

# 抗精神病藥

# 抗精神病薬(向精神薬)

- 抗精神病薬は、統合失調症、うつ病、躁うつ病、非定型精神病、中毒性精神病、器質性精神病などの精神病状態の治療に用いられる。

# 抗精神病薬

精神病の症状は、大きく陽性症状と陰性症状に分けられる

陽性症状	精神運動興奮で、いらいら、不眠、不安、幻覚、妄想、思考減裂など。
陰性症状	意欲喪失、自発性欠如、人嫌い、自閉、感情鈍麻など。

# 統合失調症の治療薬の発見

1953年に精神分裂病の治療薬として、2つの画期的な治療薬が発見された。

Chlorpromazine

Dopamineと拮抗

Reserpine

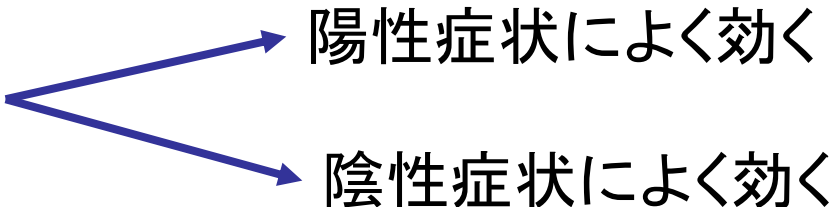
Norepinephrine  
デブリーター

# 抗精神病薬

統合失調症の症状は、大きく陽性症状と陰性症状に分けられる

陽性症状	精神運動興奮で、いらいら、不眠、不安、幻覚、妄想、思考減裂など。
陰性症状	意欲喪失、自発性欠如、人嫌い、自閉、感情鈍麻など。

定型抗精神病薬は

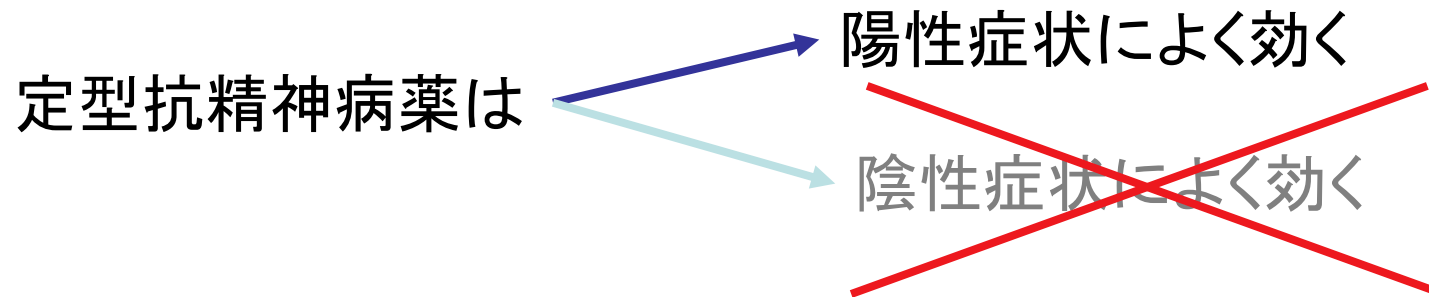


- 陽性症状によく効く
- 陰性症状によく効く

# 抗精神病薬

精神病の症状は、大きく陽性症状と陰性症状に分けられる

陽性症状	精神運動興奮で、いらいら、不眠、不安、幻覚、妄想、思考減裂など。
陰性症状	意欲喪失、自発性欠如、人嫌い、自閉、感情鈍麻など。



# 統合失調症の脳内変化

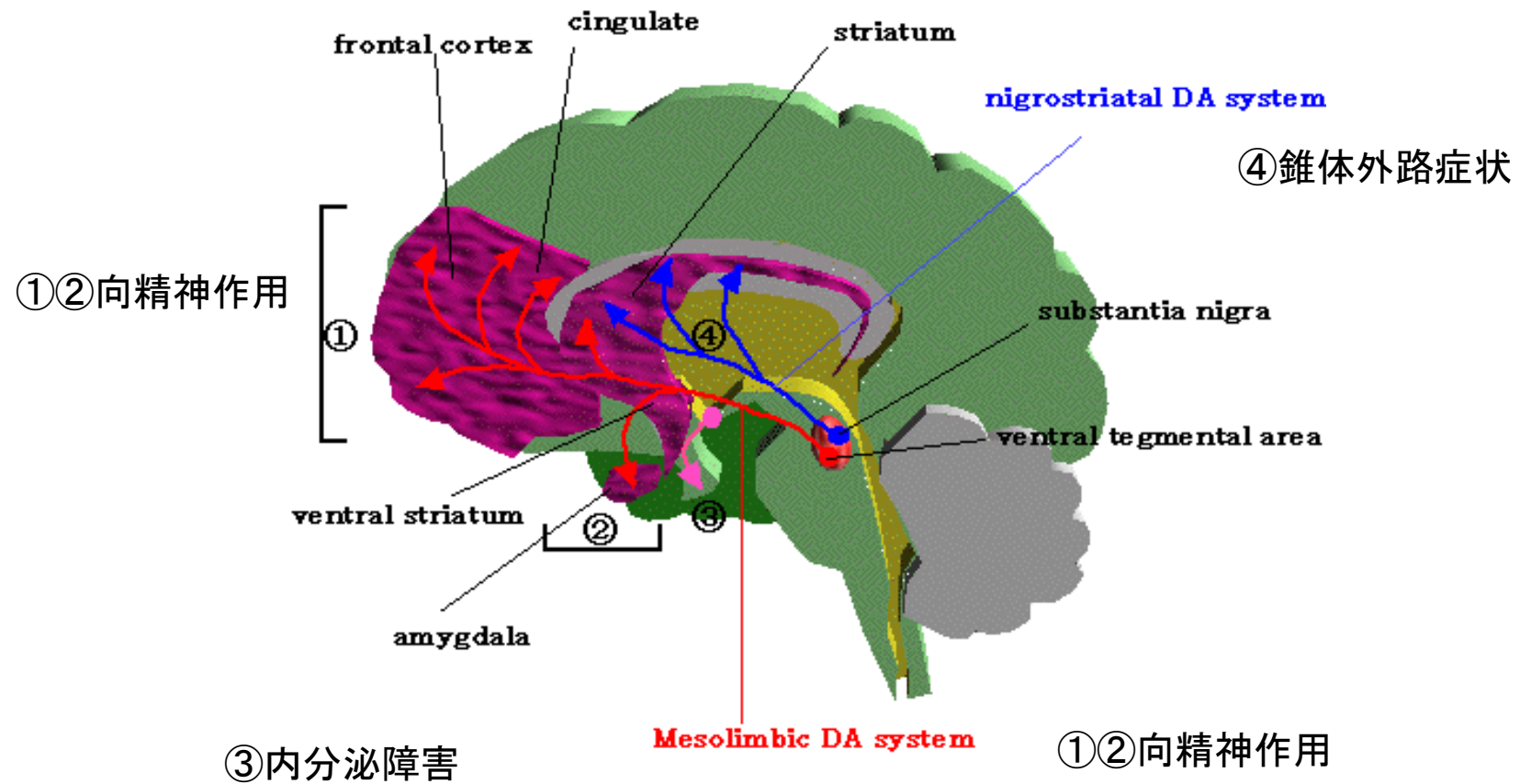
1. 神経系の発達障害

2. Dopamine系の異常

3. NMDA受容体の機能障害

4. セロトニン系の異常

## DAニューロンと抗精神病薬の作用および副作用発現

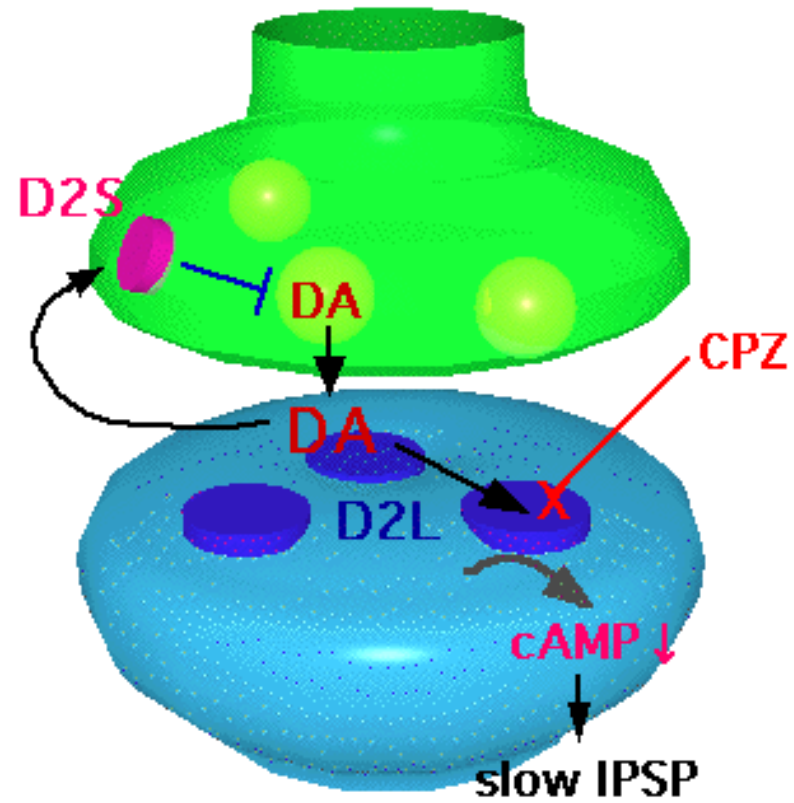




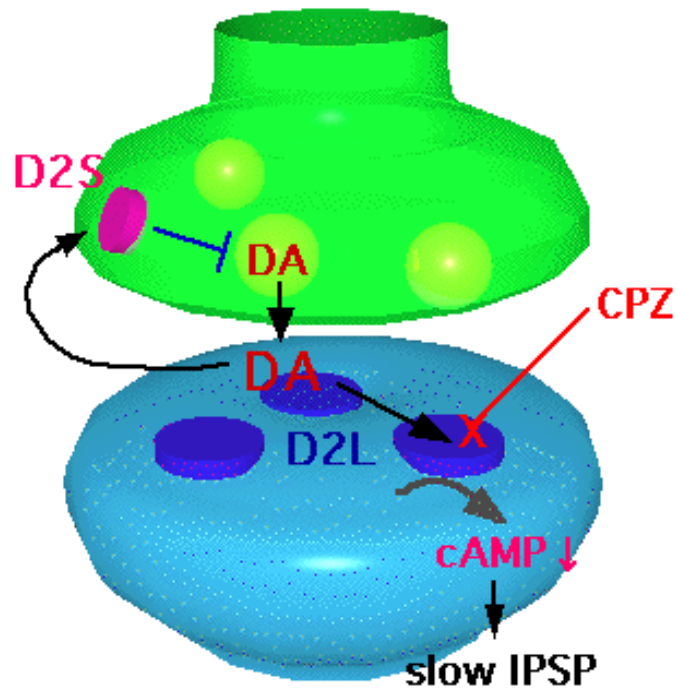
# Chlorpromazineの薬理作用

- |             |              |
|-------------|--------------|
| 1. 静穏作用     | noradrenalin |
| 2. 抗幻覚・妄想作用 | dopamine     |
| 3. 感情の安定化   | serotonin    |

# 作用機序



D2受容体遮断作用と臨床用量はよく相関する。



1. Giの活性化
2. adenylylate cyclase活性を抑制
3. cAMPが減少
4. protein kinase A活性が減少
5. CaチャンネルやKチャンネルのリン酸化抑制
6. Caの流入抑制とKの流入促進
7. slow IPSP(過分極)が生じる
8. 活動電位が抑制される

# 定型抗精神病薬

- フェノチアジン系
- ブチロフェノン系
- ベンズアミド系
- イミノベンジル系

これらはドバミン受容体D2拮抗作用を持ち、統合失調症の陽性症状を抑える。

副作用として、錐体外路症状等を持つ

 神経遮断薬とも呼ばれる

# まとめ

化学構造および性質	薬物	受容体遮断	治療効果	錐体外路症状	鎮静作用	起立性低血圧	その他
Phenothiazine系	chlorpromazine	NA>=DA	弱い	中程度	強い	強い	
	fluphenazine	DA>NA	強い	強い	弱い	大変弱い	
Thioxathene系	thiothixene	DA>>>NA	強い	中程度	中程度	中程度	意欲賦活作用
Butyrophenone系	haloperidol	DA>NA	強い	大変強い	弱い	大変弱い	1%に悪性症候群
Dibenzodiazepine系	clozapine	5-HT>NA	中程度	大変弱い	弱い	大変弱い	意欲賦活作用 agranulocytosis

# 定型抗精神病薬

化学構造による分類類	薬物	受容体遮断	治療効果	錐体外路症状	鎮静作用	起立性低血圧	その他
フェノチアジン系	クロルプロマジン	NA>=DA	弱い	中程度	強い	強い	
	フルフェナジン	DA>NA	強い	強い	弱い	大変弱い	
ブチロフェノン系	ハロペリドール	DA>NA	強い	大変強い	弱い	大変弱い	
ベンズアミド系	スルペリド	DA>NA					
イミノベンジル系	カルピプラミン	NA=0		弱い			意欲賦活作用

# 非定型抗精神病薬

1. 中脳辺縁系および大脳前頭前野への選択的抑制があり、
2. 錐体外路症状などD2受容体の遮断による副作用が少なく、
3. 陽性症状だけでなく陰性症状や認知機能障害にも改善効果がある

# 非定型抗精神病薬

- ドパミン部分アゴニスト
- セロトニン・ドパミンアンタゴニスト
- 多元受容体作用抗精神病薬

MRTA (multi-acting receptor-targeting antipsychotics)



# 非定型抗精神病薬

性質による分類	薬物	受容体遮断	治療効果	錐体外路症状	鎮静作用	その他
セロトニン・ドパミン アンタゴニスト (SDA)	リスペリドン	5-T <sub>2A</sub> >DA D4=D2	強い	弱い	弱い	
MARTA	クロザピン	5-T <sub>2A</sub> >DA D4>D2	強い	大変少ない	弱い	無顆粒症の副作用

# 抗精神病薬の選択

優位な症状	抗精神病薬の選択
陽性症状	D <sub>2</sub> 受容体拮抗作用の強いもの
陰性症状	5-HT <sub>2A</sub> 受容体拮抗作用の強いもの
不安、焦燥、妄想気分、精神運動興奮	α <sub>1</sub> 受容体拮抗作用の強いもの

# 末梢性副作用

1. 自律神経症状： $\alpha_1$  受容体とムスカリン受容体の遮断による。
2. 内分泌症状：
  - $H_1$ ,  $5-HT_{2C}$  受容体遮断：体重増加
  - $D_2$  受容体遮断減少、高プロラクチン血症
3. 過敏症反応：クロルプロマジンで急性肝障害などが起こることがある。

# 薬物の耐性と依存性

# 薬物依存の定義 (WHO)

生体と薬物との相互作用の結果として起こるある種の精神的な、有る場合には身体的な状態のことである。その薬物の精神的効果を体験するために、またあるときはその薬物が切れたときに起こる不快感を避けようとして、持続的あるいは周期的に薬物を摂取したいという脅迫的欲求を常に伴っている行動やその他の反応によって特徴付けられるものである。

# 薬物依存

- 依存性薬物を繰り返し投与すると精神依存が形成される。
- 中枢抑制薬は一般的に身体依存も形成する。
- 依存症に対しては特異的な治療薬が無い  
ため、対症療法やアゴニスト療法が行われる。

# 精神依存と身体依存

- 精神依存：精神的に薬物に頼り、薬物に対する強迫的欲求(渴望)を示す状態。
- 身体依存：身体が薬物の存在化に適応した状態であり、休薬により退薬症状が発現する状態。

# 精神依存と身体依存

1. 依存性薬物を繰り返し摂取する。
2. 精神依存が生じる
3. 快感を求める強迫的欲求により薬物摂取を繰り返す。
4. 多くの場合耐性が形成される。
5. 使用量や使用頻度が増加する。
6. 身体依存が形成される。
7. 快感を求める強迫的欲求と退薬症状を避ける強迫的欲求により、非常に強度な薬物摂取要求を示す様になる。



# 薬物耐性

- 耐性は薬物の繰り返し使用により、その効果が低下することである。
- 依存性薬物の多くは耐性を形成する。
  - コカインと大麻は耐性を形成しない。
  - 依存性薬物以外でも耐性を形成するものがある。

# 薬物耐性の種類

- 代謝耐性:薬物代謝が促進される結果、血中濃度が低下し、薬の効果が減弱する。
- 機能耐性:
  - 組織耐性:薬の濃度に適応して、薬物受容体数が増減する。あるいは受容体と細胞内情報伝達系が脱共役する。
  - 行動耐性:薬物の効果を代償して行動遂行能力を回復する。

# 逆耐性

- 逆耐性または感作

モルヒネによるマウスの自発運動促進作用は反復投与により増強されることから「逆耐性」という概念が生じた。

メタンフェタミンやコカインなどでも見られ、フラッシュバック現象と関連する。

# 依存薬物の種類

	分類	薬物	身体依存	精神依存	耐性	逆耐性
中枢抑制薬	アルコール	アルコール	+++	++	++	
	バルビツレート	バルビツール酸誘導体 ベンゾジアゼピン誘導体	+++	++	++	
	オピオイド	ヘロイン、モルヒネ コデイン、フェンタニル	+++	+++	+++	
中枢興奮薬	アンフェタミン	メタンフェタミン	—	+++	+++	
	コカイン	コカイン	—	+++	—	
	大麻	マリファナ	—	++	—	
	幻覚発現薬	LSD-25、メスカリン	—	+++	++	
	有機溶剤	トルエン、シンナー		+	+	
	ニコチン	ニコチン	+	++	+	