

2018年度平成塾通信講座

－ 第4回 －

シリーズ 2 精神疾患の病態生理と薬物療法

(7) 統合失調症の薬物療法

(8) 睡眠障害（不眠・ナルコレプシー）・薬物依存症



シリーズ 2：精神疾患の病態生理と薬物療法

(7) 統合失調症の薬物療法 (8) 薬物依存症と不眠症の薬物療法

(7) 統合失調症の薬物療法

近年、中脳（縫線核）から側坐核・線条体腹側部や大脳や中脳から皮質へ投射する脳内のセロトニン作動性神経がドパミン作動性神経を調節していることがわかり、陰性症状の発現におけるセロトニン神経系（セロトニン仮説）の働きが注目されている。特にセロトニン・ドパミン受容体遮断薬のリスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピンなどが陽性、陰性症状に有効であることがわかってきた。神経細胞の興奮的な働きをする興奮性アミノ酸のグルタミン酸（NMDA 受容体）の機能低下が陽性症状や陰性症状の発現に関与する興奮性アミノ酸異常仮説も提唱されている。

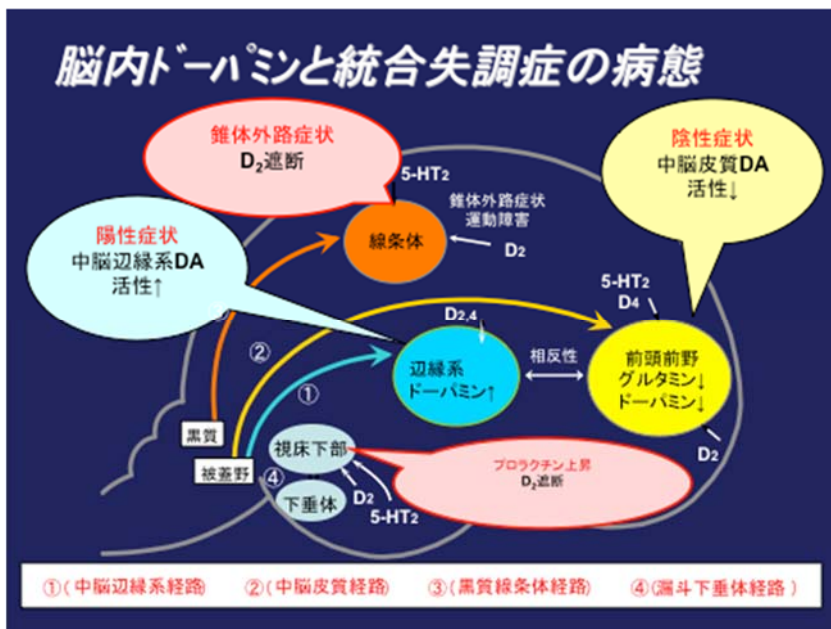
◆統合失調症 疾患番号 79 (557 頁-573 頁) _____

脳神経系において、脳内のドパミン作動性神経は中脳から上行性に黒質から線条体に投射する黒質—線条体系、腹側被蓋野から大脳皮質前頭前野へ投射する中脳—大脳皮質系、腹側被蓋野から側坐核・線条体腹側部へ投射する中脳—辺縁系（側坐核と腹側線条体、扁桃体と海馬の一部）などがある。大脳辺縁系（中脳—辺縁系：報酬経路）を支配するドパミン神経の過剰活動（D₂ 受容体）が幻覚や妄想などの陽性症状の発現を促進すると考えられ、大脳皮質（中脳—大脳皮質系：注意、計画、動機に関与する）の活動低下や抑制が感情鈍麻や認知障害などの陰性症状に関与していると考えられている。

<定義、疫学、成因、病態> (558、559 頁 参照)

統合失調症は「主として思春期に発症し、特徴的な思考障害、自我障害、感情障害、人格障害、認知機能障害などを主徴とし、多くは慢性的に経過する原因不明の疾患」である。

すなわち、思考や行動、感情を1つの目的に沿ってまとめていく能力、統合する能力が長期間にわたって低下し、その経過中にある種の幻覚、妄想、ひどくまとまりのない行動が見られる病態である。



<症状、診断> (560-562 頁 参照)

陽性症状：幻覚、幻聴、妄想、興奮、奇怪な行動、派手な症状、華々しい症状などがある。

・陰性症状：感情鈍麻と平板化、無感情、意欲減退、自閉、会話の貧困など、人格の崩壊などの症状を特徴とする症候群である。

・陽性症状は急性発症、急性増悪にみられるが、陰性症状は慢性的に（ゆっくと）進行する。

・破瓜型：破瓜期（15～16 歳）から 25 歳の発病で、陰性症状が主で感情鈍麻、自閉、無関心、独り言や空笑い、徘徊、学校や仕事を嫌う。徐々に進行し慢性化する。

予後は不良で長期的に人格荒廃をきたしやすく、統合失調症で最も多い病型である。

・緊張型：20 歳前後で突然発症することが多く、異常な精神運動で不可解な興奮、衝動行動、物を壊すなどの緊張性興奮および自発運動停止、カタレプシー、無言、拒絶症など緊張性昏迷が現れる。症状は増悪と消退を繰り返すが、薬物の反応性は良く寛解しやすい。

・妄想型：30 歳前後に発病し、妄想、幻覚（幻聴）で被害妄想、誇大妄想、嫉妬妄想などが現れる。徐々に進行悪化し、妄想が強くなるが、人格破壊は軽微である。予後は比較的良く、社会生活が可能であることが多い。

<治療> 各論（562-563 頁 参照）

- ・精神療法、リハビリテーション、電気けいれん療法
- ・薬物療法：定型精神病薬、非定型精神病薬（562-563 頁）

<治療薬>（564 -569 頁 参照）

・定型抗精神病薬（クロルプロマジンなど）は陽性症状に有効で副作用として錐体外路障害をおこす、一般的なドパミン D₂ 受容体遮断作用を基本とした薬物である。

・非定型抗精神病薬（リスベリドンなど）は錐体外路障害が少なく、陰性症状に有効で第一選択薬となっている。一般的なドパミン D₂ 受容体遮断作用とセロトニン受容体遮断作用を基本とした薬物である。

- ・ドパミン受容体部分作動薬（アリピプラゾール）
- ・多元受容体標的化精神病薬（クエチアピンなど）
- ・持続性注射製剤（569 頁

表 10

）

<薬物療法・症例>（569-573 頁 参照）

(8) 睡眠障害と薬物依存症の薬物療法

夜間中々入眠出来ず寝つくのに普段より2時間以上かかる入眠障害、一旦寝ついても夜中に目が醒め易く2回以上目が醒める中間覚醒、朝起きたときにぐっすり眠った感じの得られない熟眠障害、朝普段よりも2時間以上早く目が醒めてしまう早朝覚醒などの訴えなどがある。

この様な不眠の訴えがしばしば見られ(週2回以上)、かつ少なくとも1ヵ月間は持続する。不眠のため自らが苦痛を感じるか、社会生活または職業的機能が妨げられる。などの全てを満たすことが必要である。なお精神的なストレスや身体的苦痛のため一時的に夜間良く眠れない状態は、生理学的反応としての不眠ではありますが不眠症とは言いません。

日中に過剰な眠気または実際に眠り込むことが毎日の様に繰り返して見られる状態で、少なくとも1ヶ月間は持続し、そのため社会生活または職業的機能が妨げられ、あるいは自らが苦痛であると感じる。ただし一回の持続期間が1ヵ月より短くても繰り返して過眠期がみられるものも含まれる。

(日本睡眠学会 HP)

◆睡眠障害(不眠・ナルコレプシー) 疾患番号 **83** (604頁-613頁) ———

<定義、疫学> (605頁 参照)

<成因・病態・症状> (605-606頁 参照)

・レム睡眠

・ノンレム睡眠

ナルコレプシー：基本的な症状は日中反復する居眠り(daytime sleep episodes)がほとんど毎日、何年間にもわたって続くことである。通常10～20分位眠ると目が覚めてさっぱりしますが、2～3時間もすると再び眠気が襲ってくる。このとき意識的に体を動かしたりすることによりある程度眠気を抑える事は可能ですが、毎日続く眠気に打ち克つことは

困難です。このほか普通の人であれば緊張してまず居眠りなどしない場面、例えば試験中とか商談中等でも急に強い眠気が起り数分間程度眠り込んでしまうことがあり、これを睡眠発作(sleep attacks)と言う。

次に大切な基本症状は情動脱力発作 (cataplexy)である。大笑いしたり、得意になったり、興奮して怒ったりするなど、主に強い陽性感情の動きをきっかけにして、全身あるいは膝、腰、頸、顎、頬、眼瞼などの姿勢筋の力が両側性に突然脱けてしまう発作である。
(日本睡眠学会 HP)

<診断・治療> (606-613 頁 参照)

不眠症・ナルコレプシー (606—609 頁 参照)

ナルコレプシー：ナルコレプシーの病因の1つに神経伝達物質のオレキシンの欠乏がある。オレキシンは覚醒レベルの維持、睡眠・覚醒状態の適切な維持・制御に重要な役割を持っていて、視床下部から分泌される神経伝達物質である。

<治療薬> (610-613 頁 参照)

・睡眠薬 (611 頁

表 4

)

超短時間型のトリアゾラムなどのベンゾジアゼピン(BZ)系およびゾピクロン、ゾルピデムなどの非 BZ 系睡眠薬が使用されている。これらの中でも従来から臨床現場で広く使用されている中心的な睡眠薬は BZ および非 BZ 系薬である。一方、2014 年オレキシン受容体拮抗薬のスボレキサントが臨床使用されるようになった。スボレキサントは視床下部で産生し覚醒を維持する神経伝達物質であるオレキシンの受容体への結合を遮断することで、過剰な覚醒状態を抑制し、脳を覚醒状態から睡眠状態へと移行させると考えられている。また、メラトニン受容体作動薬としてラメルテオンがある。

・中枢神経刺激薬

ペモリン、メチルフェニデートがあるが、現在はモダフィニル（モディオダール）が多く使われている。これには、メチルフェニデートやペモリンに比べて脳内ドパミン神経の作用が弱く依存性の問題や肝臓への影響が少ないことなどがあげられている。モダフィニルはナルコレプシーの治療薬として承認され、最大 30 日分まで処方せんが可能となっている。モダフィニルの血中濃度の半減期は 12 時間と比較的長く、朝食後に 1 回飲むだけで約 8 時間効果が持続する。

◆ **薬物依存症** 疾患番号 84 ((614 頁-620 頁))

<定義、疫学> (615 頁 参照)

<成因> (615 頁-618 頁 参照)

・依存性薬物 (619 頁 表1)

アメリカ依存医学会によると、以下のように分類される。

- 覚せい剤 (中度から重度の精神的依存、離脱は単純に心身、精神的):
- アンフェタミン、メタンフェタミン
- コカイン
- ニコチン
- カフェイン
- 鎮静剤 と 睡眠薬 (軽度から重度の精神的依存、重度の身体依存、急な離脱が致命的になることがある)
- アルコール
- バルビツール酸
- ベンゾジアゼピン：特にフルニトラゼパム、トリアゾラム、テマゼパムおよびニメタゼパム、Z 薬もベンゾジアゼピンと同様である

- メタカロン、キナゾリン関連の鎮静催眠薬
- 麻薬類
- 大麻
- アヘン剤とオピオイド鎮痛薬（軽度から重度の精神依存、軽度から重度の身体依存、急な離脱が致命的になることはほとんどない）
- モルヒネ と コデイン、それらの天然麻薬性鎮痛薬
- 半合成アヘン(ヘロインなどモルヒネジアセテート、ジアセチルモルヒネ) オキシシドン、ブプレノルフィン、ヒドロモルフォン
- 全合成オピオイド：フェンタニル、メペリジン、ペチジン、メサドン

・薬物乱用

乱用される危険性を有する薬物は主に脳に作用し精神活動に影響を与える作用を持っている。その薬物は中枢神経系を興奮あるいは抑制を繰り返すことにより、陶酔感、多幸感、酩酊、不安の除去、幻覚などをもたらす働きがある。

・薬物依存

依存性薬物の乱用を繰り返すうちに「その薬物の使用をやめようとしても、容易にやめることができない生体の状態」を薬物依存という。薬物依存は、精神依存と身体依存の二つに分類されている。依存性薬物に共通した特徴としては精神依存が形成される点であり、薬物依存の本質は精神依存である。依存性薬物を摂取すると、脳内の腹側被蓋野のドーパミン神経系が活性化されることによって、非常に強力な陶酔感や多幸感を感じる。繰り返し摂取することで、脳内の神経機能に異常が生じ、この感覚が忘れられなくなり、精神依存に陥ると考えられている。一方、薬物を繰り返し使用すると、薬物の効果が減弱、消失すると渴望が生じると同時に、手のふるえや下痢等の離脱症状が発現する。この苦痛及び不快な状態から逃れるために、薬物摂取の渴望が増強されてしまう。したがって、身体依存は薬物依存の本質である精神依存を強める効果があると考えられている。

<病態・症状> (618 頁 参照)

<治療> (618-620 頁 参照)

・依存性薬物の中止

・精神療法

・薬物療法

 幻覚・妄想、精神運動興奮

 うつ状態

 不安・不眠

 モルヒネ依存

 ニコチン依存

<症例> (620 頁 参照)