

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、寺崎一典¹⁾、安田 重、酒井明夫

福田健志²⁾、小守林靖一²⁾、小笠原邦昭²⁾、小川 彰²⁾

岩手医科大学神経精神科
〒020 - 8505 盛岡市内丸 19 - 1

¹⁾岩手医科大学サイクロトロンセンター
〒020 - 0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

²⁾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¹⁾。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おり、ドーパミン2受容体(以下D2受容体)遮断により、陽性症状が改善する²⁻⁵⁾。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。セロトニン2受容体(以下5HT2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⁶⁻⁹⁾。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(Serotonin-Dopamine Antagonist)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^{8,10,11)}。しかし臨床例でセロトニン-ドーパミン拮抗薬によりどの程度脳内受容体が遮断されれば症状が改善されるかに関しては検討されていない。

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D2及び前頭葉皮質5HT2受容体の結合能の違いを知ることである。第2の目的はセロトニン-ドーパミン拮抗薬の一つであるペロスピロン(以下PER)の統合失調症患者における症状改善時の線条体D2及び前頭葉皮質5HT2受容体占拠率を知ることである。第3の目的はPERの血漿中薬物濃度を測定し、症状改善時の統合失調症患者における線条体D2及び前頭葉皮質5HT2受容体占拠率と比較することである。

2 測定方法

対象は正常ボランティア6名(平均年齢28±5、男女比5:1)と未治療の統合失調症患者10名(平均年齢29±8、男女比7:3)である。患者10名に対しては、PER投与前と投与後症状改善時の計2回PETを行った。Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; 簡易精神症状評価尺度)にて合計点が40%以上低下した時点を症状改善とした^{12,13)}。症状改善時の撮影はPER内服2時間後から開始した。線条体D2及び前頭葉皮質5HT2受容

体の測定のための PET 装置は島津社製 HEADTOME IV を用いた。この装置の空間分解能は半値幅 4.5 mm であり、スライス厚は 11 mm 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及び住友重機製自動合成装置により作成した、D2 及び 5HT2 受容体拮抗薬である [^{11}C]N-methyl-spiperone (^{11}C -NMSP) を用いた。比放射能は 734mCi/ μmol 以上だった (投与時)。撮像は ^{11}C -NMSP 770 MBq 静注後から、1 スキャン 1 分で静注直後から 70 分まで行った。19 分後の 1 スキャンを前頭葉皮質 5HT2 受容体の画像とし、60 分後の 1 スキャンを線条体 D2 受容体の画像とした^{14,15)}。

小脳を対照領域として線条体 D2 受容体(式 1)と前頭葉皮質 5HT2 受容体(式 2)の相対的な結合能を画像化した^{14,16)}。

式 1 : 両側線条体 D2 受容体の平均 count 値 / 両側小脳の平均 count 値
= 線条体 D2 受容体結合能

式 2 : 両側前頭葉皮質 5HT2 受容体の平均 count 値 / 両側小脳の平均 count 値
= 前頭葉皮質 5HT2 受容体結合能

患者における PER の線条体 D2 受容体及び前頭葉皮質 5HT2 受容体占拠の程度は治療前後の相対的な結合能の変化から求めた^{17,18)} (式 3)。

式 3 : (投与前の結合能 - 投与後の結合能) \times 100 / 投与前の結合能
= PER の受容体占拠率 (%)

PER 投与 2~3 時間後に患者 10 名の血漿中 PER 及びその主要な活性代謝体である ID15036 の濃度を測定し、D2 および 5HT2 受容体へのそれぞれの結合親和性に従って以下の式で補正した(式 4、5)。

式 4 : PER 濃度 + 0.088 \times 活性代謝体 ID15036 濃度
= D2 受容体に有効な薬物濃度
(0.088 : PER に対する ID15036 の D2 受容体への結合親和性の比)¹⁹⁾

式 5 : PER 濃度 + 0.124 \times 活性代謝体 ID15036 濃度
= 5HT2 受容体に有効な薬物濃度
(0.124 : PER に対する ID15036 の 5HT2 受容体への結合親和性の比)¹⁹⁾。

すべての被験者に対し、目的と方法について文書にて説明を行い、文書による同意を得た。

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。

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。

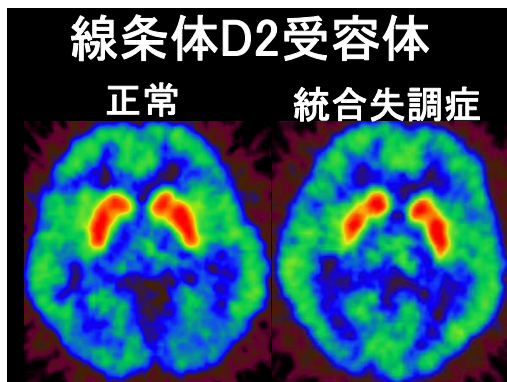


Fig. 1

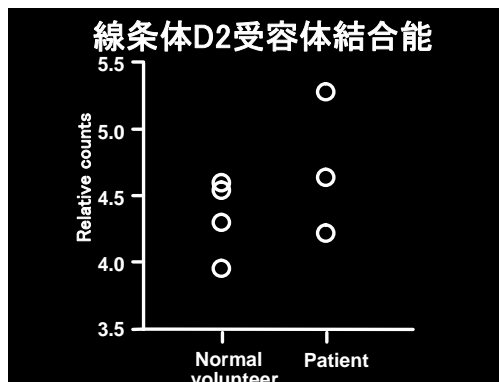


Fig. 2

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 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。

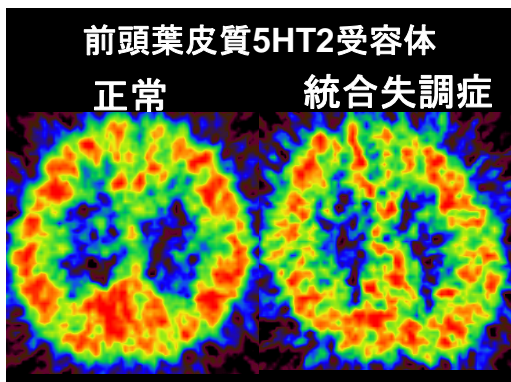


Fig. 3

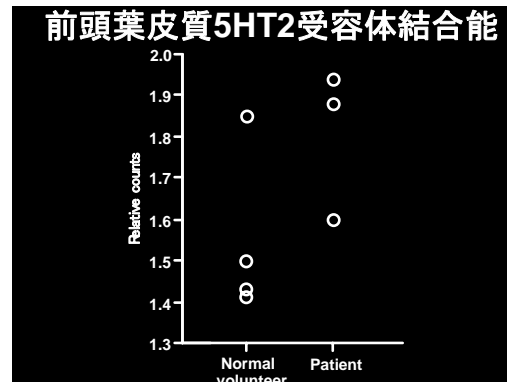


Fig. 4

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.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。

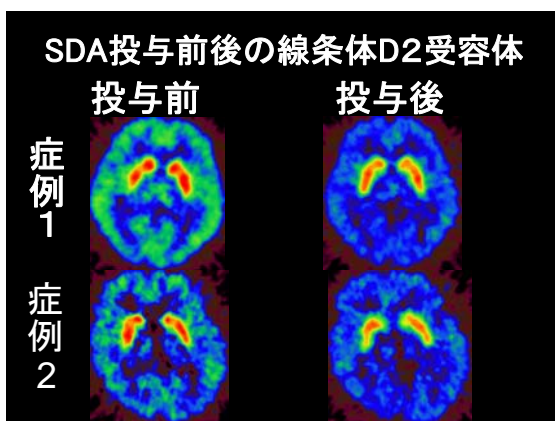


Fig. 5

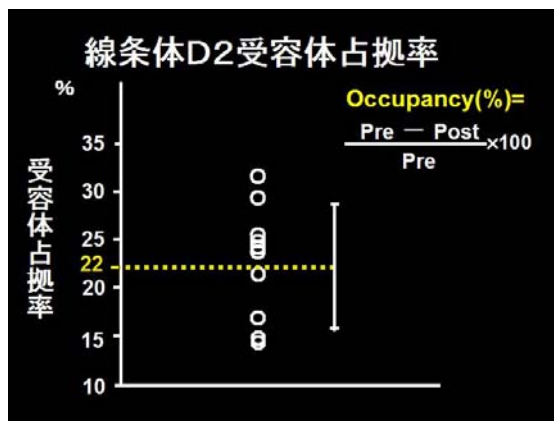


Fig. 6

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。

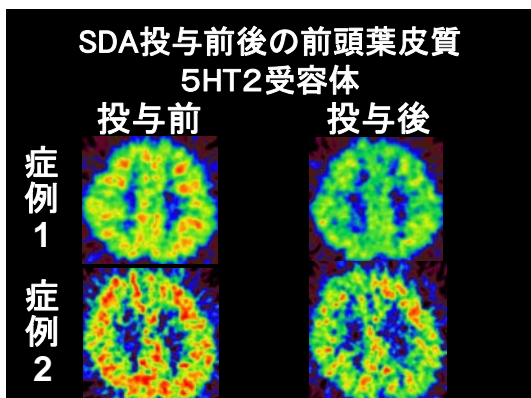


Fig. 7

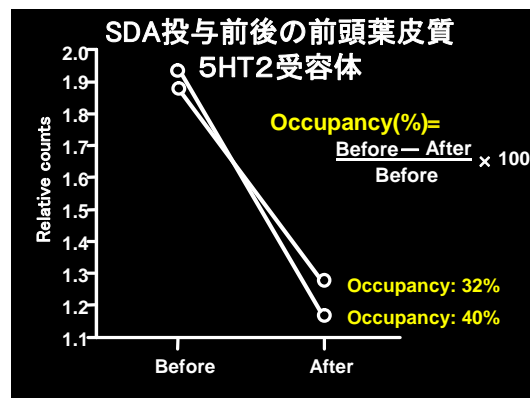


Fig. 8

血漿中薬物濃度は、線条体 D2 受容体占拠率($r=0.909$ 、 $p<0.0001$: Fig.9) 及び前頭葉皮質 5HT2 受容体占拠率($r=0.876$ 、 $p<0.0001$: Fig.10) との間に強い正の相関を認めた。

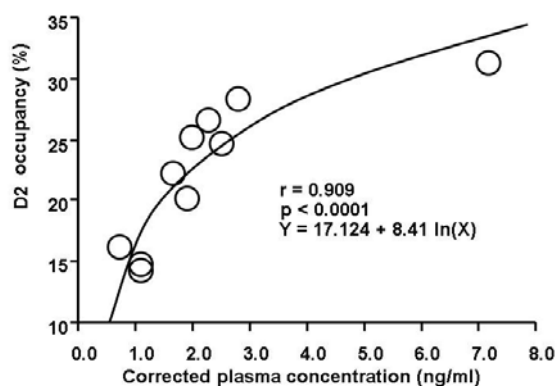


Fig. 9

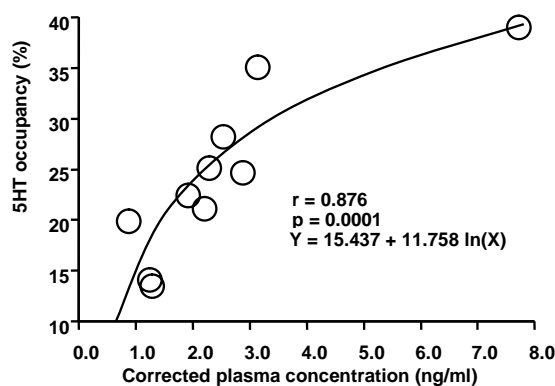


Fig. 10

4 考察

^{11}C -NMSP は線条体 D2 受容体においては 60 分以降、前頭葉皮質 5HT2 受容体においては 15 ~25 分に定常状態となるため、撮像は ^{11}C -NMSP 770 MBq 静注後から 1 スキャン 1 分で静注直後から 70 分まで行い、19 分後の 1 スキャンを前頭葉皮質 5HT2 受容体の画像とし、60 分後の 1 スキャンを線条体 D2 受容体の画像とした^{14,15)}。

本研究では、1) 未治療の統合失調症患者と正常者との間で線条体 D2 及び前頭葉皮質 5HT2 受容体における結合能の差を認めないこと、2) 統合失調症患者において症状が改善する PER の線条体 D2 受容体占拠率は平均 22%、前頭葉皮質 5HT2 受容体占拠率は平均 24%であること、3)補正後の血漿中 PER 及びその活性代謝体である ID15036 濃度と線条体 D2 及び前頭葉皮質 5HT2 受容体占拠率との間に強い正の相関を認めることが明らかになった。

統合失調症患者の死後脳研究では、線条体 D2 受容体数増加が認められている²⁰⁾。一方、線条体 D2 受容体に関する PET 研究では、患者群が対照群に比べ有意に高いとする最初の報告以降は、有意差がないとする報告がほとんどである^{15,21,22)}。

前頭葉皮質 5HT2 受容体に関しても、統合失調症患者の死後脳研究では、その密度の低下が報告されている^{23,24)}。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有意差を認めなかった²⁵⁾。両者の違いは抗精神病薬の長期服用の影響によると考えられている。本研究では、未治療の統合失調症患者と正常者との間で線条体 D2 及び前頭葉皮質 5HT2 受容体における結合能の差を認めず、過去の報告と一致していた。統合失調症患者の線条体 D2 及び前頭葉皮質 5HT2 受容体における受容体数の増加については否定的であるが、統合失調症患者の線条体におけるドーパミン放出が健常対照群に比して有意に亢進している²⁶⁾ことから、ドーパミン放出に関する機構が障害されている可能性が考えられる。また統合失調症患者の脳脊髄液中のセロトニン代謝産物濃度が低いほど陰性症状が強まるという報告²⁷⁾があることから、大脳皮質のセロトニン分解能の低下が統合失調症に関与している可能性が考えられる。

従来の抗精神病薬の受容体占拠率に関しては、治療効果をもたらすには 65~70%以上の線条体 D2 受容体占拠率が必要であるという報告がある^{17,28)}。本研究ではそれより低い占拠率で精神症状が改善した。PER と

その活性代謝体である ID15036 は線条体 D2 及び前頭葉皮質 5HT2 受容体を同時に占拠するため、従来と比べて低い占拠率であっても症状が改善したことが考えられる。またポジトロン放出核種として用いた。¹¹C-NMSP は PER 及びその活性代謝体である ID15036 に比べ D2 受容体に対して高い親和性を持つため、見かけ上の占拠率が低く示されたことが考えられる。

本研究では補正後の血漿中 PER 及び活性代謝体 ID15036 濃度は線条体 D2 及び前頭葉皮質 5HT2 受容体占拠率との間に強い正の相関を認めた。

このことから、血漿中の PER 及びその活性代謝体である ID15036 濃度を測定することによって、簡便に受容体占拠率を類推できる可能性が示唆された。現在、抗精神病薬の血中濃度は数種類の薬物では測定されているが、それは患者が大量服薬をしたときに薬物が中毒量に達しているか否かを判断するときや副作用が出現した場合または患者の服薬コンプライアンスを確認する場合であり、統合失調症本体の治療には必ずしも必要とは言えなかった。しかし本研究で示されたように、投与した薬物の血中濃度を測定することは薬物による受容体占拠率を予測する一助となり、大量服薬や副作用の場合のみならず統合失調症患者に対する薬物の効果を類推する上で有益であろうと思われた。

5 結語

- 1) 未治療の統合失調症患者と正常者では、線条体 D2 及び前頭葉皮質 5HT2 受容体における受容体数の差を認めなかった。
- 2) 統合失調症患者における PER の治療に有効な占拠率は、線条体 D2 受容体で平均 22%、前頭葉皮質 5HT2 受容体で平均 24%であり、従来よりも低い占拠率でも治療効果があった。
- 3) PER の血漿中薬物濃度を測定することにより、薬物による D2 あるいは 5HT2 受容体占拠率を類推できる可能性がある。

文献

- 1) Crow TJ: Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J* 280, 66-68, 1980.
- 2) Carlsson A and Lindqvist M: Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normethanephine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 20, 140-144, 1963.
- 3) Creese I, Burt DR and Snyder SH: Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 192, 481-483, 1976.
- 4) Keibarian JW, Petzold GI and 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.
- 5) Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, et al.: Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 261, 717-719, 1976.
- 6) Pycock CJ, Kerwin RW and Carter CJ: Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine in rats. *Nature* 286, 74-77, 1980.
- 7) Weinberger DR: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44, 660-669, 1987.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Wysowski DK and Baum C: Antipsychotic drug use in the United States 1976-1985. *Arch Gen Psychiatry* 46, 929-932, 1989.

- 11) Kapur S and Remington G: Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153, 466-476, 1996.
- 12) Beasley CM Jr, Sanger T and Satterlee W: Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed dose olanzapine trial. *Psychopharmacology* 124, 159-167, 1996.
- 13) Beasley CM Jr, Sanger T, Satterlee W: Olanzapine versus placebo and Haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 14, 111-123, 1996.
- 14) Wong DF, Wagner HN Jr, 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.
- 15) Wong DF, Wagner HN Jr, Tune LE, et al.: Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naïve schizophrenics. *Science* 234, 1558-1563, 1986.
- 16) Wagner HN, Burns HD, Dannals RF, et al.: Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science* 221, 1264-1266, 1983.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Baldwin DS and Montgomery SA: First clinical experience with olanzapine (LY 170053) results of an open-label safety and dose-rating study in patients with schizophrenia. *Int Clinical Psychopharmacol* 10, 239-244, 1995.
- 20) Owen F, Cross AJ, Crow TJ, et al.: Increased dopamine receptor sensitivity in Schizophrenia. *Lancet* 2, 223-225, 1978.
- 21) Farde L, Wiesel FA, Hall H, et al.: No D2 receptor increase in PET study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44, 671-672, 1987.
- 22) 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.
- 23) Burnet PW, Eastwood S and 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.
- 24) Mita T, Hanada S, Nishino N, et al.: Decreased serotonin 5-HT₂ and increased dopamine D2 receptors in chronic schizophrenics. *Biol Psychiatry* 21, 1407-1414, 1986.
- 25) 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.
- 26) Lauelle CM, Wagner HN Jr, 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, 1996.
- 27) Pickar DK: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44, 660-669, 1986.
- 28) Farde L, Hall H, Ehrin E, et al.: Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science* 231, 258-261, 1986.