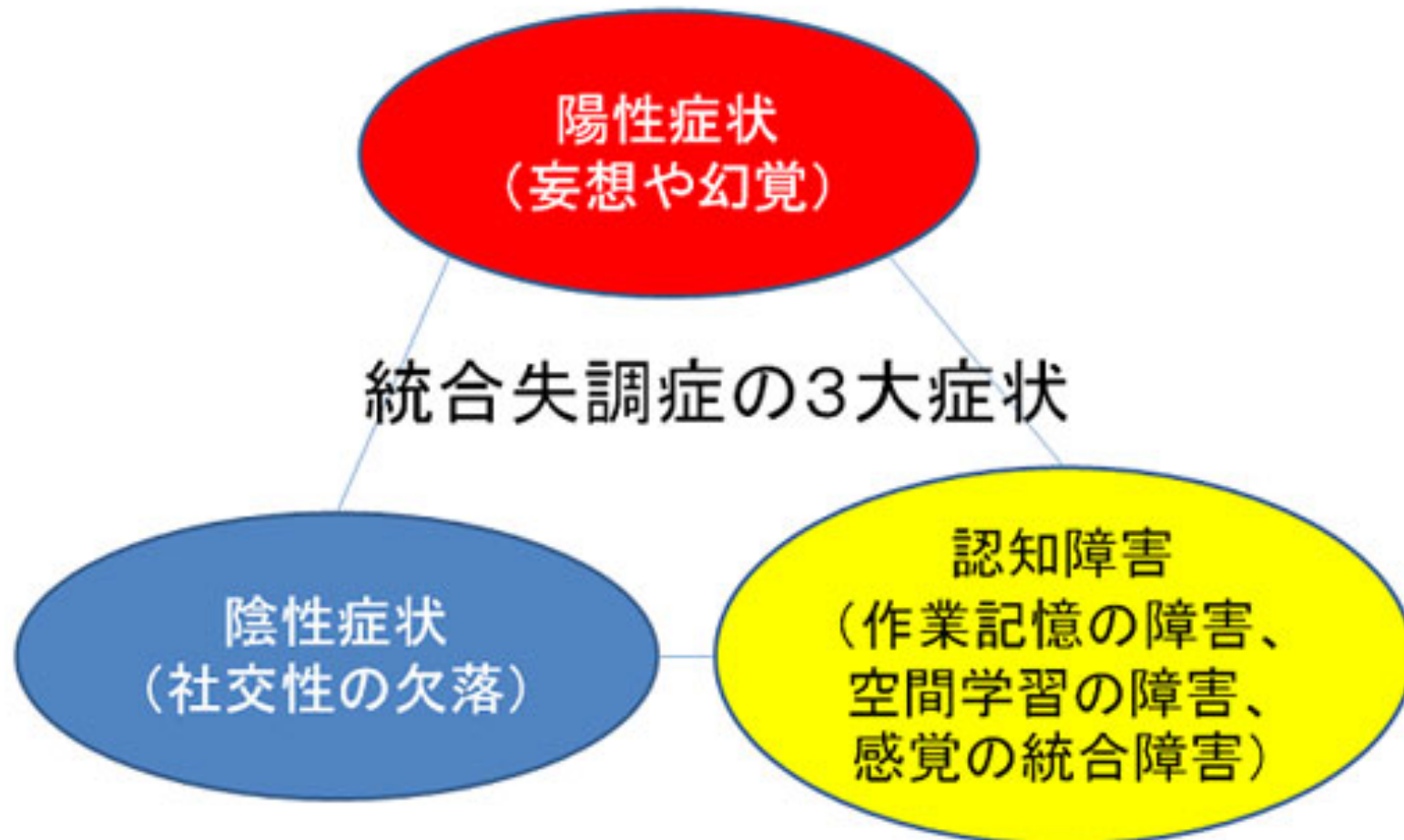


統合失調症とは？



統合失調症の3大症状

陽性症状
(妄想や幻覚)

陰性症状
(社交性の欠落)

認知障害
(作業記憶の障害、
空間学習の障害、
感覚の統合障害)

今回のマウスでは、この特徴的な認知障害が認められた

1) 妄想

2) 考えがまとまらなくなる

3) 幻覚

4) 行動障

5) 感情の動きが乏しくなる

6) 意欲がなくなる

7) 閉じこもりがちになる

8) 自分のことを自分でやっているという感じが無くなる

9) 仕事や学習能力の低下

研究グループが今回着目したのは、
患者の約3割が統合失調症を発症するとされる染色体異常
「22q11.2欠乏症候群」。

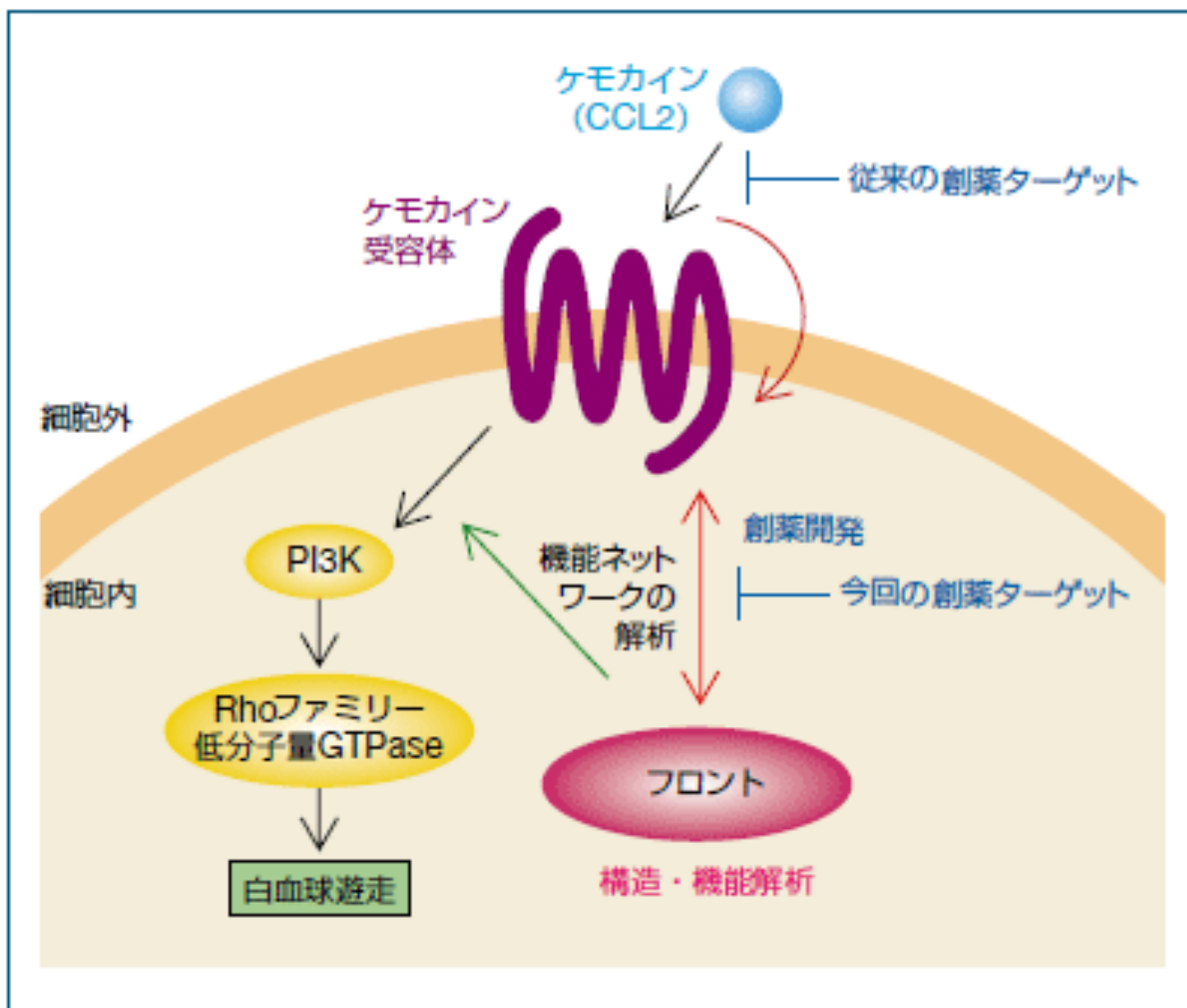
この症候群と同じ症状を示すマウスの中樞神経系を調べた結果、
脳の海馬や大脳皮質の神経細胞の分布や発達に異常があることを
確認しました。

神経細胞の発達に不可欠なのが「ケモカイン」です。

「ケモカイン」は、
細胞が作り出す微量な生理活性タンパク質の1種で、神経細胞の
移動を促す働きをします。

研究グループが統合失調症患者18人の鼻の粘膜から採取した細
胞を調べた結果、
統合失調症患者は統合失調症を発症していない人に比べて「ケモ
カイン」が減少していることが明らかになりました。

ケモカインが統合失調症の鍵



ケモカインネットワークを解析して、慢性炎症性疾患の治療薬開発に役立てる。

図版提供：松島綱治

統合失調症は、およそ100人に1人弱がかかる頻度の高い病気です。「普通の話も通じなくなる」「不治の病」という誤ったイメージがありますが、こころの働きの多くの部分は保たれ、多くの患者さんが回復していきます。

高血圧や糖尿病などの生活習慣病と同じように、早期発見や早期治療、薬物療法と本人・家族の協力の組み合わせ、再発予防のための治療の継続が大切です。脳の構造や働きの微妙な異常が原因と考えられるようになってきています。

神経細胞は樹状突起とよばれる神経情報の受け手にあたる部分と、細胞核（ここに遺伝子が詰め込まれています）を含む細胞体、および神経情報を伝える軸索とに分かれています（図4）。神経細胞の軸索は、よく見るとほかの神経細胞に接着してはいません。

狭い間隙を挟んでシナプスとよばれる構造を形成しています（図5）。

このシナプスで次の神経細胞への情報の伝達が行なわれるわけです。

神経細胞が電氣的に活性化されると、パルス状の電気活動は軸索に沿って伝わっていきます。

このパルスが神経の末端までくると、神経伝達物質とよばれる化学物質が放出されます。

放出された神経伝達物質は次の神経細胞の樹状突起や細胞体上に

このように脳の情報伝達は神経伝達物質とよばれる化学物質を介して行われるので、脳は電線でつながっている機械の電気回路よりも複雑です。

神経伝達物質の種類は、少なく見積もっても数十存在するであろうと推定されています。

統合失調症で注目されているのはこのうちのドーパミンとよばれる神経伝達物質です。

このドーパミンを含む神経細胞は脳のなかにバラバラに存在するのではなく、いくつかのグループをつくっています。ドーパミン神経の経路を図6に示しました。

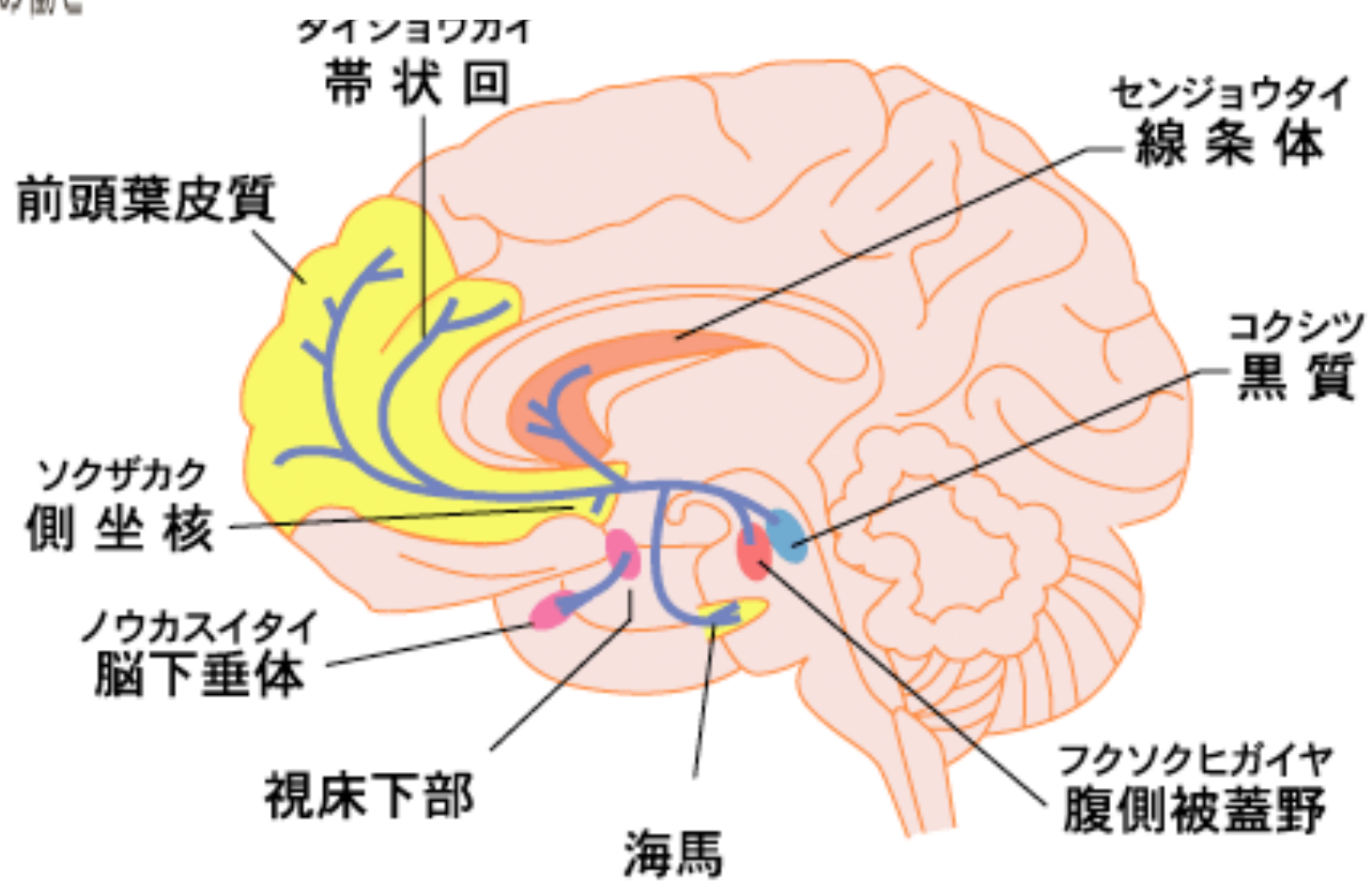


図6. ドーパミン神経回路

このようにして、情報が次の神経細胞に伝わるとどうなるでしょうか。

ある場合はその細胞を電氣的に興奮させ、情報をさらに次の神経細胞に伝えようとするでしょう。あるいは逆に興奮している神経を抑制することもあります。

受容体に結合した神経伝達物質は、受容体を介して細胞のなかのいろいろなタンパク質を活性化します。その結果、細胞は新しい機能を発揮するようになります。さらに情報の一部は遺伝子に作用して、新しいタンパク質の合成を導くこともあります。

われわれが日常生活を送っているときに、脳は身体の内や外からいろいろな影響を受けています。痛みのような身体的な刺激もありますし、喜びや悲しみなどの心理的な影響のこともあるでしょう。また、自分では気づかないような、からだの内部の不調であることもあります。

PET（ポジトロン断層撮影法）、SPECT（シングルフォトン断層撮影法）や機能的MRI(fMRI)などと呼ばれる方法を使うと、検査されている人の脳の中で、どこでブドウ糖の消費や血流が変化しているかを見ることができます。頭の中で考え事や計算をしてもらったり、ものを見たり聞いたりしてもらいながらテストをすることもできます。このようにいろいろな精神活動をしているときに、統合失調症の患者さんは、そうでない人と比べて、脳のどこの部位でどのような特徴的な変化を示すのかを調べるのです。このような研究は現在世界中で行われています。テストをいろいろ工夫して、統合失調症に特徴的な所見を得ようと研究者は懸命になっています。機能的MRIによる研究の一例を図2に示しました。この図ではふつうのMRIの像の上に、課題によって信号が変化している部位を赤色で重ね書きしています。様々な所見が得られていますが、多くの研究者のあいだで支持されている所見は、統合失

統合失調症の治療の中心になる薬物を抗精神病薬といいます。この抗精神病薬の発見は約50年前にさかのぼることができます。

当時特殊な麻酔のために使う薬として開発していたクロルプロマジンという薬物に、統合失調症の症状を改善する効果のあることが発見されたのです。

それ以前に使われていた薬物は、たんに興奮を抑えるような鎮静薬にすぎなかったのです。

抗精神病薬の発見によって、統合失調症の治療法が大きく変化しました。

抗精神病薬は精神症状の改善だけでなく、再発予防効果もありますから、入院中心の治療から外来での治療へという、現在の統合失調症の治療方針が確立したのもこの薬によるといってもいい過ぎではありません。

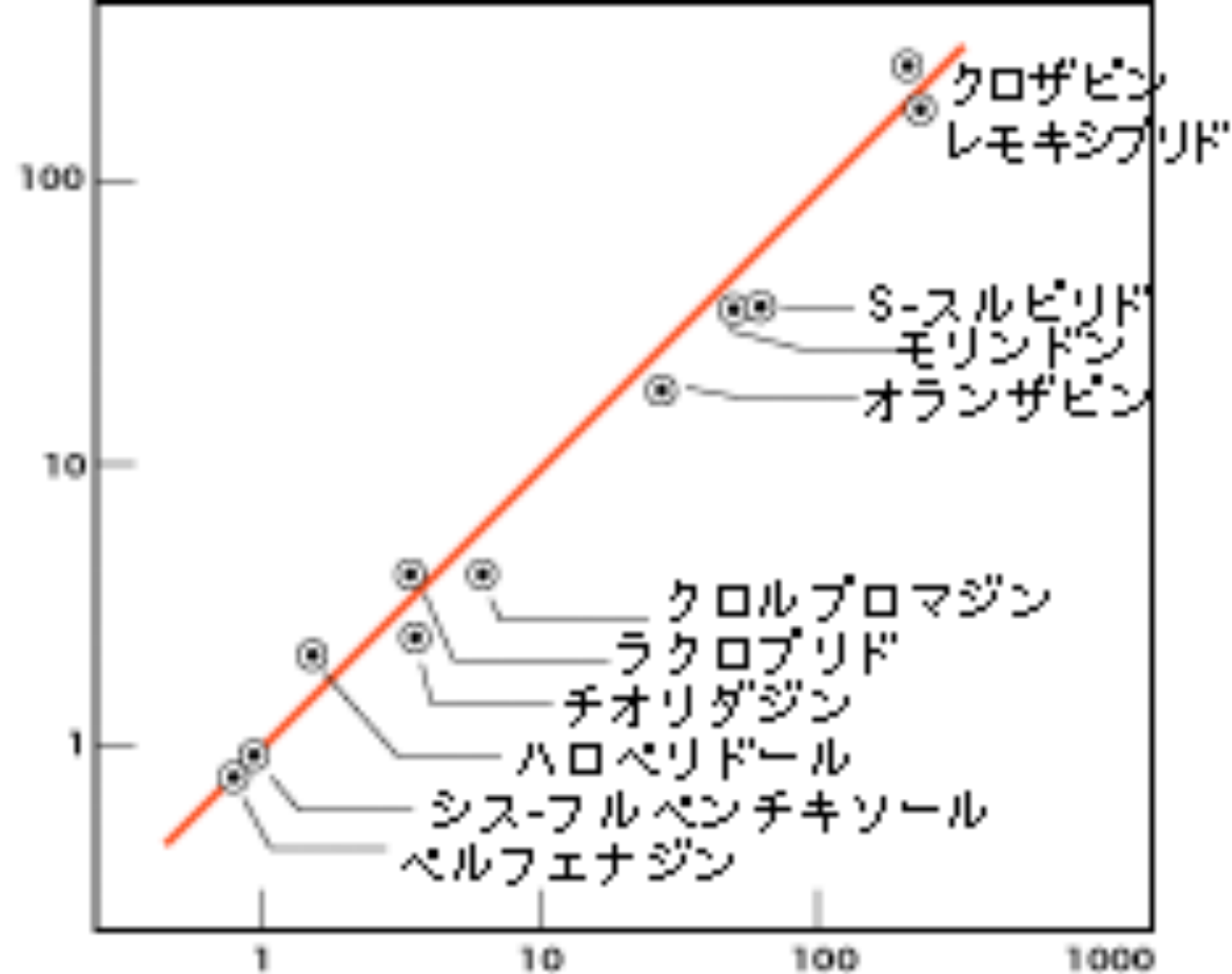
さて、このようないきさつで見つかった抗精神病薬ですが、その作用の仕組みはしばらくわかりませんでした。

1960年ごろから脳内での神経伝達の仕組みが生化学的に調べられ始めると、抗精神病薬は脳内にある神経伝達物質であるドーパミンの情報伝達を抑制することがわかりました。

図1にドーパミンの神経伝達が行われるドーパミンのシナプスをやや詳しく示しました。

第2章で述べたように、抗精神病薬はドーパミンの受容体（中でもD2とよばれる受容体）を占拠してしまい、ドーパミンが受容体に結合するのを阻止するのです（図2）。

D2受容体の75%を占拠するのに
必要な抗精神病薬の濃度 (nM)



脳脊髄液や血しょう中の抗精神病薬の治療濃度 (nM)

図3. いろいろな抗精神病薬の有効濃度とD2受容体の占拠率との関係を示したシーマンの図

・親の片方が統合失調症であった場合、子供が統合失調症を発症する確率は10%（10人に1人）

・両親がともに統合失調症であった場合、子供が統合失調症になる確率は40%

この仮説に基づいて考えると、統合失調症における脳の脆弱性とは「ストレスを受けた時に、ドーパミンが分泌されやすい脳」

HEE (High Expressed Emotion)

「批判」「敵意」「情緒的な巻き込まれすぎ」という類の高い感情表出があると、統合失調症の再発率が4～5倍も高まってしまうというものです。

【陽性症状】

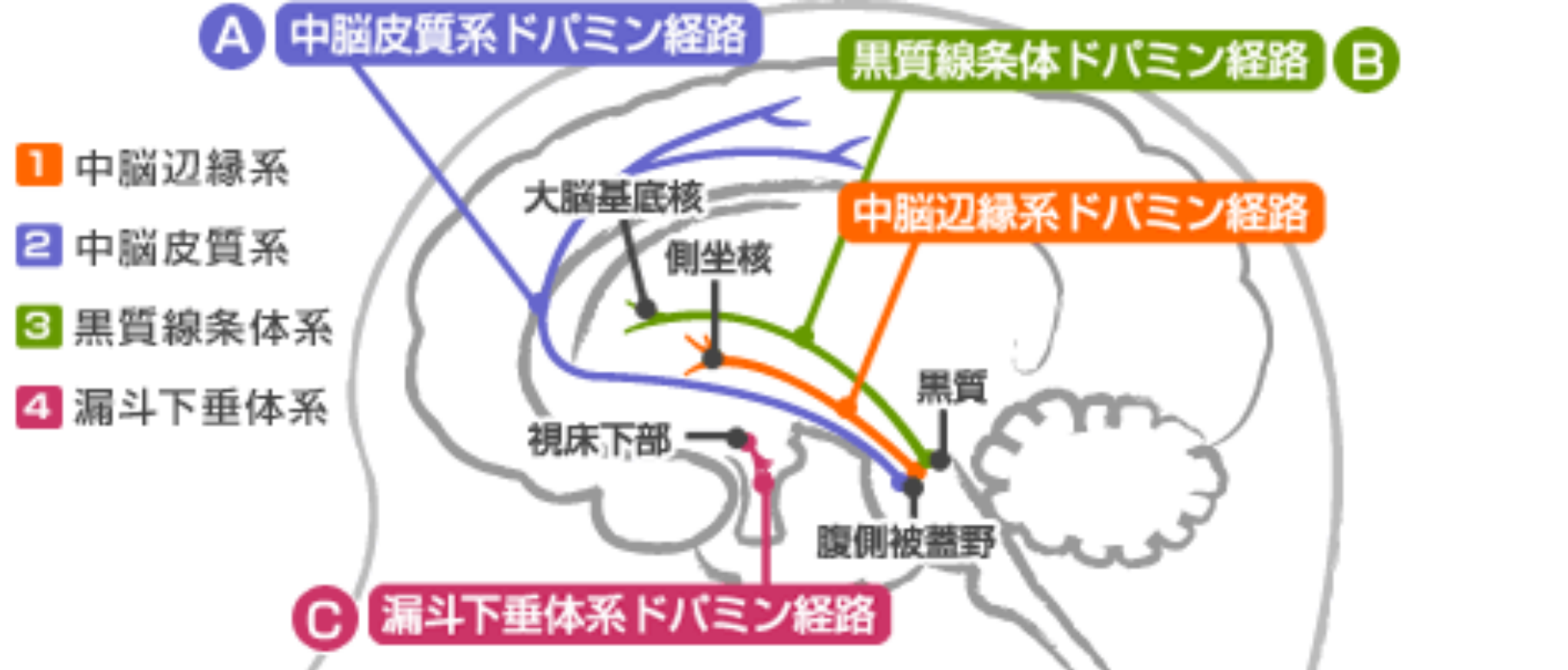
統合失調症の特徴的な症状の1つで、「本来はないものがあるように感じる症状」の総称。具体的には「本来聞こえるはずのない声が聞こえる」といった幻聴や、「本来あるはずのない事があると思う」妄想などがある。

【陰性症状】

統合失調症の特徴的な症状の1つで、陽性症状とは逆に「本来はある能力がなくなってしまう」症状の総称。無為自閉（＝活動性が低下し、こもりがちになる）、感情鈍麻（＝感情の表出が乏しくなる）などが挙げられる

統合失調症はグルタミン酸のはたらきが弱まることで生じているのではないか
グルタミン酸のはたらきが弱まる結果として、脳の一部のドーパミンの分泌が過剰になるとも考えられます。

全体の8割は15歳から30歳の間に発症しており、割合では男性の方が多く、女性の方が発症年齢が遅めです。



A 陰性症状、認知機能障害に関連

B 錐体外路症状に関連

(手足が震える、動作が鈍くなる、目が上を向いたままになる、舌が出たままになる、足がむずむずする、じっとしてられないなどの運動機能障害)

C 乳汁分泌、月経障害、性機能障害などに関連

薬物名

商品名

低
力
価
↓
高
力
価

クロルプロマジン

レボメプロマジン

ハロペリドール

フルフェナジン

ウインタミン

®

コントミン®

ヒルナミン®

レボトミン®

セレネース®

ハロステン®

リントン®

フルメジン®

薬物名

アリピプラゾール

リスペリドン

クエチアピン

クロザピン

ペロスピロン

オランザピン

ブロナンセリン

商品名

エビリファイ®

リスパダール®

セロクエル®

クロザリル®

ルーラン®

ジプレキサ®

ロセナン

■ フェノチアジン系抗精神病薬（定型抗精神病薬）

クロルプロマジン塩酸塩（ウインタミン、コントミン）

クロルプロマジン塩酸塩・プロメタジン塩酸塩・フェノバルビタール配合（ベゲタミン-A、ベゲタミン-B）

レボメプロマジン（ヒルナミン、レボトミン）

フルフェナジン（フルメジン、フルデカシン）

ペルフェナジン（ピーゼットシー、トリラホン）

プロクロルペラジン（ノバミン）

プロペリシアジン（ニューレプチル）

トリフロペラジンマレイン酸塩（トリフロペラジン）

■ ブチロフェノン系抗精神病薬（定型抗精神病薬）

ハロペリドール（セレネース）

ハロペリドールデカン酸エステル（ハロマンズ、ネオペリドール）

ブロムペリドール（インプロメン）

ピパンペロン塩酸塩（プロピタン）

スピペロン（スピロピタン）

モペロン塩酸塩（ルバトレン）

チミペロン（トロペロン）

■ SDA

⇒セロトニン-ドーパミン アンタゴニスト

リスペリドン (リスパダール)

ペロスピロン (ルーラン)

セロトニン・ドーパミン遮断薬 (非定型抗精神病薬の一つで、ドーパミンだけでなく、セロトニン系のニューロンの情報伝達をブロックすることで、幻覚妄想を抑え、かつEPSの出現が減少します)

リスペリドン (リスパダール、リスパダールコンスタ)

ペロスピロン塩酸塩水和物 (ルーラン)

DSA⇒ドーパミン-セロトニン アンタゴニスト, ブロナンセリン (ロナセン) ブロナンセリン (ロナセン)

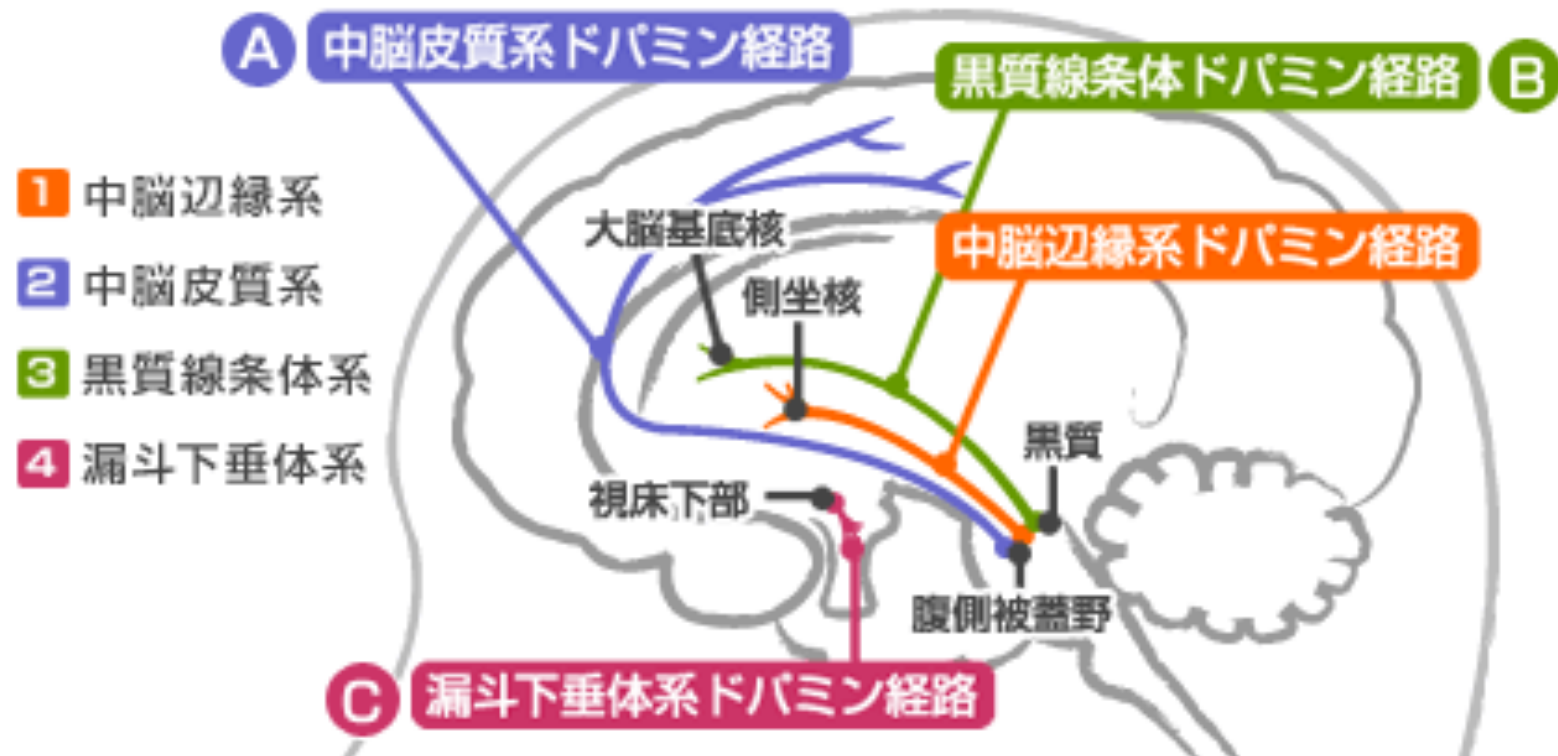
■ MARTA 体重増加、糖尿病、脂質異常症などが特に問題視されていて

⇒多元受容体標的化抗精神病薬

オランザピン (ジプレキサ)

クエチアピン (セロクエル)

多元受容体作用抗精神病薬 (非定型抗精神病薬の一つで、ドーパミン、セロトニン以外にもヒスタミン、コリン、アドレナリン系のニューロンに作用することで、EPS減少のみならず、抗うつ効果などもあります)



A 陰性症状、認知機能障害に関連

B 錐体外路症状に関連

(手足が震える、動作が鈍くなる、目が上を向いたままになる、舌が出たままになる、足がむずむずする、じっとしてられないなどの運動機能障害)

C 乳汁分泌、月経障害、性機能障害などに関連

ベンゾジアゼピン系 抗不安薬の一覧（効き目 × 持続時間）

高い
力価（薬の効き目の強さの目安）
低い



<超短時間型・・・即効性はあるが効果は2～4時間で切れてしま
う>

- ・ [ハルシオン](#) (一般名トリアゾラム)

<短時間型・・・即効性にまずまず優れ、6～10時間くらい効く
>

- ・ [レンドルミン](#) (一般名ブロチゾラム)
- ・ [リスミー](#) (一般名リルマザホン)
- ・ [エバミール](#) / [ロラメット](#) (一般名ロルメタゼパム)
- ・ [デパス](#) (一般名エチゾラム)

<中時間型・・・即効性は少なく、12～24時間ほど効く>

- ・ [サイレース](#) / [ロヒプノール](#) (一般名フルニトラゼパム)
- ・ [ベンザリン](#) / [ネルボン](#) (一般名ニトラゼパム)
- ・ [ユーロジン](#) (一般名エスタゾラム)

メラトニン受容体作動薬

- ・ ロゼレム (一般名ラメルテオン)

オレキシン受容体拮抗薬

- ・ ベルソムラ (一般名：スボレキサント)

双極性障害：【気分安定薬】が必須

- ・双極性障害I型：【リーマス】、双極性障害II型：【ラミクタール】
- ・双極性障害II型：【抗うつ薬】の処方が多い
- ・双極性障害I型：気分安定薬に【抗精神病薬】の併用が多い
- ・双極性障害II型：【気分安定薬】と【抗うつ薬】の併用が多い

双極性障害

炭酸リチウム

(リーマス、リチオマール)気分安定薬として40年以上の歴史がある定評のある薬です。

うつ状態・躁状態の改善、うつ状態・躁状態に再び陥ることの予防に効果が認められています。

飲み薬はどれも飲んだら消化管から吸収されて血液中に入りますが、この薬はある範囲の血中濃度を維持されなければならないという特徴があります。濃度が低すぎれば効果が出ませんし、高すぎると副作用が多く出たり中毒に至ってしまいます。その治療に適した濃度とは**0.6~1.2mEq/L**です。1.5mEq/Lを超えると中毒症状が出始め、2.0mEq/L以上では中毒になります。そのため、治療を始める際は、少ない量から服用をはじめ、薬の血中濃度を測りながら徐々に薬を増量し、治療濃度に達したら増量を止めるという方法をとります。

薬の用量調節に時間がかかるため、薬の効果発現にも時間がかかります。比較的多い副作用としては下痢、ムカムカ感、食欲不振、手指の震え、甲状腺機能低下などがあり得ます。中毒症状は、脱力、意識障害、腎障害、不整脈等です。

双極性障害

バルプロ酸ナトリウム

(デパケン、セレニカ)

もともと抗てんかん薬として使われていましたが、気分安定効果があることが分かり20年ほど前から気分安定薬として使われ、これも定評がある薬です。

躁状態の改善・予防に効果があり、うつ状態の予防効果も報告されています。不快な焦燥感・イライラがある場合には炭酸リチウムよりも向いています。

この薬も炭酸リチウムと同様に血中濃度の維持が必要な薬で、治療濃度は50～100 μ g/mLです。低すぎれば効かない、高すぎれば副作用が多く出る点も炭酸リチウムと同じですが、リチウムよりは安全域が広く副作用は肝機能障害、白血球減少、眠気などが有り得ますが、比較的少ないという特性があります。

双極性障害

ラモトリギン

(ラミクタール)200mg/日

ラモトリギンは2011年に双極性障害の治療薬として承認された新しい薬です。うつ状態・躁状態に再び陥ること（再発）の予防に効果があることが確認されています。

双極性障害は再発を繰り返す疾患で、再発率は1年間で48～60%、5年間では81～91%にもものぼると報告されています。ですから、再発を防ぐことには大きな意味があります。

海外のおもな双極性障害治療ガイドラインでは、うつ状態・躁状態の再発予防を目的とした維持療法の第一選択薬として広く用いられ、とくにうつ症状の予防に推奨されています。炭酸リチウムやバルプロ酸ナトリウムのように血中濃度を調べる必要がない点が長所です。しかし、報告によって差がありますが、10～20%の患者さんに発疹が出る場合があります、発疹が出たら服用は中止しなければなりません。稀に重症薬疹である、スティーブンス・ジョンソン症候群に至ることがありますが、誤った投与法でこれが起こる可能性が示唆されている

双極性障害

もともとは統合失調症の治療薬として使われていたものですが、気分安定効果が認められ、近年では気分安定薬として用いられています。

オランザピン（ジプレキサ）

アリピプラゾール（エビリファイ）

クエチアピン（セロクエル）**300mg-600mg**などがあります。

これらの薬はバルプロ酸ナトリウムや炭酸リチウムと違って薬の血中濃度を測定する必要がないという利点がありますが、眠気や体重増加などの副作用があることから、当院ではバルプロ酸ナトリウムや炭酸リチウムの補助的な薬として用います。

双極性障害のうつ病相の治療

日本では

炭酸リチウムまたはクエチアピン（セロクエル）**300mg-600mg**などがあります。

カナダでは

- 1) リチウム、ラモトリギン、オランザピン（ジプレキサ）、クエチアピン（セロクエル）**300mg-600mg**と**SSRI**の併用
- 2) リチウムとバルプロ酸の併用

英国

リチウムまたはラモトリギン

