

## 電気けいれん療法のドパミン過感受性精神病に対する過感受性解除作用の検討

小田靖典

千葉大学大学院医学研究院 精神医学

### 【研究の背景】

現在でも治療抵抗性とされる統合失調症患者は多く、このような患者に多量の抗精神病薬を投与することで、更なる病状の悪化を招くことが知られている。このような背景のもとに我々は疫学的研究を行い、**治療抵抗性統合失調症患者のおよそ 7 割に DSP エピソードがある**ことを確認した(Suzuki et al. Psychiatry Research 2015)。そのため、DSP に対する新たな治療法の確立は、治療抵抗性統合失調症治療に多大な恩恵をもたらすと考えられるが、既に我々の研究室ではドパミンパーシャルアゴニストによる DSP の改善効果(Tadokoro et al. Schizophrenia Bulletin 2012)や持効性注射剤治療の有効性(Kimura et al. Schizophrenia Research 2014)など、DSP の治療に主眼をおいた研究を多く報告している。また、申請者らは DSP モデルラットを作製、使用した研究で、DSP における DRD2 の細胞内取り込み異常メカニズムについてや(Oda et al. Journal of Psychopharmacology 2015)、グルタミン酸シグナル異常についても既に報告した(Oda et al. Psychopharmacology 2017)。しかしながら、一度形成された DSP を解除する治療法については現時点ではドパミンパーシャルアゴニストによる治療法しか報告されていない。そのため、DSP の機序を理解し適正にコントロールするだけでなく、一度形成された DSP を正常化する治療法の確立が喫緊の課題であると言える。

### 【目 的】

治療抵抗性統合失調症の治療として ES が有効であることが広く知られており、臨床場面でも DSP に対して ES を行い著明な改善を得た症例が多数存在する。ところで、先行研究によると動物実験では ES に DRD2 代償性増加の予防効果があることや(Bernard et al. J Pharmacology 1982)、うつ病患者に対する ES により DRD2 の down-regulation が生じること等が報告されている(Okubo et al. J Clin Psychiatry 2010)。よって、本研究は ES は DRD2 の down-regulation を介した DSP 改善および解除効果を有すると仮説を立て、その検証を主眼として行うものである。

### 【方 法】

抗精神病薬ハロペリドール(HAL)を慢性的に過剰投与し DSP モデルラットを作製する。その後、DSP モデルラットを ES と行う群と HAL 継続群、溶媒投与群に振り分け、以下の各実験を行った。

- ① 放射性リガンド(ラクロプライド)を用いた DRD2 の結合試験により、代償性に増加した線条体中の DRD2 受容体密度に ES が与える効果を評価する。
- ② 自発運動量測定試験により、ES のドパミン過感受性状態改善効果を検討する。

### 【結 果】

DRD2 受容体結合試験では、ES により DSP モデルラット線条体中の DRD2 密度が ES を行わなかった DSP モデルラット群と比較して優位に低下しており、また対照群との間に有意差は認めなかった。一方で、実際に DSP 改善効果があるかどうかを自発運動量測定試験により評価したが、ES を行った DSP モデルラット群では行動量が対照群と有意差がなくなるまでに減少していた。

## 【考 察】

ES により DSP の主な機序と考えられる DRD2 の代償性増加が正常状態に戻っており、かつ実際の自発運動量も対照群と同レベルまでに低下していた。このことから、我々の仮説通り ES には DSP 解除効果があることが示唆された。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

現在でも治療抵抗性とされる統合失調症患者は一定数存在するが、数多くある治療法の中でも ES は一際有効な治療法である。今回の研究により ES が代償性に増加した DRD2 の down-regulation を引き起こすことが証明されたことで、DSP の根本的治療につながる新しい知見を手に入れることができたと考えられる。これまでの DSP 治療戦略が DRD2 を標的としていたことに対し、本研究では ES により DSP 状態の正常化を図るため、薬剤性パーキンソニズムによる治療不耐性 DSP 患者への有効性や、更には我が国にはまだ多い多剤併用治療抵抗性 DSP 患者に対しても、ES に伴い抗精神病薬を維持するのではなく安全に漸減できる可能性もあり、今後の治療抵抗性統合失調症治療に多大な益となるであろうことが予測される。

## 【参考・引用文献】

1. Suzuki T, Kanahara N, Yamanaka H, Takase M, Kimura H, Watanabe H, Iyo M. Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2015 Jun 30; 227(2-3):278-82. doi: 10.1016/j.psychres.2015.02.021. Epub 2015 Mar 31. PubMed PMID: 25863824.
2. Tadokoro S, Okamura N, Sekine Y, Kanahara N, Hashimoto K, Iyo M. Chronic treatment with aripiprazole prevents development of dopamine supersensitivity and potentially supersensitivity psychosis. *Schizophr Bull.* 2012 Sep; 38(5):1012-20. doi: 10.1093/schbul/sbr006. Epub 2011 Mar 14. PubMed PMID: 21402722; PubMed Central PMCID: PMC3446226.
3. Kimura H, Kanahara N, Komatsu N, Ishige M, Muneoka K, Yoshimura M, Yamanaka H, Suzuki T, Komatsu H, Sasaki T, Hashimoto T, Hasegawa T, Shiina A, Ishikawa M, Sekine Y, Shiraishi T, Watanabe H, Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. A prospective comparative study of risperidone long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr Res.* 2014 May; 155(1-3):52-8. doi: 10.1016/j.schres.2014.02.022. Epub 2014 Mar 23. PubMed PMID: 24667073
4. Oda Y, Tadokoro S, Takase M, Kanahara N, Watanabe H, Shirayama Y, Hashimoto K, Iyo M. G protein-coupled receptor kinase 6/β-arrestin 2 system in a rat model of dopamine supersensitivity psychosis. *J Psychopharmacol.* 2015 Dec; 29(12):1308-13. doi: 10.1177/0269881115593903. Epub 2015 Jul 14. PubMed PMID: 26174132.
5. Oda Y, Fujita Y, Oishi K, Nakata Y, Takase M, Niitsu T, Kanahara N, Shirayama Y, Hashimoto K, Iyo M. Alterations in glutamatergic signaling in the brain of dopamine supersensitivity psychosis and non-supersensitivity psychosis model rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2017 Oct; 234(20):3027-3036. doi: 10.1007/s00213-017-4695-5. Epub 2017 Jul 25. PubMed PMID: 28744562.
6. Bernard L et al. Electroconvulsive shock prevents dopamine receptor supersensitivity. *European Journal of Pharmacology*, 80 (1982). 131 - 134
7. Saijo T, Takano A, Suhara T, Arakawa R, Okumura M, Ichimiya T, Ito H, Okubo Y. Electroconvulsive therapy decreases dopamine D<sub>2</sub>receptor binding in the anterior cingulate in patients with depression: a controlled study using positron emission tomography with radioligand [<sup>11</sup>C]FLB 457. *J Clin Psychiatry.* 2010 Jun; 71(6):793-9. doi: 10.4088/JCP.08m04746blu. Epub 2009 Dec 15. PubMed PMID: 20021995.