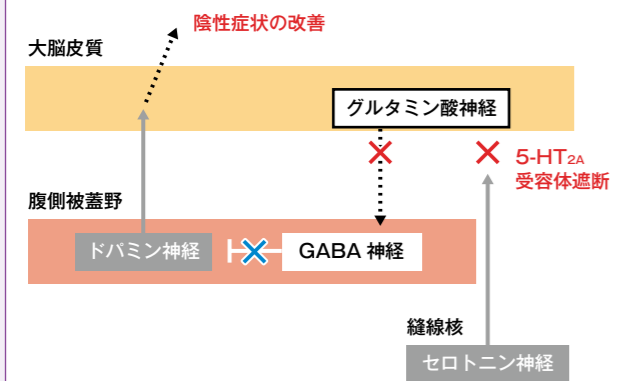


図1 脳の主なドーパミン神経系

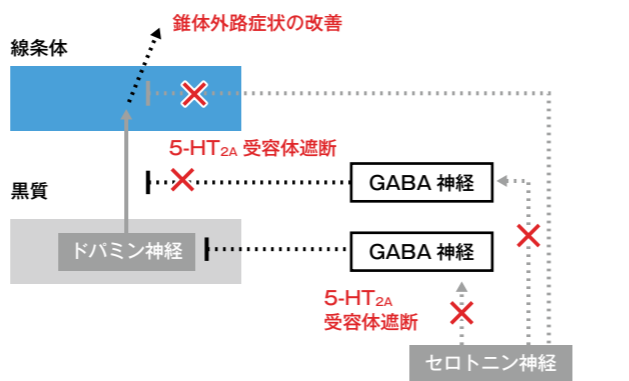
脳内のドーパミン神経系は主に①中脳の腹側被蓋野から大脳辺縁系に刺激を伝える中脳辺縁系、②中脳の腹側被蓋野から大脳皮質に刺激を伝える中脳皮質系、③中脳の黒質から大脳基底核にある線条体に刺激を伝える黒質線条体系、④視床下部から下垂体に刺激を伝える漏斗下垂体系の4つに分類できる。

A 5-HT<sub>2A</sub> 受容体遮断による中脳皮質系のドーパミン抑制のキャンセル



抗精神病薬による D<sub>2</sub> 受容体の遮断は、皮質に投射するドーパミン神経系を抑制することで陰性症状の増悪を引き起こす。セロトニン神経系は皮質においてドーパミン神経系の作用を抑制するが陽性症状の治療に重要な中脳辺縁系のドーパミン神経系には影響を示さない。5-HT<sub>2A</sub> 受容体遮断作用を併せ持つ第二世代抗精神病薬はセロトニン神経系によるドーパミン抑制をキャンセルすることで陰性症状を改善させる。

B 5-HT<sub>2A</sub> 受容体遮断による黒質線条体系のドーパミン抑制のキャンセル



黒質線条体系においては、ドーパミン神経系はアセチルコリン神経系に作用してアセチルコリンの遊離を抑制している。セロトニン神経系は、黒質線条体系において、ドーパミン神経系の作用を抑制する。抗精神病薬による D<sub>2</sub> 受容体の遮断は、アセチルコリン神経系の活動を活発にし錐体外路症状を引き起こす。5-HT<sub>2A</sub> 受容体遮断作用を併せ持つ第二世代抗精神病薬はセロトニン神経系によるドーパミン抑制をキャンセルすることで錐体外路症状を改善させる。

図2 5-HT<sub>2A</sub> 受容体遮断による副作用の軽減

5-HT<sub>2A</sub> 受容体遮断作用を併せ持つ第二世代抗精神病薬は中脳皮質系や黒質線条体系のドーパミン神経系を抑制的に制御しているセロトニン神経を遮断することで中脳皮質系や黒質線条体系におけるドーパミン抑制をキャンセルし、陰性症状の増悪や錐体外路症状を軽減する。

## 食欲の調節機構

抗精神病薬と糖尿病発症リスクとの関連性を考えるうえで「食欲調節メカニズム」の理解が不可欠である。食欲は代謝恒常性を維持する機構と恒常性を超えて過食に至る機構の2つによって制御されている<sup>5)</sup>。それぞれについて簡単に述べる。

### 代謝恒常性を維持する機構(ホメオスタティック系)

この調節に関わる代表的な領域は視床下部と脳幹である。視床下部弓状核は血液脳関門機能が緩い正中隆起に近接しており、ホルモンなどの栄養代謝シグナルによって伝えられる全身のエネルギー需給バランスを感知する。弓状核に存在する POMC (pro-opiomelano-cortin) ニューロンは摂食を抑制し、AgRP (agouti-related peptide) ニューロンは摂食を促進する。両者は MC4R (melanocortin-4 receptor) を発現する二次中枢(室傍核、腹内側核、外側核)に投射<sup>6,7)</sup>し、二次中枢の活性を拮抗的に調整してエネルギーの摂取と消費を調節している(図3)。

視床下部に投射するセロトニン神経細胞やヒスタミン神経細胞も摂食を抑制する。5-HT<sub>2C</sub> 受容体は弓状核の POMC ニューロンの活動性を亢進させて摂食を抑制する<sup>8-10)</sup>。H<sub>1</sub> 受容体は室傍核や腹内側核を含む食欲中枢を抑制する。

### 恒常性を超えて過食に到る機構(ヘドニック系)

この調節には「報酬系」を司る中脳辺縁系(腹側被蓋野から腹側線条体に投射)や中脳皮質系(腹側被蓋野から前頭前野に投射)のドーパミン神経細胞が関与する<sup>11)</sup>。報酬系の変調により報酬刺激が得られにくくなると、さらなる報酬刺激を求めて過食するようになる。たとえば、D<sub>2</sub> 受容体を遮断する抗精神病薬を用いると fMRI で描出される報酬系活性が低下し、その程度が強いほど体重が増加することが示されている<sup>12)</sup>。

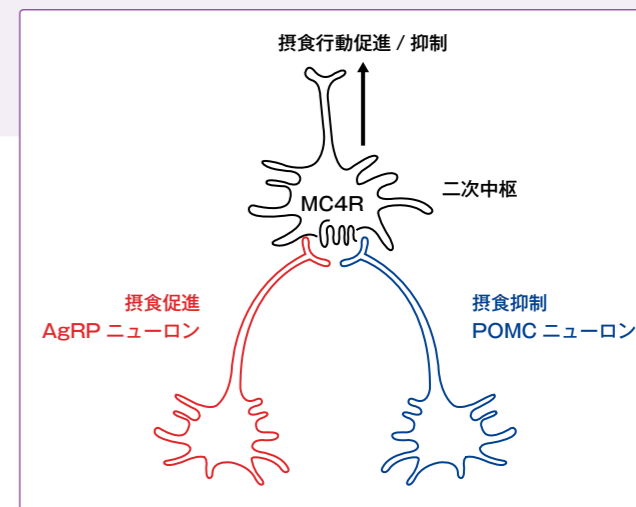


図3 視床下部での食欲の調節

弓状核の AgRP ニューロンは摂食行動を促進し、POMC ニューロンは摂食行動を抑制する。両者は MC4R を発現する二次中枢(室傍核、腹内側核、外側核)に投射し、二次中枢の活性を拮抗的に制御することにより、エネルギーの摂取と消費を調節する。

## 抗精神病薬と糖尿病

第二世代抗精神病薬の使用に伴う体重増加、糖尿病、脂質異常症、心血管病の発症リスク増大に警鐘が鳴らされている。糖尿病のリスクが高いのは、第二世代抗精神病薬のなかでも MARTA に属するクロザピン、オランザピン、クエチアピンである。本邦の添付文書においてはオランザピンやクエチアピンは糖尿病患者に対して禁忌となっている<sup>13)</sup>。米国のコンセンサスガイドラインではクロザピンやオランザピンが高リスク、クエチアピンが中リスクとされている<sup>14)</sup>。

これらの薬剤が糖尿病を引き起こす機序として、抗精神病薬一般に共通する作用である D<sub>2</sub> 受容体の遮断に加え、MARTA に特徴的な作用である H<sub>1</sub> 受容体と 5-HT<sub>2C</sub> 受容体の遮断により一層の食欲亢進および体重増加が引き起こされ、インスリン抵抗性が増大し最終的に糖尿病発症に至るという仮説<sup>15)</sup>が提唱されてきた。これは体重の増加を伴って糖尿病を発症した症例には合理的説明であるが、抗精神病薬投与後に体重の増加を介さずに糖尿