

遅発性ジスキネジア患者のアミン代謝 — Oxypertine 及び Hydroxyzine Pamoate の効果より —

岡山大学医学部神経精神医学教室（主任：大月三郎教授）

長 尾 卓 夫

（昭和55年5月13日受稿）

Key words: tardive dyskinesia, amine metabolites,
cyclic nucleotides, oxypertine,
hydroxyzine pamoate.

緒 言

抗精神病薬は、抗精神病作用を主とするものであるが、また、錐体外路症状の惹起作用、及び、下垂体前葉ホルモン、特にプロラクチン分泌調節の作用も合わせ持つ。

抗精神病薬の作用機序は、主として dopamine (DA) 受容体の遮断によるとされている。

脳内の DA 作働系のうち、中脳一辺縁系と中脳一皮質系が精神症状の発現と密接な関係をもつと推定されている。また、錐体外路症状は、黒質一線条体系に関係し、プロラクチン分泌は、視床下部一下垂体系が関係していると考えられている。

抗精神病薬の投与により、振戦、筋強剛などのパーキンソン症状やジストニアなどの錐体外路症状が臨床的によくみられるが、これらの多くは、急性の反応としてみられるものであり、黒質一線条体系の DA 受容体遮断によるものと理解される。

しかし、最近、注目されている遅発性ジスキネジアは、慢性的な抗精神病薬の投与の結果出現してくるとされ、主として精神薬理学的知見から、DA 受容体の感受性亢進やコリン系の機能低下が病因であろうと考えられている¹⁻³⁾。この DA 受容体の感受性亢進は、長期に渡る DA 受容体の抗精神病薬による遮断の結果、代償的におこってきたものと考えられている。しかし、

臨床生化学的には、DA 受容体の感受性亢進を示す直接的な証拠は得られていない。

著者⁴⁾も、既に、DA, norepinephrine (NE), serotonin (5HT) の主要代謝物質である homovanillic acid (HVA), 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG), 5-hydroxyindoleacetic acid (5HIAA) 及び、二次メッセンジャーと考えられている 3', 5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP), 3', 5'-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) の髄液中濃度を、遅発性ジスキネジア患者について測定して報告をした。そして、sodium valproate, cyproheptadine 投与による変化から、DA 系の活動亢進状態とコリン系の機能低下が遅発性ジスキネジアの発生基盤にあると推論した。

今回は、更に、遅発性ジスキネジアに有効と報告されている oxypertine⁵⁾, hydroxyzine pamoate⁶⁾ (以下、hydroxyzine) を二重盲検的に投与を行い、また、髄液中の代謝物質の蓄積を亢め、代謝回転をより正確にみるため、髄液採取において probenecid 法を用いた。そして、治療前後におけるアミン代謝物質、cAMP, cGMP の変化と治療効果について検討した。

対象と方法

対象は抗精神病薬による治療歴が10年以上で、ジスキネジアの発現が少くとも1年以上前である慢性分裂病患者15名（男性5名、女性10名）

であり、全て同意を得て行った。また、投与中の抗精神病薬は、そのまま継続したままで行った。

15名のうち、1例は肺炎の併発、1例は精神症状の悪化で脱落 (oxypertine 投与例) し、1例は遅発性ジスキネジアに有効とされている sodium valproate を服用していたために除外したため12例が対象となった。このうち oxypertine 群4名 (男性2名、女性2名)、hydroxyzine 群4名 (男性1名、女性3名)、プラセボ群4名 (男性1名、女性3名) となった。

各群の年齢、投与中の抗精神病薬量、抗精神病薬による継続治療期間を表1に示したが、各群において有意差は認めなかった。

方法は二重盲検法で行い、oxypertine, hydroxyzine 及びプラセボとして乳糖を同色、同型のカプセルに入れ (oxypertine, hydroxyzine は1カプセル中30mg含有)、第1週目は、1日2カプセル、第2週目は、1日4カプセル、第3週目は、1日5カプセルを投与した。

投与前と投与3週後に、精神症状の評価とジスキネジアの状態を8mmフィルムに収録した。精神症状はBrief Psychiatric Rating Scale (BPRS)⁷⁾を用いて同一精神科医が評価を行った。ジスキネジアの評価は、Gerlachら⁸⁾の評価尺度を用いて、二人の神経科医が投薬内容を知らされずに行った。

また、同じく投与前と投与3週後に腰椎穿刺を行った。腰椎穿刺は、前夜より安静臥床にしたまま、午前7時、10時、午後1時の3回に各々1gのprobenecidを投与した後、午後3時に行い、最初に流出する5mlをHVA、MHPG、5-HIAA及び総蛋白量の定量に用い、次いで流出する0.5~1mlにはEDTAを最終濃度5mMとなるように加え、cAMPとcGMPの定量に用いた。

髄液は可及的速やかに-70℃に測定まで、凍結保存した。

HVA、MHPG、5HIAAはKorfら⁹⁾の方法を一部修正して蛍光法で測定⁴⁾し、cAMP、cGMPはYAMASA Assay Kitによってラジオイミューノアッセイ法で測定した。

なお、髄液検査において、髄液圧、細胞数、総蛋白量は全例正常域にあった。

服薬中の抗精神病薬量はSeemanとLee¹⁰⁾の報告を参考にして、各薬物をchlorpromazine量に換算した。

結 果

Oxypertine 群の1例と、プラセボ群の1例は、MHPG 蛍光に干渉する carbamazepine を服用していたため、この2例については、MHPG 検定から除外した。

Oxypertine 投与群では、投与後においてHVAの有意な低下とcAMPの有意な上昇が認められたが、MHPG、5HIAA、cGMPでは有意な差はみられなかった。また、BPRSでは変化はなく、ジスキネジアは4例中3例で改善がみられたが、ジスキネジア評価の前後差では、評価値の低下の傾向 ($0.05 < P < 0.1$) を示した有意な差はなかった。(表2)

Hydroxyzine 投与群では、5HIAAが投与後において有意な低下を示した他は有意な差は認めなかった。(表3)

しかし、ジスキネジアは4例中2例で改善が認められ、この2例ではHVAの低下がみられた。

プラセボ群では、いずれの物質においても有意な変化はみられなかった。またBPRS及びジスキネジアの変化もみられなかった。(表4)

アミン代謝物質及び環状ヌクレオチド相互間では、HVAと5HIAA ($r=0.801, P<0.01$)、HVAとcAMP ($r=0.790, P<0.01$)、5HIAAとcAMP ($r=0.675, P<0.05$)、cAMPとcGMP ($r=0.613, P<0.05$)の間で有意な相関関係がみられた。

考 察

遅発性ジスキネジアの病因は、まだ明らかではないが、精神薬理学的な方向から、DA作動系の活動亢進状態にあると考えられている。その理由として、DA受容体遮断剤である抗精神病薬中断によっておこることが多い¹¹⁾こと、逆に、DA活動を抑制する処置、即ち、抗精神病薬の増量¹²⁾や、reserpine¹³⁾やtetrabenazine¹⁴⁾などのDA枯渇剤の投与、DA合成阻害剤である α -methyl-p-tyrosine²⁾の投与によって軽快すること、またジスキネジアの改善をおこす薬剤

表1 各群における年齢、投与中の抗精神病薬量及び治療年数

	年 令(才)	抗精神病薬量*(mg)	抗精神病薬による治療年数
Oxypertine群	64.0±3.9	273±223	16.8±2.1
Hydroxyzine群	59.0±10.4	501±579	14.0±2.8
プラセボ群	55.8±17.4	560±542	17.0±3.4

Mean±S.D. *: Chlorpromazine 換算量

表2. Oxypertine 投与前后におけるアミン代謝物質、環状ヌクレオチド、BPRS、ジスキネジア評価の変化

	H V A ng/ml	M H P G ng/ml	5 H I A A ng/ml	c A M P pmole/ml	c G M P pmole/ml	B P R S	Score of Dyskinesia
投 与 前	221.8±28.0	11.7±3.8	65.5±7.4	70.0±5.5	17.0±2.1	49.8±2.8	10.9±3.4
投 与 后	152.3±17.8	20.3±3.9	70.0±8.3	83.5±5.0	17.0±2.7	47.5±3.0	4.5±2.8
前後の差	-70.3±11.6*	8.7±6.2	4.5±1.9	12.5±2.5**	0.0±1.3	-2.3±2.3	-6.4±2.1

Mean±S.E. *: P<0.01 **: P<0.02 MHPGはcarbamazepine 服薬者1名除外のためN=3

表3. Hydroxyzine 投与前后におけるアミン代謝物質、環状ヌクレオチド、BPRS、ジスキネジア評価の変化

	H V A ng/ml	M H P G ng/ml	5 H I A A ng/ml	c A M P pmole/ml	c G M P pmole/ml	B P R S	Score of Dyskinesia
投 与 前	155.3±40.5	15.3±3.8	44.3±8.7	45.8±2.3	13.3±1.7	40.0±4.0	15.3±3.9
投 与 后	179.0±68.8	14.3±3.7	35.8±9.9	47.8±1.6	13.0±1.2	37.8±6.0	10.4±5.0
前後の差	23.8±29.4	-1.0±5.1	-8.5±2.2*	2.0±1.0	-0.3±0.5	-2.3±2.7	-4.9±3.9

Mean±S.E. *: P<0.05

表4. プラセボ投与前后におけるアミン代謝物質、環状ヌクレオチド、BPRS、ジスキネジア評価の変化

	H V A ng/ml	M H P G ng/ml	5 H I A A ng/ml	c A M P pmole/ml	c G M P pmole/ml	B P R S	Score of Dyskinesia
投 与 前	117.8±12.2	12.0±1.5	40.3±6.2	43.0±6.7	14.3±1.4	47.5±4.6	13.0±2.9
投 与 后	118.0±9.8	13.7±4.7	44.3±8.0	44.0±6.5	14.0±0.8	51.5±2.2	13.0±2.9
前後の差	0.8±4.4	1.7±3.5	4.0±4.1	1.0±3.1	-0.3±1.3	3.8±3.1	—

Mean±S.E. MHPGはcarbamazepine 服薬者1名除外のためN=3

によって髄液中 HVA 減少^{4,8)}がみられることなどが挙げられる。

このような DA 作働系の活動亢進状態は、抗精神病薬の長期に渡る DA 受容体遮断による DA 受容体の感受性増大—denervation hypersensitivity—と考えられている。

臨床生化学的には、遅発性ジスキネジア患者の髄液 HVA^{4,15)} や血中 prolactin¹⁶⁾ は対照群との間で差はみられず、DA 受容体の感受性増大を示す所見は得られていない。

しかし、最近の受容体研究において、直接受容体を調べる radioreceptor assay によって、実験的には、抗精神病薬の慢性投与により DA 受容体活性が増大することが示されている^{17,18)}

また、DA 系だけでなく、コリン系の作働薬である physostigmine²⁾, deanol¹⁹⁾, などで遅発性ジスキネジアが改善し、抗コリン剤で悪化²⁰⁾することから、コリン系の機能低下状態にあるとも考えられており、DA とコリン系のバランスが重要と考えられる。

さらに、dopamine- β -hydroxylase 阻害剤である, fusaric acid²¹⁾ や抗セロトニン、抗ヒスタミン作用をもつ cyproheptadine^{4,22)} などが有効と報告されており、NE, 5HT がどのように関与しているのか興味深いものである。

今回の研究で用いた oxypertine は、神経終末の NE を特異的に枯渇させることによって作用を表わすとされている²³⁾。

Oxypertine 投与によって HVA の減少と cAMP の上昇が有意に認められた。この HVA と cAMP の動きは、以前行った sodium valproate と cyproheptadine による変化と一致しており、HVA 減少は、DA 系の活動を抑制する動きと考えられる。

また、MHPG は有意ではないが増加の傾向を示しており、van Praag ら²⁴⁾の報告と一致している。この MHPG 増加は oxypertine の NE 放出によるものと考えられる。

cAMP は、HVA と 5HIAA とも相関関係があるが、oxypertine の投与によっては、MHPG 上昇と cAMP 上昇が認められており、cAMP 上昇は、MHPG の変化に伴うものとも考えられる。しかし cAMP は、DA, 5HT, ヒスタミンに

よっても変化するものであり、髄液中の cAMP の変動の意義については、更に検討が必要である。

Hydroxyzine は抗ヒスタミン作用と抗セロトニン作用を有する薬剤である²⁵⁾。

Hydroxyzine の投与によって、5HIAA が有意の減少を示したことは、hydroxyzine の抗セロトニン作用によるものと考えられる。Hydroxyzine の投与によって 2 例ではジスキネジアの改善が認められ、この 2 例では HVA の減少が認められており、DA 代謝の減退とジスキネジアの改善とが関係しているのではないかと考えられる。しかし、HVA 減少が hydroxyzine の抗セロトニン作用と結びついたものか、また他の神経伝達物質と関連するものかは不明である。

いずれにせよ、遅発性ジスキネジアの改善と髄液 HVA の減少とが関係していると考えられるが、oxypertine, hydroxyzine とともに直接的に DA 系に作用する薬剤でないことから、NE, 5HT または他の神経伝達物質との相互作用が問題であると思われる。

ま と め

遅発性ジスキネジアを伴う慢性分裂病患者 12 名に、oxypertine, hydroxyzine pamoate の投与を二重盲検的に行い、ジスキネジアの症状を検討すると共に、probenecid 投与後の髄液中の HVA MHPG, 5HIAA, cAMP, cGMP の変化を調べた。

- 1) Oxypertine 投与群では、4 例中 3 例でジスキネジアの改善を認め、HVA の低下と cAMP の上昇が有意に認められたが、MHPG は上昇の傾向を示した。
- 2) Hydroxyzine 投与群では、5HIAA の有意な低下がみられた。また、4 例中 2 例でジスキネジアの改善がみられ、この 2 例では HVA の低下がみられた。
- 3) 以上のことから、遅発性ジスキネジアの基盤には hyperdopaminergic state があると考えられ、oxypertine, hydroxyzine の投与によって、この hyperdopaminergic state が是正されジスキネジアの改善がおこると考えられる。
- 4) oxypertine, hydroxyzine の薬理作用からは、

直接 dopamine 系に働くとは考え難く, norepinephrine, serotonin など他の神経伝達系との相互関係が重要と考えられる。

謝 辞

終りに、御指導、御校閲を賜った大月三郎教授に謹んで感謝の意を表します。また御協力頂いた、藤

本、山下、秋山、山本、三宅、近藤、浅野の各先生、及び河田、高見病院の諸先生、薬剤部の吉井先生に厚く御礼申します。なお、本研究は文部省科学研究費補助金(課題番号237037)、及び慈圭会精神医学研究所から一部補助を頂きました。本稿の要旨は、第2回日本生物学的精神医学研究会で発表しました。

文 献

1. Klawans, H.L.: The pharmacology of tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry* 130, 82—86, 1973.
2. Gerlach, J., Reisby, N. and Randrup, A.: Dopaminergic hypersensitivity and cholinergic hypofunction in the pathophysiology of tardive dyskinesia. *Psychopharmacologia* 34, 21—35, 1974.
3. Fann, W.E., Lake, C.R., Gerber, C.J. and McKenzie, G.M.: Cholinergic suppression of tardive dyskinesia. *Psychopharmacologia* 37, 101—107, 1974.
4. 長尾卓夫: 遅発性ジスキネジア及び薬剤性振戦を伴う患者の髄液アミン代謝物質と環状ヌクレオチド。岡山医誌, 90, 851—861, 1978.
5. 竹内和夫, 田中素子, 平田一成: Oxypertine の tardive dyskinesia に対する治療効果について。臨床精神医学, 4, 1499—1508, 1975.
6. 山田通夫, 中邑義継, 弘 英雄: 向精神薬による tardive dyskinesia に対する hydroxyzine pamoate の効果について。薬理と治療, 6, 223—231, 1978.
7. Overall, J.E. and Gorham, D.R.: The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol. Rep.* 10, 799—812, 1962.
8. Gerlach, J., Thorsen, K. and Munkvad, I.: Effect of lithium on neuroleptic-induced tardive dyskinesia compared with placebo in a double-blind cross-over trial. *Pharmakopsychiatrie* 8, 51—56, 1975.
9. Korf, J., van Praag, H.M. and Sebens, J.B.: Effect of intravenously administered probenecid in humans on the levels of 5-hydroxyindoleacetic acid, homovanillic acid, and 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol in cerebrospinal fluid. *Biochem. Pharmacol.* 20, 659—668, 1971.
10. Seeman, P. and Lee, T.: Antipsychotic drugs; direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science* 188, 1217—1219, 1975.
11. Degkwitz, R., Binsack, K.F., Herkert, H., Luxenburger, O. and Wenzel, W.: Zum Problem der persistierenden extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger Anwendung von Neuroleptika. *Nervenarzt*, 38, 170—174, 1967.
12. Kazamatsuri, H., Chien, C.P. and Cole, J.O.: Treatment of tardive dyskinesia; short-term efficacy of dopamine-blocking agents, haloperidol and thiopropazate. *Arch. Gen. Psychiatry* 27, 100—103, 1972.
13. Sato, S., Daly, R. and Peters, H.: Reserpine therapy of phenothiazine induced dyskinesia. *Dis. Nerv. Syst.* 32, 680—685, 1971.
14. Kazamatsuri, H., Chien, C.P. and Cole, J.O.: Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine. *Am. J. Psychiatry*. 130, 479—483, 1973.
15. Bowers, M.B.Jr., Moore, D. and Tarsy, D.: Tardive dyskinesia; clinical test of supersensitivity hypothesis. *Psychopharmacology* 61, 137—141, 1979.
16. Ettigi, P., Nair, N.P.V., Lal, S., Cervantes, P. and Guyda, H.: Effect of apomorphine on growth hormone

- and prolactin secretion in schizophrenic patients, with or without oral dyskinesia, withdrawn from chronic neuroleptic therapy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **39**, 870—876, 1976.
17. Friend, W.C., Brown, G.M., Jawahir, G., Lee, T. and Seeman, P.: Effect of haloperidol and apomorphine treatment on dopamine receptors in pituitary and striatum. *Am. J. Psychiatry* **135**, 839—841, 1978.
 18. Hitri, A., Weiner, W.J., Borison, R.L., Diamond, B.I., Nausieda, P.A. and Klawans, H.L.: Dopamine binding following prolonged haloperidol pretreatment. *Ann. Neurol.* **3**, 134—140, 1978.
 19. Casey, D.E. and Denney, D.: Deanol in the treatment of tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry* **132**, 864—867, 1975 .
 20. Dynes, J.B.: Oral dyskinesias-occurrence and treatment. *Dis. Nerv. Syst.* **31**, 854—859, 1970.
 21. Viukari, M. and Linnoila, M.: Effect of fusaric acid on tardive dyskinesia and mental state in psychologic patients. *Acta Psychiatr. Scand.* **56**, 57—61, 1977.
 22. Goldman, D.: Treatment of phenothiazine-induced dyskinesia. *Psychopharmacology* **47**, 271—272, 1976.
 23. Bak, I.J., Hassler, R. and Kim, J.S.: Differential monoamine depletion by oxypertine in nerve terminals. *Z. Zellforsch* **101**, 448—462, 1969.
 24. van Praag, H.M. and Korf, J.: Neuroleptics, catecholamines and psychosis; A study of their interrelations. *Am. J. Psychiatry* **132**, 593—597, 1975.
 25. Berger, F.M.: The chemistry and mode of action of tranquillizing drugs. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **67**, 685—699, 1957 .

**Amine metabolism in the patients with tardive dyskinesia;
effects of oxypertine and hydroxyzine pamoate**

Takuo NAGAO

Department of Neuropsychiatry, Okayama University Medical School

(Director : Prof. S. Otsuki)

Cerebrospinal fluid HVA, MHPG, 5HIAA, cAMP and cGMP were measured in 12 chronic schizophrenic patients with tardive dyskinesia before and after the administration of oxypertine, hydroxyzine pamoate or placebo. Lumbar puncture was performed after probenecid administration. HVA levels significantly decreased and cAMP levels significantly increased after oxypertine treatment. Three of the four patients treated with oxypertine showed improvement in tardive dyskinesia. 5HIAA levels significantly decreased during hydroxyzine administration. Two of the four patients improved in tardive dyskinesia showed decrease of HVA after hydroxyzine treatment. There were no significant alterations of amine metabolites and cyclic nucleotides in the patients with placebo. Decrease of HVA may indicate the normalization of hyperdopaminergic state. It has been recognized that oxypertine is a noradrenaline depleting agent and hydroxyzine has an antiserotonic and antihistaminic properties. Noradrenaline and/or serotonin may have an effect on dopaminergic function in the central nervous system.