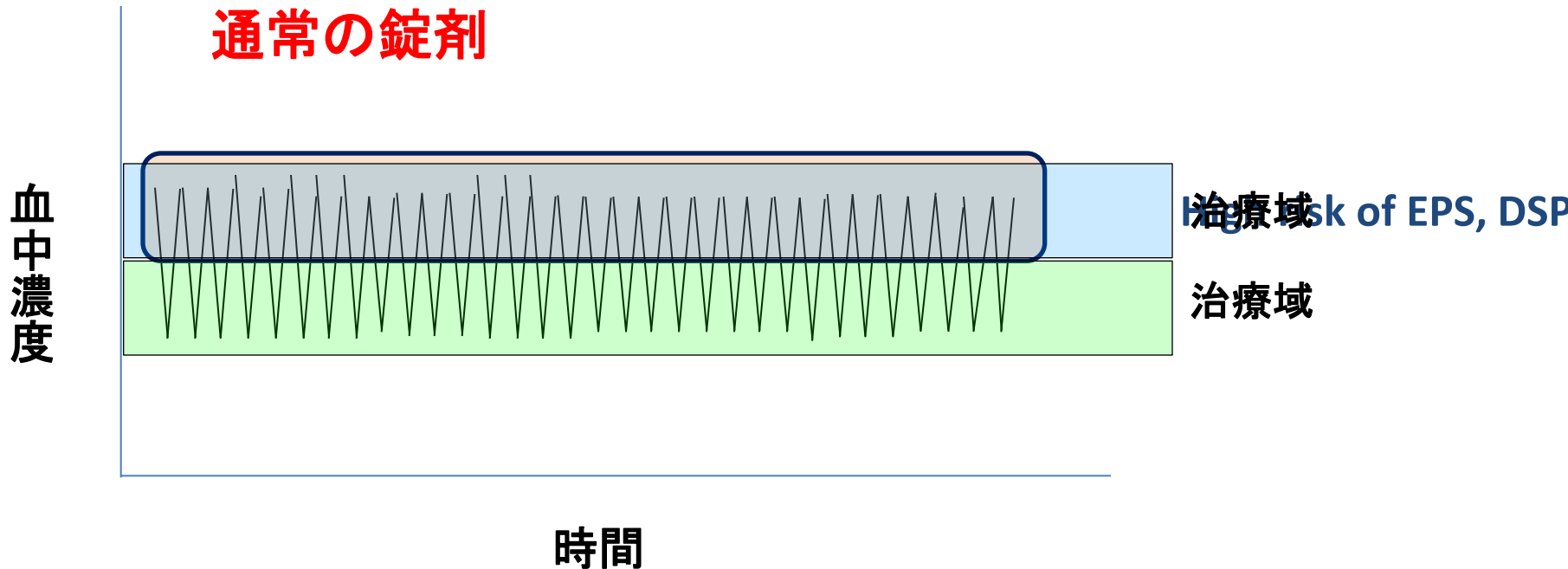


- 血漿中薬物濃度が消失半減期に影響されないような剤形がよい。



抗精神病薬血中濃度

血漿中濃度の変化と至適治療域

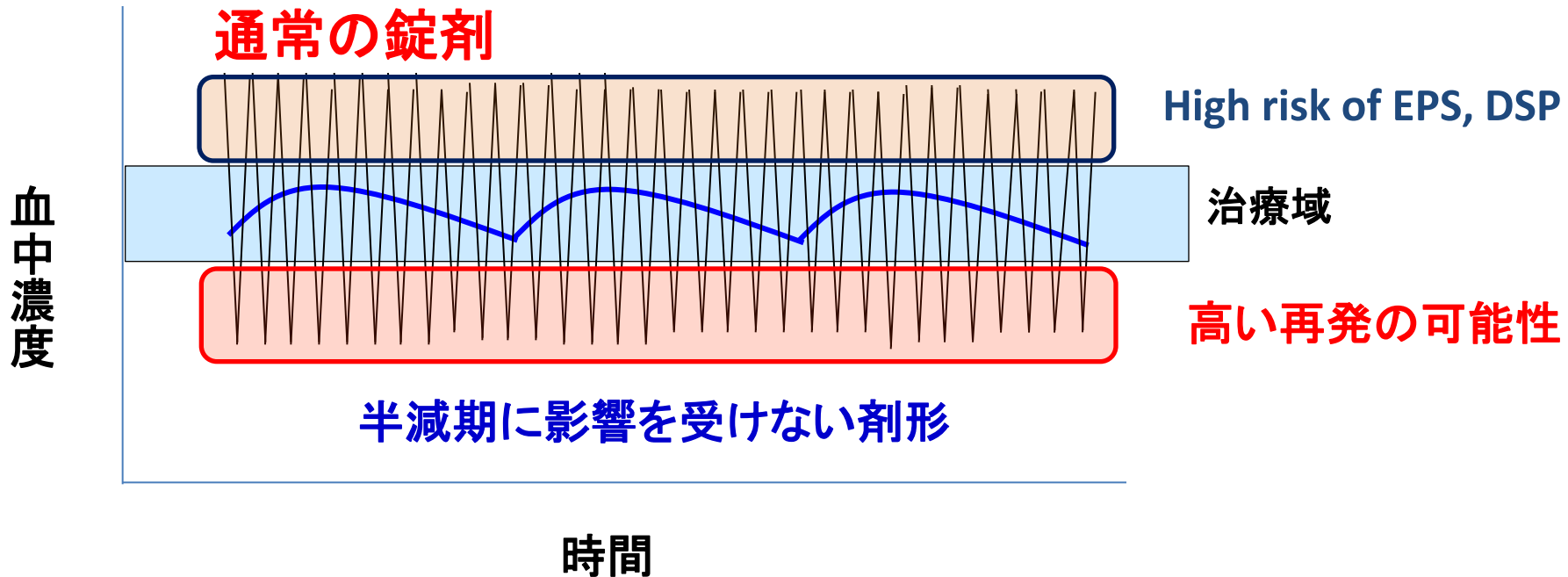


通常の錠剤では、精神病症状をコントロールするには、血中濃度のトラフ値（底値）が至適治療域に入っていることが条件となる。

しかし、もしその濃度変化が大きすぎると、ピーク時にはEPSを引き起こし、**長期的には至適血中濃度を上昇させる**ことになるだろう。

用量を増やさなければならない。

血漿中濃度の変化と至適治療域



・治療戦略

血中濃度が至適血中濃度内で安定するような抗精神病薬を使用することが、DSP治療には重要と考えられる。

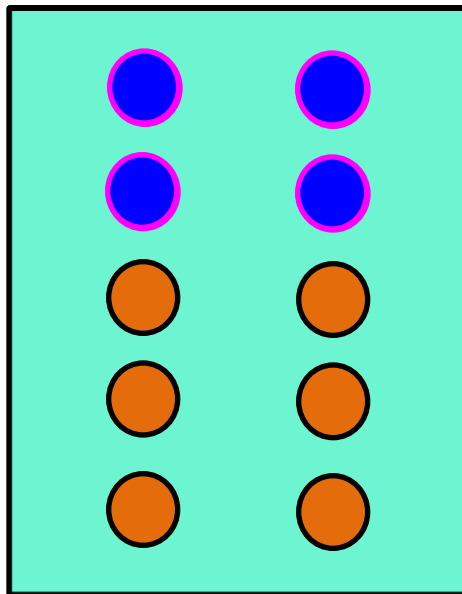
受容体密度と大量のドパミン放出の関係

仮定: ドパミンと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

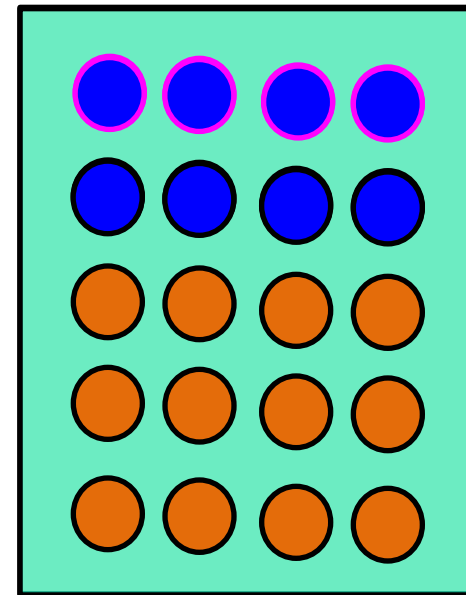
2倍に増加したD2密度

大量のドパミン放出



ドパミン濃度が
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。

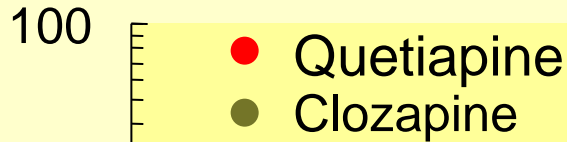


ドパミンが40%(4つ)占拠
したが精神病は発現しない。

ドパミンが40%(8つ)占拠
してしまい、精神病が発現する。

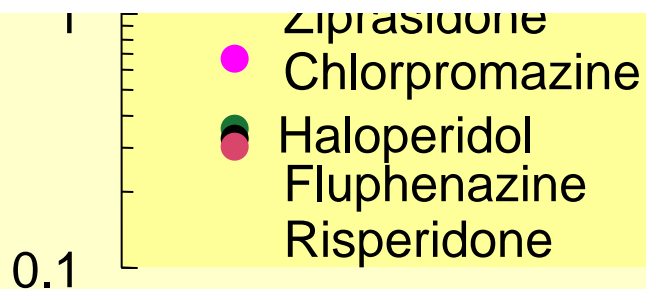
ストレスによる再発・再燃の予防

抗精神病薬のD2受容体への親和性



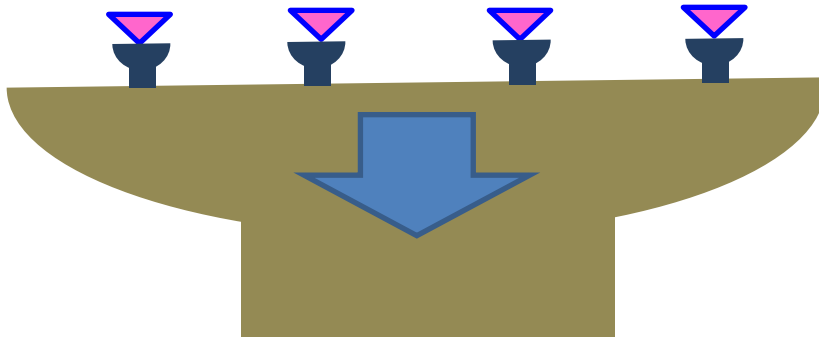
治療戦略

ストレスにより放出される大量のド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



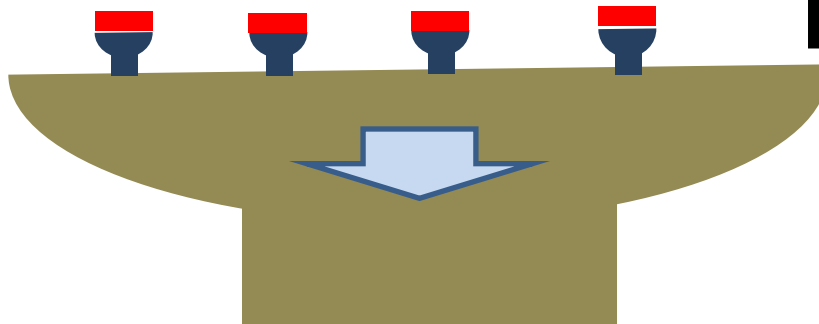
AripiprazoleのD2受容体を介した作用

通常のD2受容体密度






適度なドパミン神経伝達

D2受容体の過剰遮断

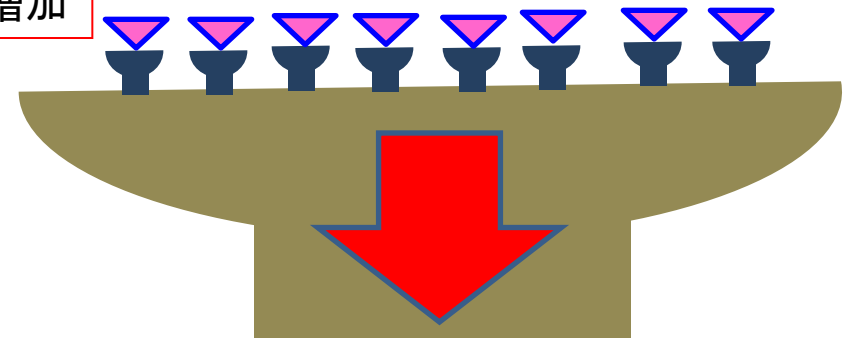


代償性の
ドパミン受容体増加



-  : ドパミンD2受容体
-  : ドパミンフルアンタゴニスト
-  : ドパミン部分アゴニスト(ARI)

D2受容体が増加した状態(DSP)



相対的なアゴニスト作用の過剰
→ 精神病症状の増悪？

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へのリスペリ ドン持効性注射薬追加投与の効果 に関する研究

CREST Study

Chiba Refractory Schizophrenia Treatment Study

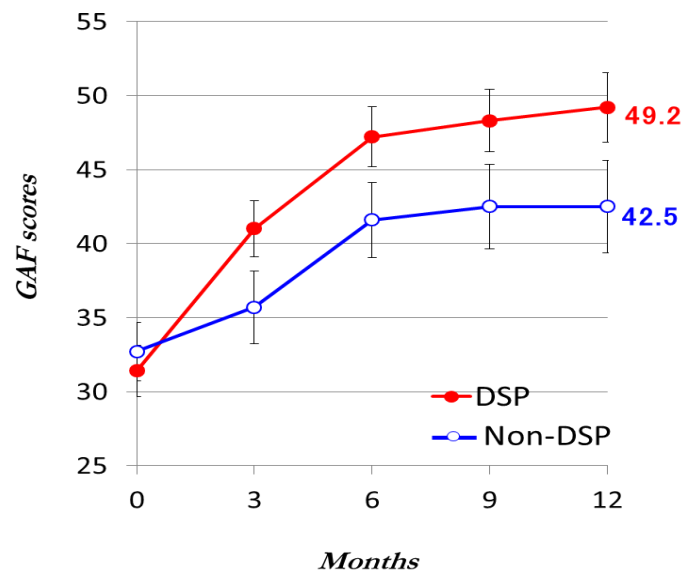
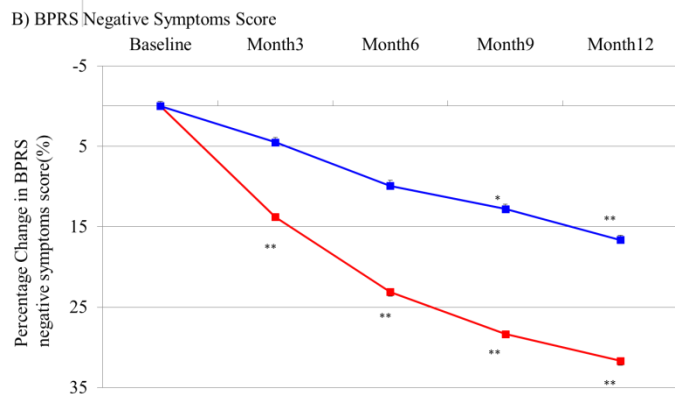
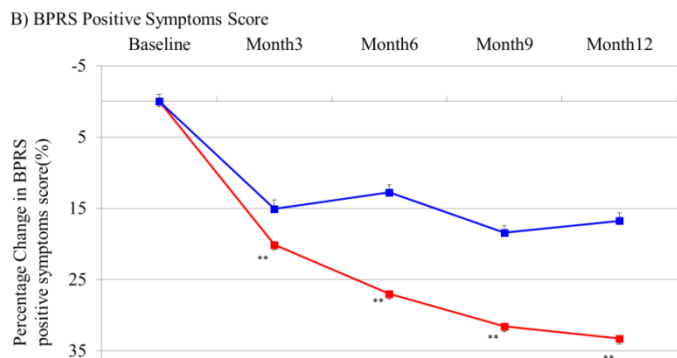
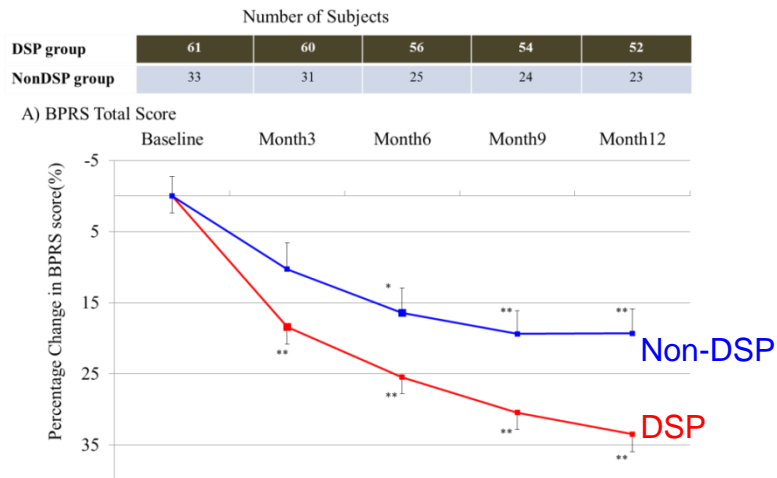
患者特性

Chouinard' criteria (1991)

	全体 (N=94)	DSP (N=61)	Non-DSP (N=33)	p
年齢 (y)	45.4 (13.7)	43.6 (14.7)	48.7 (11.1)	N.S.
性別(男性/女性)	47 / 47	30 / 31	17 / 16	
罹病期間	20.7 (12.3)	20.4 (12.5)	21.2 (11.9)	N.S.
入院/外来	46/48	32 / 29	14 / 19	
統合失調症	90	57	29	
統合失調感情障害	4	4	4	
抗精神病薬 (CP等価換算量: mg)	1040.4 (651.7)	1084.6 (741.4)	960.1 (444.1)	N.S.
BPRS: 総得点	61.4 (17.7)	63.0 (18.6)	58.5 (15.7)	N.S.
陽性症状尺度	16.9 (5.5)	17.0 (5.5)	16.7 (5.6)	N.S.
陰性症状尺度	12.2 (3.7)	13.0 (3.8)	10.8 (3.1)	P<0.01
CGI-S	5.4 (1.0)	5.5 (1.1)	5.3 (1.0)	N.S.
GAF	31.5 (12.5)	30.9 (13.1)	32.7 (11.4)	N.S.
ESRS(錐体外路症状)	28.5 (29.1)	34.2 (32.4)	17.8 (17.5)	P< 0.01

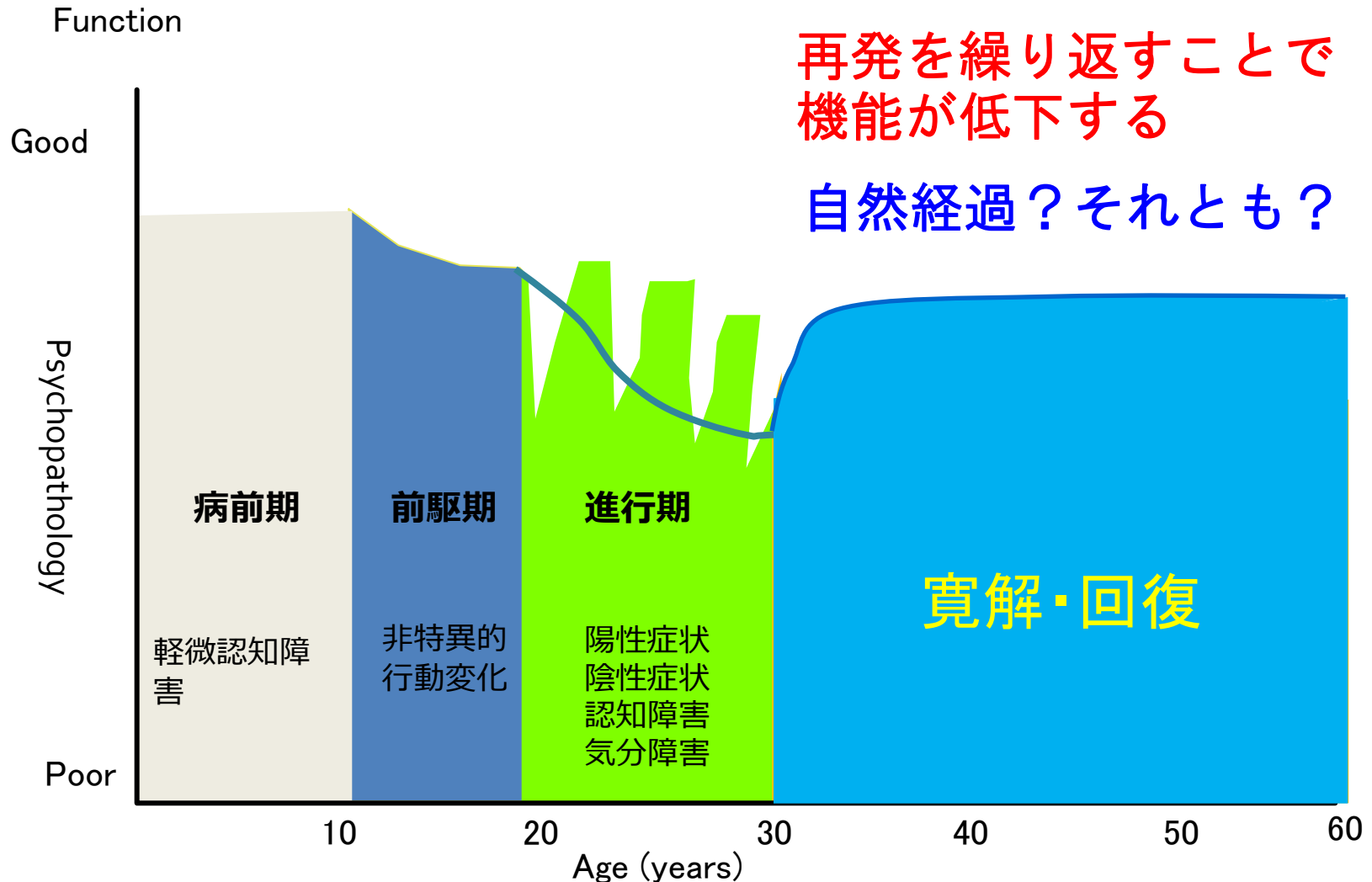
All values show the mean and the standard deviation of the mean (parenthesis) in individual item.

治療抵抗性統合失調症に対する持効性注射薬の効果



		DSP	Non-DSP
%Responder(>20% BPRS)		62.3%	24.4%
抗精神病薬用量	pre	1084.6	960.1
(CPZ換算 mg)	12m	1034.7	870.5
陽性症状スコア	pre	17.0	16.7
(BPRS)	12m	11.3	12.1
陰性症状スコア	pre	13.0	10.8
(BPRS)	12m	8.8	8.6
錐体外路症状	pre	34.2	17.8
ESRS	12m	19.2	18.1

統合失調症の経過



まとめ

- 統合失調症治療ではドパミン過感受性精神病（DSP）を形成させないことが重要である
- DSPの予防及び治療では、新規非定型抗精神病薬が有用である。
- DSPの予防及び治療では、剤型としては、治療中にドパミンD2受容体占拠率の至適な範囲を逸脱しにくい、持効性製剤やや徐放性製剤が有用である。
- ドパミン部分作動薬であるアリピプラゾールはDSP形成の予防に有効である可能性がある。
- DSPが形成されている症例では、アリピプラゾールにより精神病症状が悪化する可能性がある。

理論

Optimal Extent of Dopamine D2 Receptor Occupancy by Antipsychotics for Treatment of Dopamine Supersensitivity Psychosis and Late-Onset Psychosis

Masaomi Iyo, MD, PhD,*† Shigenori Tadokoro, MD,* Nobuhisa Kanahara, MD, PhD,*
Tasuku Hashimoto, MD, PhD,* Tomihisa Niitsu, MD, PhD,‡ Hiroyuki Watanabe, MD, PhD,*
and Kenji Hashimoto, PhD†

J Clin Psychopharmacol. 2013 Jun;33(3):398-404.

Potential treatment strategy of risperidone in long-acting injectable form for schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis.

Hiroshi Kimura Nobuhisa Kanahara, Hiroyuki Watanabe, Masaomi Iyo

Schizophr Res. 2013 Apr;145(1-3):130-1.

A prospective comparative study of risperidone long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis

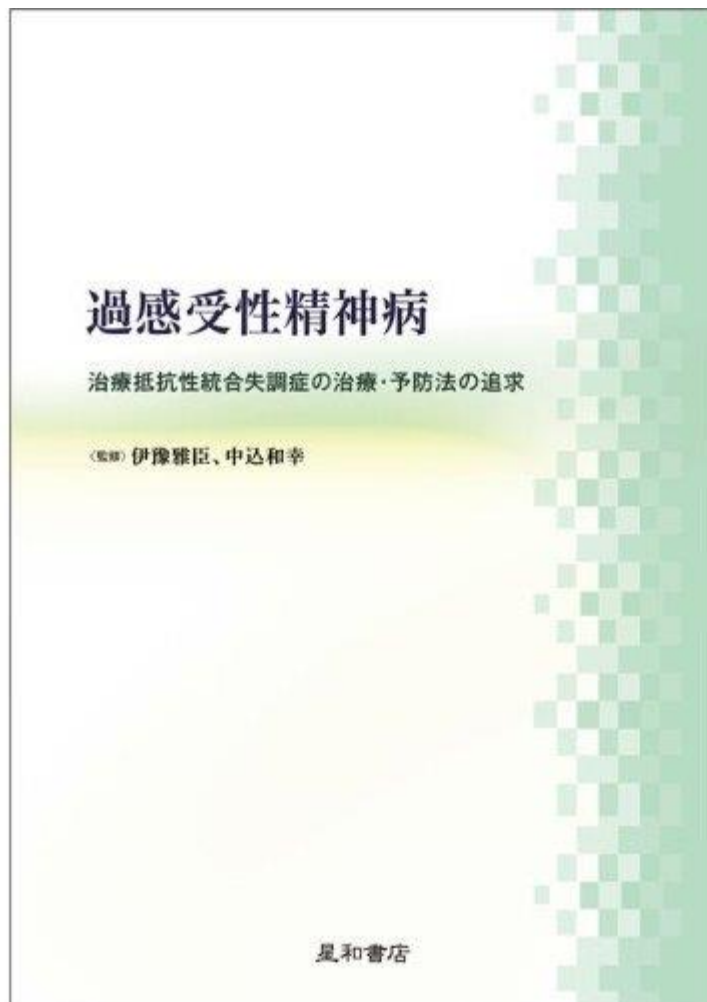
Hiroshi Kimura, Nobuhisa Kanahara, Naoya Komatsu, Minoru Ishige, Katsumasa Muneoka, Masayuki Yoshimura, Hiroshi Yamanakaa, Tomotaka Suzuki, Hideki Komatsu, Tsuyoshi Sasaki, Tasuku Hashimoto, Tadashi Hasegawa, Akihiro Shiina, Masatomo Ishikawa, Yoshimoto Sekine, Tetsuya Shiraishi, Hiroyuki Watanabe, Eiji Shimizu, Kenji Hashimoto, and Masaomi Iyo

Schizophr Res, in press

症例報告

前方視試験

過感受性精神病 治療抵抗性統合失調症の治療・ 予防法の追求



伊豫 雅臣 (監修), 中込 和幸 (監修)

星和書店

平成25年4月30日発行

価格：¥ 1,890

ご清聴ありがとうございました。