

未治療統合失調症患者における新規抗精神病薬投与前後の 脳内ドーパミンおよびセロトニン受容体画像

太田聡、安田重、酒井明夫、
遠藤英彦¹⁾、湯川宏胤¹⁾、小笠原邦昭¹⁾、小川彰¹⁾

岩手医科大学神経精神科
〒020 8505 盛岡市内丸 19 1

¹⁾ 岩手医科大学脳神経外科
〒020 8505 盛岡市内丸 19 1

1 はじめに

統合失調症、以前は精神分裂病と呼ばれていたこの疾患の症状は、幻覚妄想などの陽性症状と意欲低下などの陰性症状に大別される⁴⁾。陽性症状の病態は中脳辺縁系のドーパミン機能亢進であると考えられている。ドーパミン2受容体遮断により、陽性症状が改善するとされている^{2,3,13,21)}。陰性症状の病態は大脳皮質のドーパミン機能低下であると考えられている。セロトニンは大脳皮質のドーパミン分泌を抑制するとされている。セロトニン2受容体を遮断することによって、ドーパミン分泌が亢進し、陰性症状が改善するとされている^{20,23,10,17)}。最近発売された統合失調症に対する治療薬、セロトニン-ドーパミン拮抗薬はそれら二つの受容体を遮断し、陽性及び陰性症状を改善するとされている^{10,26,11)}。

本研究の目的の一つは、未治療の統合失調症患者と正常者における線条体ドーパミン2及び前頭葉皮質セロトニン2受容体の結合能の違いを知ることである。

目的の二つめは、日本で開発されたセロトニン-ドーパミン拮抗薬ペロスピロンの統合失調症患者における線条体ドーパミン2及び前頭葉皮質セロトニン2受容体占拠の程度について知ることである。

2 測定方法

対象は年齢24歳から33歳の正常男性ボランティア4名と年齢21歳から25歳の未治療の統合失調症患者3名(男性2名、女性1名)である。男性1名を除く患者2名に対し、セロトニン-ドーパミン拮抗薬ペロスピロン投与前未治療時と、投与後症状改善時の計2回PETを行った。症状改善時の撮影はペロスピロン内服2時間後から開始した。すべての被験者に対し、目的と方法について文書にて十分な説明を行い、文書による同意を得た。

測定使用機種は島津社製HEADTOME で、装置の空間分解能は半値幅4.5mmであり、スライス厚は11mmである。ポジトロン放出核種として島津社製小型サイクロトロンにて作成した

[¹¹C]N-methyl-spiperone(¹¹C-NMSP)を用いた。メチルスピペロンは線条体ではドーパミン 2 受容体と結合し、ドーパミン 2 受容体が極端に少ない大脳皮質においてはセロトニン 2 受容体と結合するため、二つの領域の測定に適しているとされている²⁴⁾。¹¹C-NMSPは平均 770MB q を静注し、撮像は静注直後から 19 分と 60 分から 70 分までの 2 回行った。¹¹C-NMSPの前頭葉皮質への取り込みが最大となる 19 分後を前頭葉皮質セロトニン 2 受容体の画像とし、線条体への取り込みが最大となる 60 分後を線条体ドーパミン 2 受容体の画像とした^{24,25)}。

小脳にはドーパミン 2 及びセロトニン 2 受容体がほとんど存在しないため、小脳を対照領域として線条体ドーパミン 2 受容体と前頭葉皮質セロトニン 2 受容体の相対的な結合能を画像化した^{24,22)}。

薬剤による受容体占拠の程度は投与前後での線条体ドーパミン 2 受容体と前頭葉皮質セロトニン 2 受容体の相対的な結合能の変化から求めた^{5,6)}。

3 結果

未治療の統合失調症患者と正常者の線条体ドーパミン 2 受容体画像を Fig.1 に示す。

Fig.1 は線条体 D2 受容体の代表例である。ドーパミン 2 受容体は、正常者と統合失調症患者では、大きな差が無いように思われる。

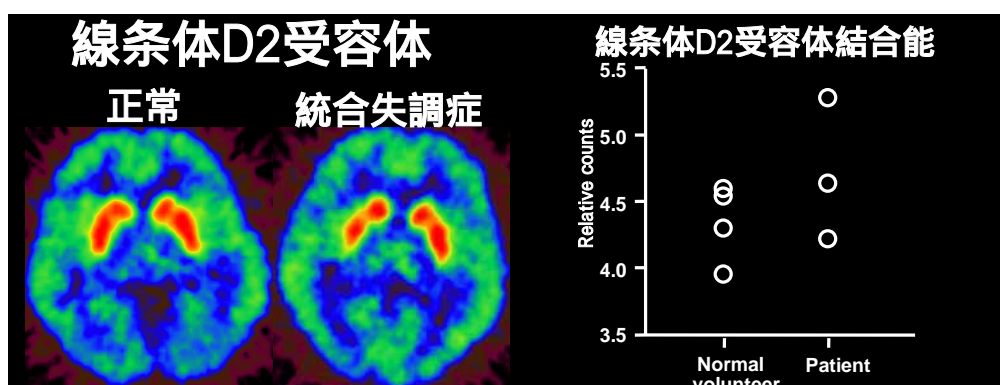


Fig.1

Fig.2

正常者 4 名、患者 3 名の線条体ドーパミン 2 受容体結合能を Fig.2 に示す。縦軸は、相対的な結合能である。症例数が少なく、統計学的処理はできないが、大きな差は無いように思われる。

未治療の統合失調症患者と正常者の前頭葉皮質セロトニン 2 受容体画像を Fig.3 に示す。

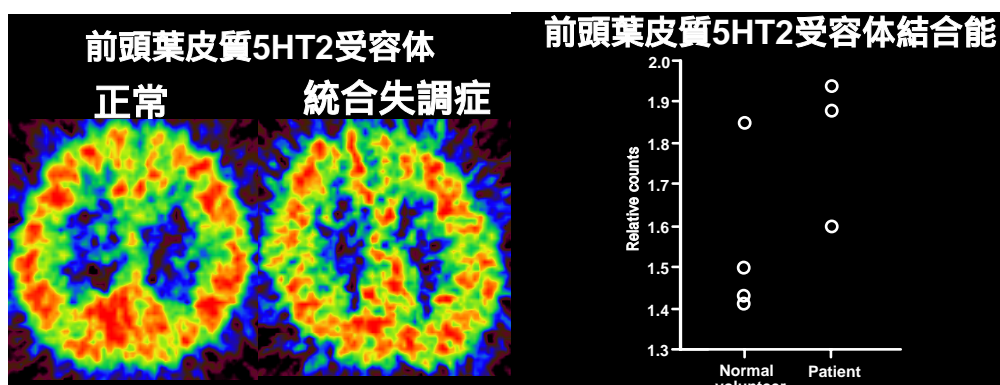


Fig.3

Fig.4

Fig.3 は前頭葉皮質 5HT₂ 受容体の代表例である。セロトニン₂ 受容体においても、正常者と統合失調症患者では大きな差が無いように思われる。

正常者 4 名、患者 3 名の前頭葉皮質セロトニン₂ 受容体結合能を Fig.4 に示す。縦軸は、相対的な結合能である。セロトニン₂ 受容体においては、統合失調症患者の結合能が高い傾向にあると思われるが、全体的には正常者と統合失調症患者では大きな差が無いように思われる。

次に、統合失調症患者におけるセロトニン - ドーパミン アンタゴニスト投与前後の線条体ドーパミン₂ 受容体画像を Fig.5 に示す。患者 2 名に対し投与前後で撮影を行った。線条体ドーパミン₂ 受容体は、投与後に結合能がやや低下しているように思われた。

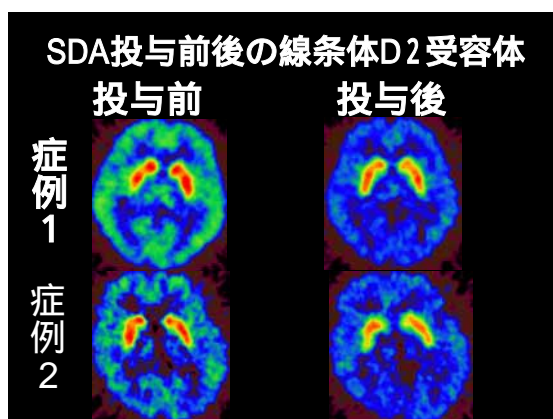


Fig.5

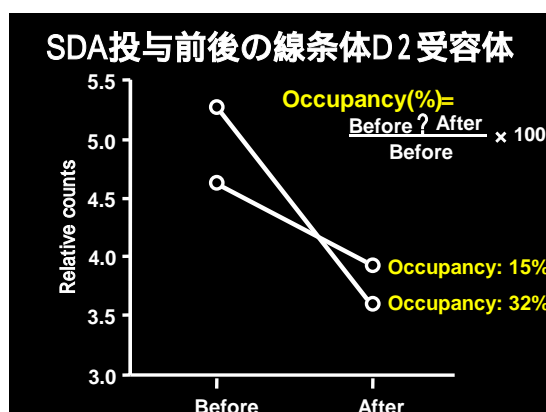


Fig.6

Fig.6 はこの変化を数量化したものである。縦軸は相対的な結合能である。横軸は投与前後を表す。投与前後では 2 名とも結合能が低下していた。この式から得られた薬物の線条体ドーパミン₂ 受容体占拠率は、症例 1 では 15%、症例 2 では 32% だった。なお、これら 2 名の患者の陽性症状は改善した。

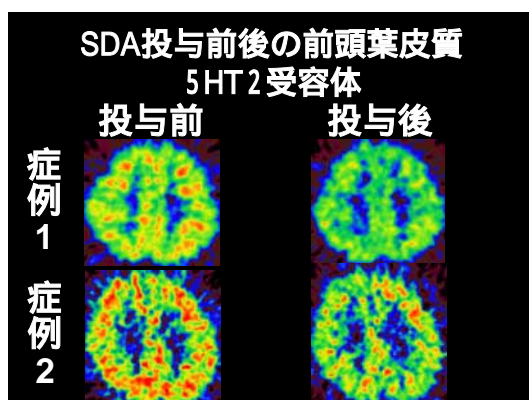


Fig.7

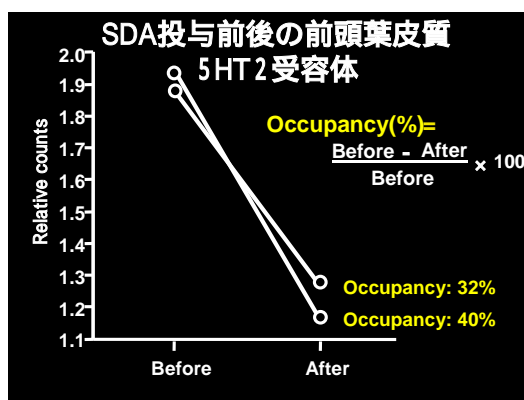


Fig.8

統合失調症患者における、薬物投与前後の前頭葉皮質セロトニン₂ 受容体画像を Fig.7 に示す。セロトニン₂ 受容体では、投与後に結合能が明らかに低下していた。

Fig.8 はこの変化を数量化したものである。縦軸は相対的な結合能である。横軸は投与前後を表す。2 名とも、投与前後で結合能が低下していた。この式から得られた薬物による前頭葉皮質

セロトニン 2 受容体占拠率は、症例 1 では 40%、症例 2 では 32%だった。なお、これら 2 名の患者の陰性症状は改善した。

4 考察

統合失調症患者の死後脳研究では、線条体ドーパミン 2 受容体数増加が認められた¹⁹⁾。だが、線条体ドーパミン 2 受容体に関するPET研究では、Wongらの患者群が対照群に比べ統計的に有意に高いとする報告以降は、有意差がないとする報告がほとんどである^{25,7,8)}。これまでの統合失調症患者の線条体ドーパミン 2 受容体に関するPET研究のメタ分析によると、患者群では対照群に比べ 12%の増加が認められたという。また、患者群では対照群に比べ標準偏差が 1.4 倍大きかった。この結果から、統合失調症患者は個体差が大きく、少ないサンプル数では有意差を検出することが困難であることが指摘されている¹⁴⁾。

統合失調症患者の死後脳研究では、前頭葉皮質セロトニン 2 受容体密度の低下が報告されている^{1,15)}。PET研究では、抗精神病薬による治療歴のある群では前頭前野に結合能低下の傾向を認めたものの、未服薬群では対照群と群間差を認めなかった¹⁸⁾。このように、ドーパミン及びセロトニンともに死後脳研究とPET研究の結果は一致しておらず、死後脳研究においては抗精神病薬の長期服用歴などの影響を考慮する必要があることを示唆している。

本研究では、症例数が少なく統計学的処理が出来なかったが、未治療統合失調症患者と正常者の線条体ドーパミン 2 及び前頭葉皮質セロトニン 2 受容体における結合能の差を認めなかった。これは今までの PET 研究の結果と一致する。

抗精神病薬の受容体占拠率に関して、治療効果をもたらすには 65～70%以上の線条体ドーパミン 2 受容体占拠率が必要であるという報告がある^{5,9)}。本研究では、それより低い占拠率で精神症状が改善した。Kapurらは抗精神病薬クエチアピンに関してドーパミン 2 受容体占拠率の経時的な検討を行い、服薬後 2,3 時間では高い占拠率を認め、急速に低下したことを報告している¹²⁾。ペロスピロンに関して、経時変化のために占拠率の低下が起こった可能性が考えられた。

セロトニン ドーパミン拮抗薬などの新規抗精神病薬では、ドーパミン 2 受容体を超えるセロトニン 2 受容体占拠率が報告されている¹⁶⁾。本研究でもドーパミン 2 受容体占拠率よりセロトニン 2 受容体占拠率が高かった。これはドーパミン 2 受容体よりセロトニン 2 受容体に対してより高い結合親和性を認めるという、*in vitro*の受容体実験で示された結果に一致した。

5 結語

1 未治療の統合失調症患者と正常者では、線条体ドーパミン 2 及び前頭葉皮質セロトニン 2 受容体における結合能の差を認めなかった。

2 統合失調症患者において、セロトニン ドーパミン拮抗薬ペロスピロンによる線条体ドーパミン 2 受容体占拠率は 10～40%、前頭葉皮質セロトニン 2 受容体占拠率は 20～40%であった。

文献

- 1 Burnet PW, Eastwood SL, Harrison PJ : 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor mRNAs and binding site densities are differentially altered in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 15 : 442-455, 1996.
- 2 Carlsson A, Lindqvist M : Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normethanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 20 : 140-144 , 1963.
- 3 Creese I, Burt DR , Snyder SH : Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 192 : 481-483 , 1976.

- 4 Crow TJ : Molecular pathology of schizophrenia : more than one disease process ?
Br Med J 280 : 66-68, 1980.
- 5 Farde L , Nordstrom AL , Wiesel FA et al : Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry 49 ; 538-544, 1992.
- 6 Farde L, Wiesel FA, Halldin C. et al : Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry 45 ; 71-76, 1988.
- 7 Farde L, Wiesel FA, Hall H et al : No D2 receptor increase in PET study of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 44 : 671-672, 1987.
- 8 Farde L, Wiesel FA, Stone-Elander S et al : D2 dopamine receptors in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. A positron emission tomography study with [¹¹C] raclopride. Arch Gen Psychiatry 47 : 213-219, 1990.
- 9 Farde L, Hall H, Ehrin et al : Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. Science 231 : 258-261, 1986.
- 10 Janssen PAJ, Niemegeers CJE, Awouters F et al : Pharmacology of risperidone(R 64 766), a new antipsychotic with serotonin-S2 and dopamine-D2 antagonistic properties. J Pharmal Exp Ther 244 : 685-693, 1988.
- 11 Kapur S, Remington G : Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. Am J Psychiatry 153 : 466-476 , 1996.
- 12 Kapur S, Zipursky R, Jones C et al : A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia : a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy . Arch Gen Psychiatry 57 : 553-559, 2000.
- 13 Keabian JW, Petzold GI ,Greengard P : Dopamine-sensitive adenylate cyclase in caudate nucleus of rat brain and its similarity to the “dopamine receptor “. Proc Natl Acad Sci USA 69 : 2145-2149 , 1972.
- 14 Laruelle M : Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. J Nucl Med 42 : 211-221, 1998.
- 15 Mita T, Hanada S, Nishino N, et al : Decreased serotonin S2 and increased dopamine D2 receptors in chronic schizophrenics. Biol Psychiatry 21 : 1407-1414, 1986.
- 16 Nyberg S, Farde L, Hallidin C : A PET study of 5-HT2 and D2 dopamine receptor occupancy induced by olanzapine in the healthy subjects. Neuropsychopharmacology 16 : 1-7, 1997.
- 17 Ohuoha DC : The role of serotonin in schizophrenia : An overview of the nomenclature, distribution and alterations of serotonin receptors in the central nervous system, Psychopharmacology 112 : S5-15 , 1993.
- 18 Okubo Y, Suhara T, Suzuki K et al : Serotonin 5-HT2 receptors in Schizophrenic patients studied by positron emission tomography. Life Sci 66 : 2455-2464, 2000.
- 19 Owen F, Cross AJ, Crow TJ et al :Increased dopamine receptor sensitivity in Schizophrenia. Lancet 2 : 223-225, 1978.
- 20 Pycock CJ , Kerwin RW , Carter CJ : Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine in rats. Nature 286 : 74-77, 1980.
- 21 Seeman P , Lee T , Chau-Wong M , et al : Antipsychotic drug doses and neuroleptic / dopamine receptors. Nature 261 : 717-719, 1976.

- 22 Wagner HN, Burns HD, Dannals RF, et al : Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science* 221 : 1264-1266, 1983.
- 23 Weinberger DR : Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia : *Arch Gen Psychiatry* 44 : 660-669 , 1987.
- 24 Wong DF, Wagner HN, Dannals RF et al : Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. *Science* 226 : 1393-1396, 1984.
- 25 Wong DF, et al : Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naïve schizophrenics. *Science* 234 : 1558-1563, 1986.
- 26 Wysowski DK, Baum C : Antipsychotic drug use in the United States 1976-1985. *Arch Gen Psychiatry* 46 : 929-932 , 1989.