

メトアンフェタミン，スコポラミン同時投与による 常同行動と行動上の過敏反応（逆耐性現象）

油 井 邦 雄

抄録 妄想型分裂病の生物学的病態には線条体，中脳辺縁領域 dopamine (DA) 系と，これに対する抑制系との機能関連の破綻，および前頭葉皮質 DA 系機能の変化が関与する可能性を Wistar 系雄ラットを用い行動薬理学的に検証した。抑制系としてコリン作動系を取りあげ，methamphetamine (MAP) と scopolamine (SCOP) を併用して反復投与することによる線条体，中脳辺縁領域 DA 系の過剰活動とコリン作動系の機能低下の共存下での常同行動，逆耐性現象を従来の MAP 反復投与モデルと比較，検討した。また，MAP+SCOP 投与群の常同行動，逆耐性現象について，mesocortico-prefrontal DA 系の機能低下を来すとされる隔離飼育ラットと集団飼育ラットに分けて検討した。MAP+SCOP 投与群は MAP 投与群に比し，また，隔離飼育群は集団飼育群に比し，常同行動，逆耐性現象が顕著であり，安定した出現様態を保ち，かつ DA 受容体遮断薬の作用を受け難かった。したがって，上記の可能性は支持され得ると考えた。

弘前医学 39 : 447-466, 1987

Key words : methamphetamine scopolamine
stereotyped behavior reverse tolerance phenomenon
paranoid schizophrenia

STEREOTYPED BEHAVIOR AND HYPERSENSITIVE BEHAVIORAL RESPONSE (REVERSE TOLERANCE PHENOMENON) INDUCED BY METHAMPHETAMINE ADMINISTRATION IN COMBINATION WITH SCOPOLAMINE

KUNIO YUI

Abstract The mutual relation between striatal/mesolimbic dopaminergic neurones and inhibitory system, by which conscious attention is limited and directed, and the frontal lobe function may be important in the biological base of paranoid schizophrenia. We have now tested this hypothesis by investigating stereotyped behaviors and the reverse tolerance in dopaminergic supersensitivity co-existing with the low level activity of inhibitory cholinergic system, induced by chronic administration of methamphetamine (MAP, 4 mg/kg) in combination with scopolamine (SCOP, 4 mg/kg), both in long-term isolated rats in which the activity of the mesocortico-prefrontal dopaminergic neurones seemed to be reduced and group-housed rats. Treatment with MAP plus SCOP produced more potent effect in enhancing stereotyped behaviors and the reverse tolerance, whereas MAP was significantly less potent. Stereotyped behaviors and the reverse tolerance induced by MAP plus SCOP were more intense in isolated rats than in group-housed rats. The reverse tolerance induced by chronic administration of MAP plus SCOP was elicited not only by MAP plus SCOP and MAP, but also by SCOP. Effects of haloperidol (1 mg/kg) and pimozide (2 mg/kg or 5 mg/kg) on stereotyped behaviors and the reverse tolerance were less in MAP plus SCOP-treated rats and in isolated rats. Stereotyped behaviors induced by MAP plus SCOP treatment were consisting mainly of stereotyped sniffing accompanied by backing locomotion, gnawing and body biting intermingled with locomotion and rearing. The data may support this hypothesis.

Hirosaki Med. J. 39 : 447-466, 1987

弘前大学医学部神経精神医学教室（主任 佐藤
時治郎 教授）
昭和62年3月25日受付

Department of Neuropsychiatry, Hirosaki Uni-
versity School of Medicine (Directoc : Prof. T.
SATO), Hirosaki, Japan
Received for publication, March 25, 1987

I. 緒 言

Amphetamine (AMP), methamphetamine (MAP) などの覚醒剤の中毒による精神病状態 (以下、覚醒剤精神病) は幻覚妄想状態を主症状とする精神分裂病 (妄想型分裂病) の急性期の臨床像と酷似した幻覚妄想状態が^{1,2)} 発現し、断薬による消褪後でも覚醒剤の再注射、心理的ストレス、飲酒などによって急速に再燃する。この再燃様式は臺が履歴現象としてとらえたように、妄想型分裂病の再発過程と類似するものであり、脳内 dopamine (DA) 系の永続的な感受性亢進に由来する覚醒剤への異常過敏反応性 (いわゆる逆耐性現象) にも^{1,5)} ともづくものとされている。この幻覚妄想状態や急性再燃はフェノチアジン系ないしブチロフェノン系抗精神病薬によって抑制される。これらの事から、覚醒剤精神病は妄想型分裂病の発症や再燃にかかわる生物学的病態を解明するための研究モデルとされている。

AMP, MAP の中等量 (3~10 mg/kg) をラットに投与すると常同行動の出現をみる。^{1,5-8)} この常同行動は投与回数を重ねるにつれて、AMP, MAP に対する過敏反応性が生じ、長期間の休薬後の覚醒剤の再投与によって容易に再現されることから、逆耐性現象が生じるとされる。^{1,5)} 常同行動は周囲の状況にかかわりなく一定の行動に没頭する点で、非現実的な観念に支配されて現実との照合を失い、他の状態への変換が困難になる精神分裂病の幻覚妄想状態と共通点を有すること、逆耐性現象は妄想型分裂病の再発過程と類似すること、¹⁾ 常同行動、逆耐性現象は抗精神病薬によってその出現が抑制されることの3点から、常同行動、逆耐性現象は妄想型分裂病の生物学的病態を解明するための研究モデルとされている。^{1,4)}

常同行動、逆耐性現象は生化学的、行動薬理学的研究によって、それぞれ線条体、中脳辺縁領域におけるDA系の機能亢進、⁹⁾ 中脳辺

縁領域のDA受容体の感受性亢進にも^{1,5)} ともづくものとされている。

妄想型分裂病の生物学的病態については、線条体、中脳辺縁領域を中心とする脳内DA系の過剰活動説が知られているが、¹⁰⁾ その生物学的病態の全容を説明し得るものではなく、ほかにもさまざまな見解がみられる。なかでも、注意を方向づけ、不関刺激の受容を抑えて、知覚や遂行目的の恒常化、適性化をなすDA系—抑制系の相互的機能関連の破綻による注意機能の散乱から、認知に歪みが生じて幻覚妄想状態の露呈へ至るとする JOSEPH¹¹⁾ らの注意選択チャンネルシステム論は注目に値する。また、認知障害の観点からは、注意の攪乱、不関刺激への拘泥および刺激受容のヒエラルキー構造の浮動性による刺激受容統合機能の崩壊に対する過剰代償説、¹²⁾ あるいは刺激受容のフィルター機能の障害にも¹³⁾ ともづく選択的注意の障害、不関刺激の抑制不全に対する注意機能の偏向説がみられる。これらの理論から、妄想型分裂病の生物学的病態として、線条体、中脳辺縁領域を中心とした脳内DA系の過剰活動に加えて、これに対する抑制系の機能不全によってもたらされる注意機能の散乱が重要な基盤であり、かかる散乱の防衛のために過剰な代償や選択的注意の偏向が起り、非現実的な認知を生じて幻覚妄想状態の露呈へ至ると仮定し得る。本実験では、かかる仮定の検証のために線条体、中脳辺縁領域DA系の過剰活動と抑制系の機能低下の共存下での常同行動、逆耐性現象を検討した。

精神分裂病の生物学的病態には前頭葉機能^{14,15)} ないし前頭葉皮質に分布する mesocortico-perfrontal DA 系 (中脳皮質DA系) の機能の関与が知られている。前頭葉は事態の本質的把握や文脈的理解など高次の認知機能における障害、¹⁵⁾ あるいは注意機能の障害と密接な^{14,16)} 関わりを有し、また、精神分裂病の陽性症状の発現に関与する中脳辺縁領域DA系とは中脳皮質DA系を介して結ばれ、中脳皮質

DA系—中脳辺縁領域DA系の相互関係が陽性症状—陰性症状の出現に影響をおよぼすとされている¹⁵⁾。そこで、mesocortico-prefrontal DA系の機能変化をきたすとされる長期隔離飼育ラットの常同行動、逆耐性現象を集団飼育ラットと比較、検討した。本実験では抑制系としてコリン作動系を取りあげた。

II. 実験方法

実験動物は日本クレア社より供給されたWistar系雄性ラットである。18日齢で離乳し、恒温恒湿の飼育室内で12時間明暗条件(明期：午後7時—午前7時)で、隔離飼育、および同腹の5匹を1群とする集団飼育を行った。飼料、飲水は自由に摂取させた。これらのラットが13—15週齢、体重250—350g(平均300g)に達した時点で実験に使用した。隔離飼育では1つのプラスチック製飼育ケージにラットを1匹ずつ入れ、各ケージの間をアクリル樹脂板で仕切って、ラット相互の視界を遮断した。

線条体、中脳辺縁領域DA系の過剰活動とコリン作動系の機能低下を共存させるべく、MAP 4mg/kgとscopolamine(以下SCOP) 0.5mg/kgを同時に腹腔内に投与した。MAP 4mg/kgは初回投与量で明らかな常同行動を生じないことを確めた。MAP、SCOPは毎日1回、14日間反復投与した。逆耐性現象の保持状態を調べるために、反復投与終了後7日間の休薬期間において反復投与時と同容量のMAP、SCOPを再投与し、その後1—2週間ごとに同容量のMAP、SCOPの再投与を13回にわたって反復施行した。実験のスケジュールは次のようである。I群からIV群までは隔離飼育ラット、V群は集団飼育ラットを用いた。MAP+SCOP反復投与群ではMAP、SCOPの逆耐性現象への影響を調べるために、再投与期間にはMAP+SCOP、MAP、SCOPの3種の投与群に分けた。I：MAP+SCOP反復投与(I群、12匹)→①MAP+SCOP投与(Ia群、4匹) ②MAP

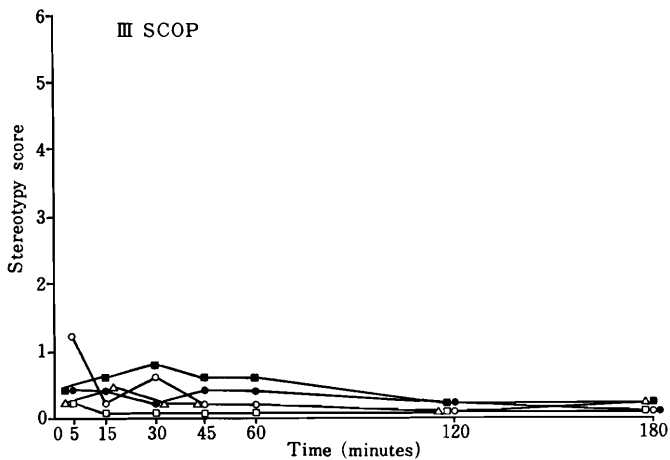
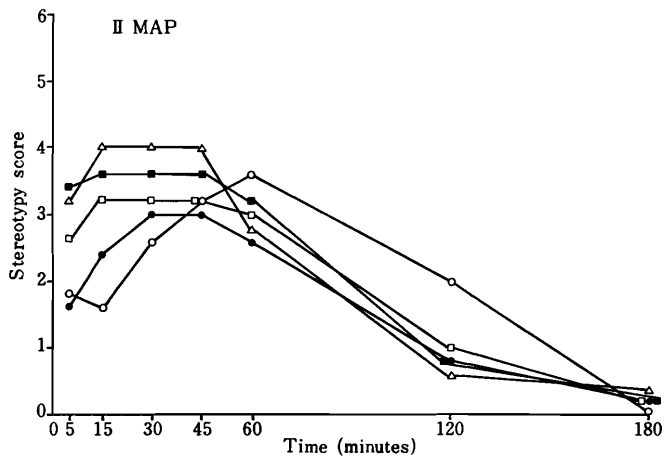
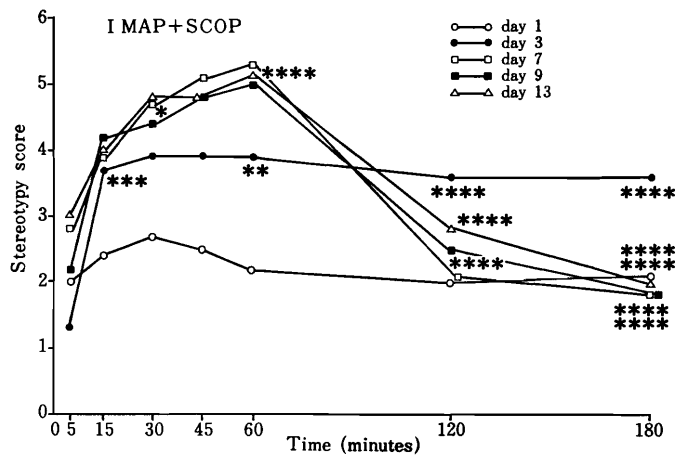
Table 1 Scoring system used for estimation of the intensity of stereotypy

0: The appearance of the animals is the same as saline treated rats
1: Discontinuous sniffing, constant exploratory activity
2: Repetitive exploratory behavior, rearing, or burst of sniffing with hyperactivity
3: Continuous sniffing, occasional rearing
4: Continuous compulsive sniffing without rearing
5: Continuous sniffing, discontinuous gnawing or licking
6: Continuous gnawing or licking

投与(Ib群、4匹)、③SCOP投与(Ic群、4匹)、II：MAP反復投与→MAP投与(II群、5匹)、III：SCOP反復投与→SCOP投与(III群、5匹)、IV：対照群としてMAP、SCOPと同容量の生理食塩水をIa群と同様に投与(IV群、5匹)、V：Ia群と同様の実験手順にもとづいてMAP、SCOPを投与した集団飼育ラット(V群、5匹)。常同行動、逆耐性現象へのDA受容体遮断薬の効果をみるために、再投与の9回目にhaloperidol 1mg/kgをMAP、SCOP投与の70分前、12回目にpimozide 2mg/kgを135分前、14回目にpimozide 5mg/kgを135分前にそれぞれ前処置した。行動観察には飼育ケージと同型のプラスチック製観察箱を用い、1つの観察箱に1匹ずつ入れた。

異常行動の程度は注射後5分、10分、15分、20分、30分、45分、60分、120分、180分の各時点からの5分間の行動観察とビデオレコーダーによる録画にもとづき、5分間の観察時間中4分間以上持続したものを取りあげ、Table 1のような判定基準にしたがって評価した。

MAP+SCOP反復投与のI群の行動特性をMAP投与のII群と比較、検討するためにlocomotor activity(移所行動)、sniffing(嗅ぎ)、rearing(立ち上り)、gnawing(強迫的噛み行動)、body biting(ラット身体への強



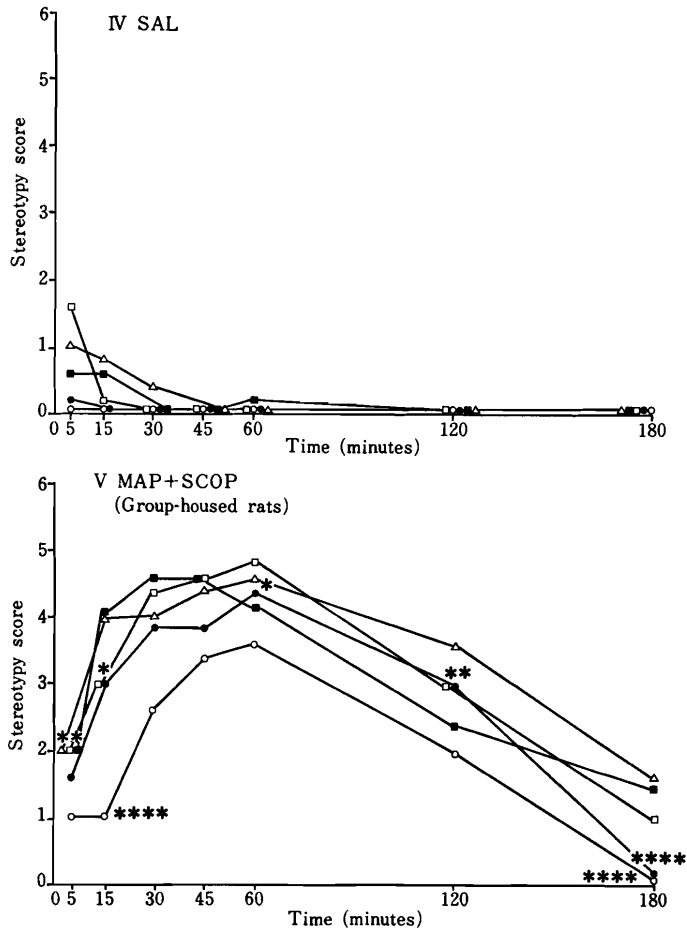


Fig. 1 Time course of stereotyped behaviors during chronic administration of methamphetamine (MAP) plus scopolamine (SCOP), MAP, SCOP and saline. In MAP plus SCOP treated rats (I group), * indicate significant increase in the stereotypy score as compared with the corresponding value observed in MAP treated rats (II group). In group-housed rats (V group), * indicate significant decrease in the stereotypy score as compared with the corresponding value observed in isolated rats (I group). * $p < 0.05$, ** $p < 0.025$, *** $p < 0.005$.

迫的嚙み行動), licking (強迫的舐め行動), backing locomotion (後ずさり行動) の各評価項目について, その持続時間にもとづいて, 0:なし, 1:軽度(1~60秒間持続), 2:中等度(61~240秒間持続), 3:著明(241秒間以上持続) の4段階評価を行った. 常同行動は周囲の状況にかかわらず一定の行動に没頭する段階の行動とし, 総合的な判定基準では評価点4以上, 行動要素別判定基準では評価点3以上とした.

使用した薬物は methamphetamine 塩酸塩 (ヒロポン注射液 3 mg/ml, 大日本製薬), scopolamine hydrobromide (ハイスコ注射液 0.5 mg/ml, 杏林薬品), haloperidol 原末 (セレネース原末, 大日本製薬), pimozide 原末 (オーラップ原末, 藤沢薬品工業) であり, haloperidol, pimozide の溶液は投与量が体重 1 kg 当り 1 ml になるように 1% 氷酢酸液で調製した. 薬物はすべて腹腔内に投与した.

実験結果の有意差検定は student's t-test によった.

III. 実験結果

1. 反復投与実験

Fig. 1 は I 群から V 群までの異常行動の評価点の経時変化を示している. MAP 単独投与の II 群では常同行動の出現日数は 7 日であり, 投与 4 日目から出現した常同行動は 5 日目にピークに達した後, 7 日目から減衰傾向を示した. 常同行動の強さは注射後 10-45 分 (平均 24 分) でピークに達し, 以後徐々に弱まり, rearig と sniffing の反復, 次いで移所行動の増加へと移行した. 常同行動の出現潜時は 10-20 分 (平均 13 分) であり, 投与日数を重ねるにつれて短縮傾向を示した. 常同行動の強さのピーク値は 4.0 から 4.4 (平均 4.1) であり, 投与 5 日目までは徐々に増大したが, 8 日目以降は 3.5 から 4.0 に保持された. 常同行動が出現した観察時点からそれが消失した観察時点までの時間 (以下, 観察時

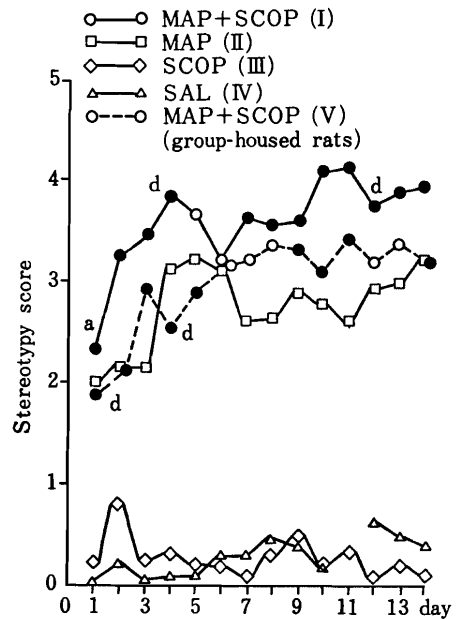
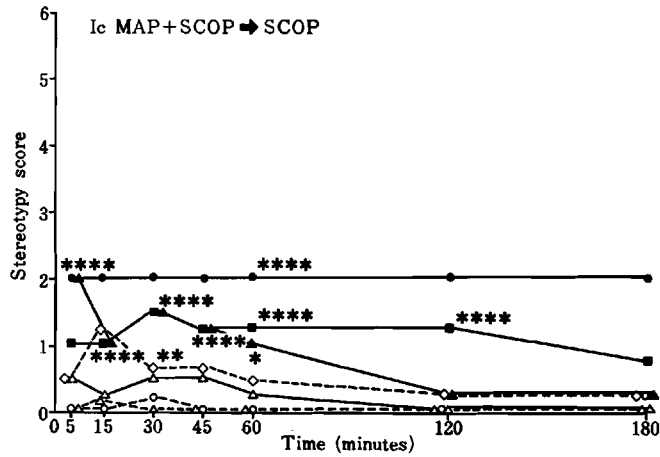
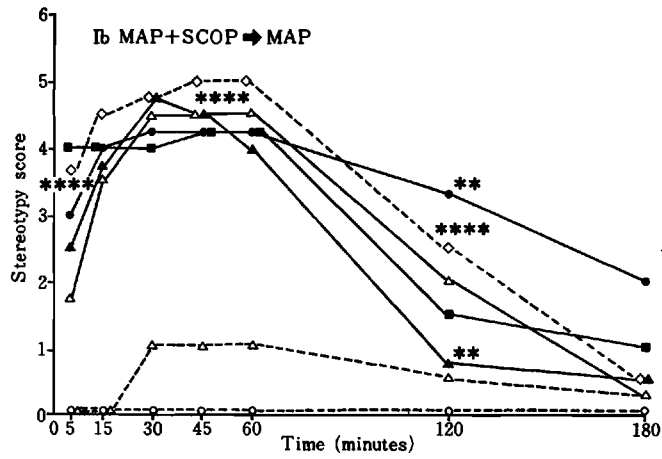
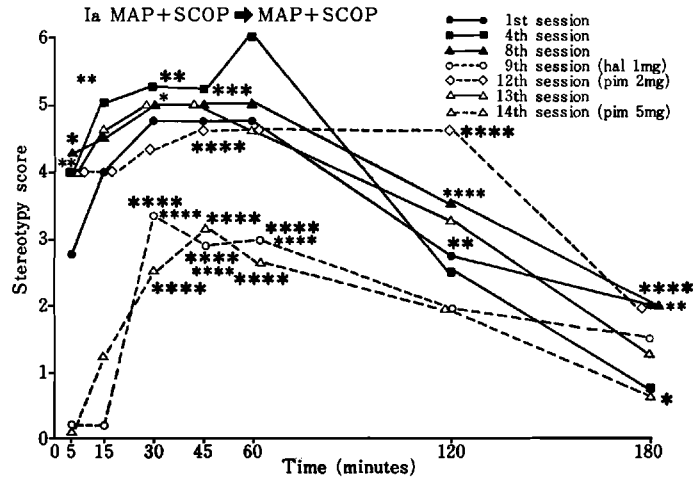
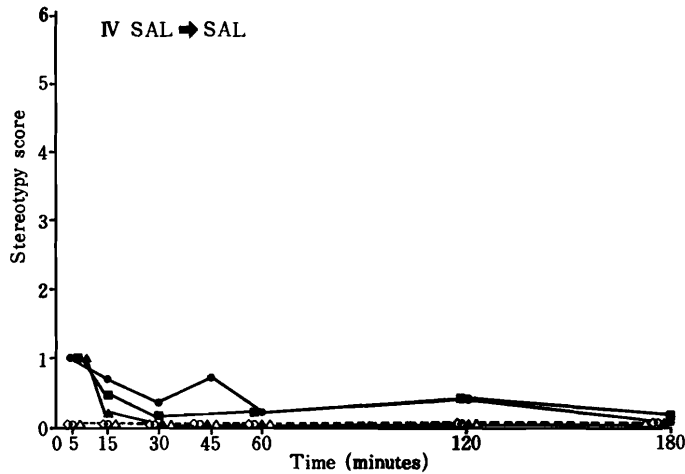
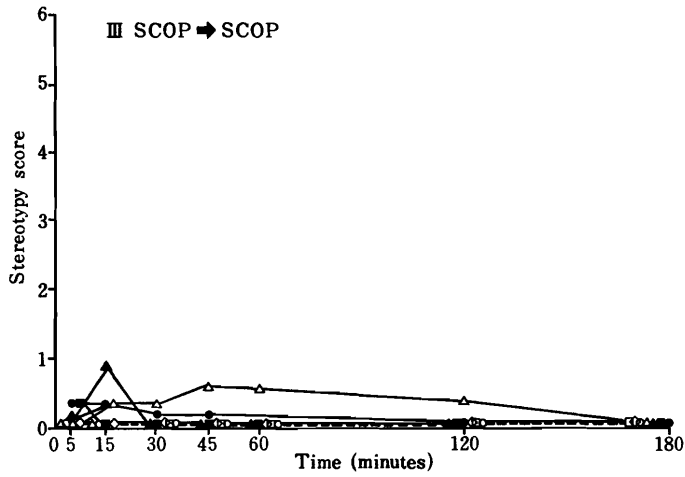
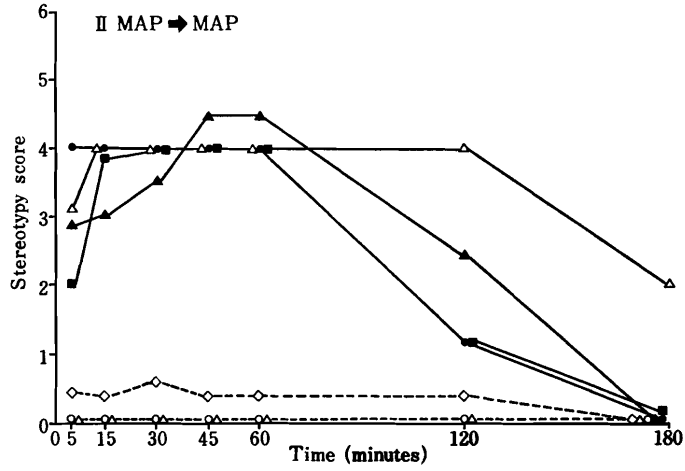


Fig. 2 Changes in the mean total score during chronic drug treatment. In the II group, a, d indicate significant increase in the stereotypy score as compared with the corresponding value observed in the II group. In the V group, a, d indicate significant decrease in the stereotypy score as compared with the corresponding value observed in the I group. a: $p < 0.05$, d: $p < 0.005$.

点間での常同行動の持続時間とする) は 5-55 分 (平均 35 分) 間で, 投与日数に相関して延長した. 反復投与期間中の全評価点の平均値は 1.8 であった. Fig. 2 は各実験群における投与毎の評価点の平均値を示したものであるが, II 群では投与 7 日目から行動上の反応には耐性化傾向が認められ, 逆耐性現象は不明瞭であった. これに対して MAP+SCOP 投与の I 群では, gnawing と licking を混じえた強い常同行動が投与 3 日目から出現し, 7 日目にピークに達した後, 同程度の常同行動が恒常的に出現した. 常同行動の出現日数は 12 日であった. 常同行動がピークに達する





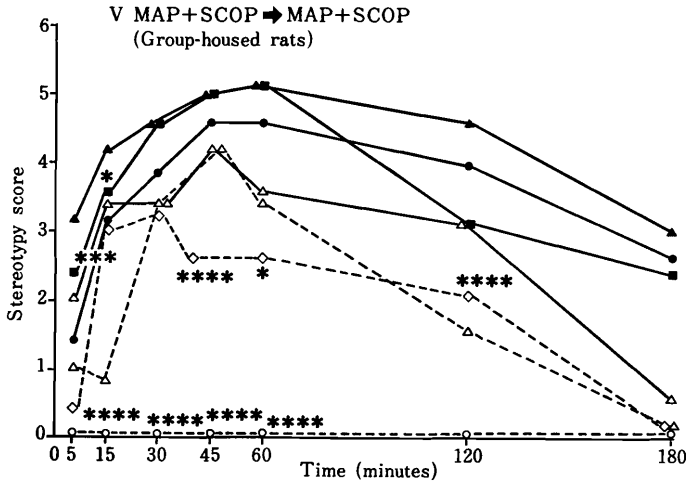


Fig. 3 Behavioral effects of MAP puls SCOP, MAP, SCOP and saline on chronic drug treated groups. In Ia group, *indicate significant increase in the stereotypy score as compared with the corresponding value observed in the II and Ib groups respectively. In Vgroup, *indicate significant decrease in the stereotypy score as compared with the corresponding value observed in the Ia group. * $p < 0.05$, ** $p < 0.025$, *** $p < 0.01$, **** $p < 0.005$.

のは注射後30—60分(平均44分)で、II群よりも遅れたものの、以後の経過においてはsniffingと移所行動の著明な増加により、評価点はII群よりも有意に上昇した。I群では常同行動の出現潜時は10—45分(平均20分)であり、反復投与と経過の後半からは15分前後に一定したが、II群よりも遅延した。強さのピーク値は4.0から5.1(平均4.8)であり、投与7日目までは漸増傾向を示し、以後は5.0前後のピーク値が保持された。観察時点間での持続時間は5—55分(平均39分)間で、反復投与と経過の後半からは50分前後に一定し、II群よりも延長した。このように、I群はII群にくらべて常同行動の強さが増大しているだけでなく、その出現潜時も短く、観察時点での持続時間も延長していたことから、常同行動はII群にくらべて勝っていたと言えよう。反復投与と期間中の各観察時点の評価点をII群と比較すると、I群は45—180分にかけて評価点が有意に増加した。全評価点の平均値は3.6で、II群をかなりうまわっ

た。投与日ごとの評価点は、II群の常同行動が増強する5日目、6日目を除く投与日で、I群はII群にくらべて有意に高い評価点を示した。投与日ごとの評価点は投与日数に相関した漸増を示して、逆耐性現象が認められた。このように、I群はII群に比較して、出現潜時こそ遅延するものの、gnawingとlickingを混じえた強い、持続的な常同行動が恒常的に出現し、逆耐性現象が認められた。SCOP投与のIII群では注射後5—30分間にピークを有する移所行動が120分まで認められた。対照群では注射直後から約30分間、移所行動の増加がみられた。集団飼育のV群ではgnawingとlickingを混じえた常同行動が投与3日目からI群と同じく12回出現したが、6日目にピークに達した後減衰傾向を示した。V群は常同行動の強さがピークに達するのは注射後10—60分(平均49分)で、I群よりも遅れ、また、以後の経過においてもI群よりも低い評価点を示した。出現潜時は10—60分(平均28分)、強さのピーク

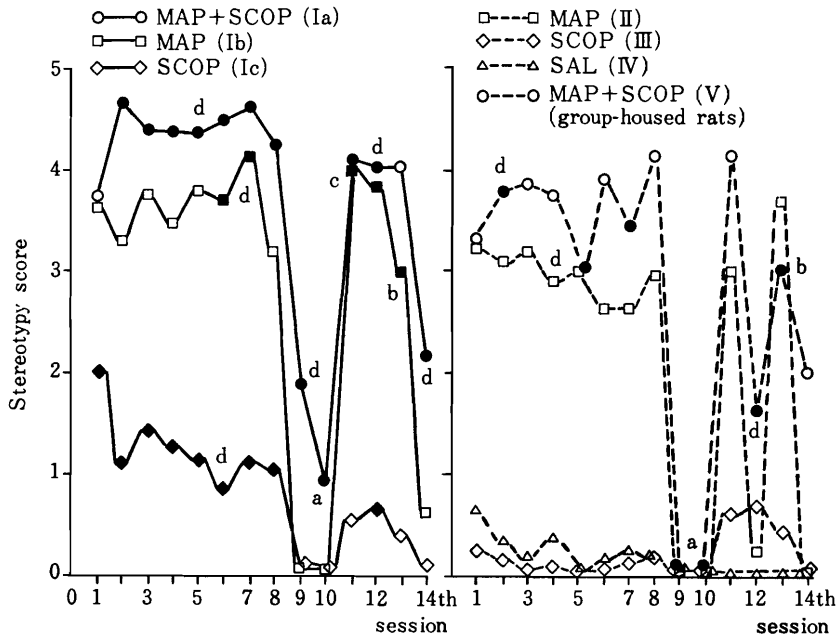


Fig. 4 Changes in the mean total score during re-administration of MAP puls SCOP, MAP, SCOP and saline on chronic drug treated groups. In the Ia, Ib and Ic groups, a~d indicate significant increase in the stereotypy score as compared with the corresponding value observed in the II and III groups respectively. In the V group, b, d indicate significant decrease in the stereotypy score as compared with the corresponding value of the Ia group. a : $p < 0.05$, b : $p < 0.025$, c : $p < 0.01$, d : $p < 0.005$.

値は4.0から5.0(平均4.5), 観察時点間での持続時間は5—55分(平均25分)間, 全評価点の平均は3.0であり, とともにI群よりも劣り, かつ反復投与と経過中の変動も大きかった. 各観察時点の評価点をI群と比較すると, V群は常同行動の増強過程の5—20分にかけて有意に低い評価点を示した. 投与日ごとの評価点もV群はすべての投与日でI群よりも低く, V群の常同行動が増強する6—8日目を除いて, 有意差を示した. この評価点は8日目以降定常化し, 逆耐性現象は明瞭ではなかった. このようにV群は群居空間から自由運動が可能な広い空間への移入という実験環境の変化にもかかわらず, I群よりも減弱した常同行動が長い出現潜時を経て短時間出現し, また, 逆耐性現象も不明瞭化し, 反

復投与経過中の反応パターンも不安定であった.

2. 再投与実験および薬物投与実験

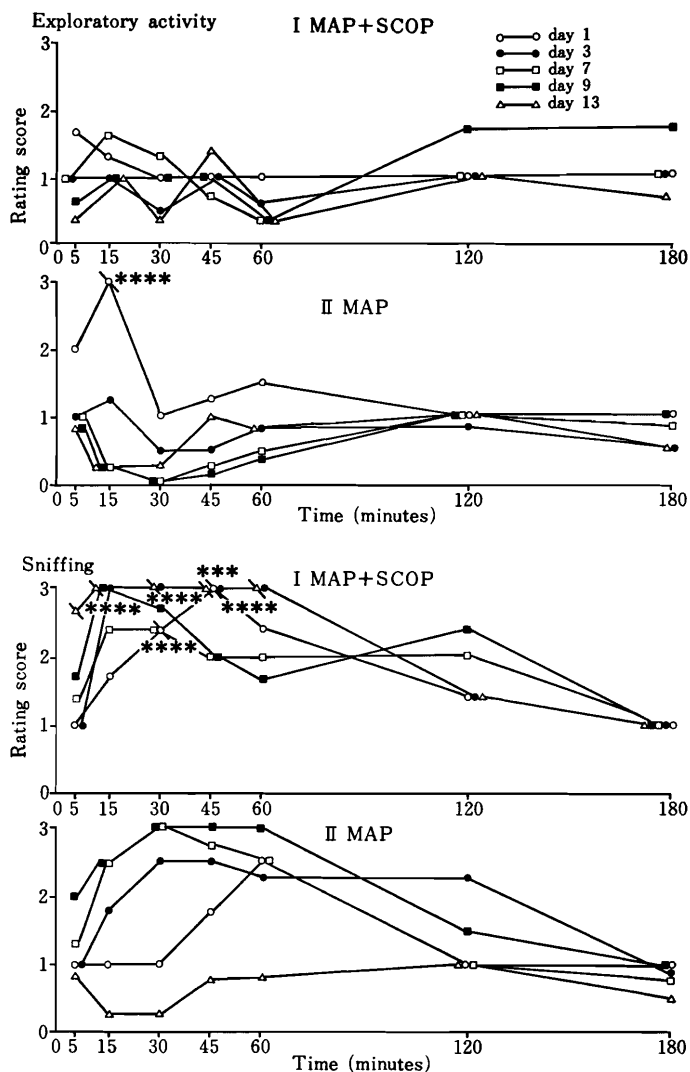
Fig. 3は各実験群での1—2週間ごとの再投与実験, および haloperidol, pimozide 前処置による薬物投与と実験の経時的な変化を示している. 1週間の休薬期間においてMAP, SCOPを再投与すると, Ia群, Ib群, III群では短い出現潜時を経て, 反復投与期間中に形成されたものと同程度の常同行動の出現をみた. Ic群では常同行動はみられなかったが, sniffing rearing, 多動を主とした異常行動が出現した. V群では反復投与期間中のものと同程度の常同行動が持続的に出現したが, 出現潜時は遅延した. III群, 対照群では反復投与期間中と同程度か, それを下まわる

移所行動がみられたのみであった。各実験群において、再投与1回目の評価点を MAP, SCOP の1回の投与に相当する反復投与1日目と比較すると、Ia 群, Ib 群, II 群とも再投与1回目の方が高い評価点であり、Ib 群, II 群はそれぞれ 5—120 分, 15—60 分の間で有意差を示した。SCOP 再投与の Ic 群においても I 群の反復投与1日目と同程度の評価点であった。V 群でも再投与1回目の方が反復投与1日目よりもすべての観察時点において高い評価点であり、10分目以降有意差を示した。このように MAP+SCOP, MAP の反復投与経過にともなって行動上の過敏反応性が形成されること、MAP+SCOP 投与によって形成された過敏反応性は MAP+SCOP, 次いで MAP, さらには SCOP の再投与によって再現されることが示された。Fig. 4 は 13回の再投与実験期間中の評価点の平均値を示している。薬物投与実験を除く10回の再投与の実験結果をみると、Ia 群, Ib 群では毎回、常同行動が出現し、経時的变化の反応パターンも安定し、また、逆耐性現象も恒常的に保持されていた。II 群では常同行動が8回みられたのみであり、反応パターンも安定性を欠き、逆耐性現象は再投与の反復につれて減衰傾向を示した。この3群間で常同行動を比較すると、Ia 群, Ib 群, II 群の順に出現潜時が短く、強さと観察時点間での持続時間が増大していた。反復投与期間の常同行動と比較すると、Ia 群では出現潜時の短縮、強さの増大、観察時点間での持続時間の延長が顕著であり、Ib 群では出現潜時の短縮、観察時点間での持続時間の延長がみられ、強さは同程度であった。これに対して II 群では観察時点間での持続時間が若干延長し、強さも同程度であったが、出現潜時が遅延した。各再投与日ごとに評価点を比較すると、すべての再投与日で Ia 群, Ib 群, II 群の順に高い評価点を示し、Ia 群は II 群に対しては 8 回、Ib 群に対しては 6 回の再投与日で有意差を示した。Ib 群は II 群に対して再投与期

間の後半に 4 回有意差を示した。

Ic 群では常同行動は出現せず、sniffing, rearing, 多動を主とする異常行動がみられたのみであったが、III 群にくらべるとすべての観察時点において評価点が高く、30—60 分の間で有意差を示し、また、再投与日ごとの評価点も初回から 8 回目まで有意に高値を示した。しかし、Ic 群は行動上の過敏反応性が再投与過程につれて減衰した。III 群と対照群では移所行動が反復投与期間中よりもやや減少した。V 群では Ia 群と同頻度の常同行動がみられたものの、その反応パターンは安定性を欠き、逆耐性現象の保持状態も不安定であった。V 群の常同行動は Ia 群にくらべて出現潜時の著しい遅延、強さと観察時点間での持続時間の減弱がみられた。V 群の10回の再投与実験で出現した常同行動は反復投与期間中のものにくらべて観察時点間での持続時間が著明に延長するとともに、出現潜時が短縮し、強さも増大していた。各再投与日ごとの評価点も V 群の方が Ia 群にくらべて低く、4 回の再投与日で有意差を示した。

各薬物投与実験前に Ia 群, Ib 群, Ic 群, II 群, V 群は行動上の過敏反応性を保持していることが確認された。haloperidol 1 mg/kg の前処置により、Ia 群を除く各実験群で行動は完全に抑制された。Ia 群では常同行動の出現が抑制され、sniffing, rearing を主とする異常行動が残存したが、直前の再投与の実験結果と比較すると、すべての観察時点において低い評価点であり、異常行動が増強する 20—30 分の間を除いて有意差がみられた。pimozide 2 mg/kg の前処置では III 群、対照群で行動は完全に抑制された。II 群では移所行動が残存したが、直前の再投与の実験結果にくらべて、すべての観察時点で有意に低い評価点を示した。Ia 群, Ib 群, Ic 群では行動はほとんど影響を受けなかった。V 群では sniffing, rearing を主とする異常行動のみとなり、直前の再投与の実験結果にくらべると異常行動が増強する 20—30 分の間を除



いて有意に低い評価点を示した。V群の行動抑制効果はIa群にくらべると、20-60分で有意に低い評価点を示し、常同行動の出現が抑制されていた。pimozide 5 mg/kgの前処置ではIII群、対照群のほかにはII群でも行動は完全に抑制された。Ia群ではsniffing, rearingを主とする異常行動、Ib群では移所行動のみとなり、Ic群でも15分目に移所行動のみみられただけであった。V群では異常行動が増強する30-45分には行動は抑制されな

ったが、他の観察時点ではsniffing, rearing多動の混在のみとなり、Ia群よりも評価点は低かったが、有意差を示さなかった。直前の再投与の実験結果にくらべてIa群では5-10分、Ib群では15-120分、V群では10-15分までの評価点が有意に低下した。haloperidol 1 mg/kg, pimozide 2 mg/kgおよびpimozide 5 mg/kgの間で行動抑制効果を比較すると、Ia群、Ib群、Ic群、II群、V群ともhaloperidolの方がpimozideより

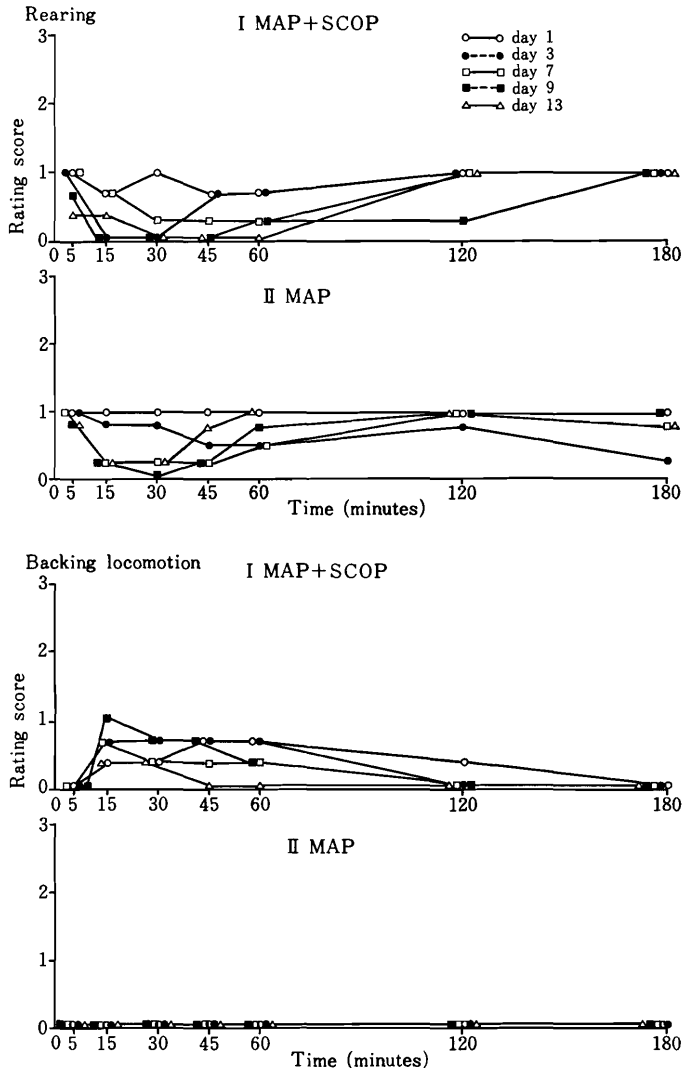
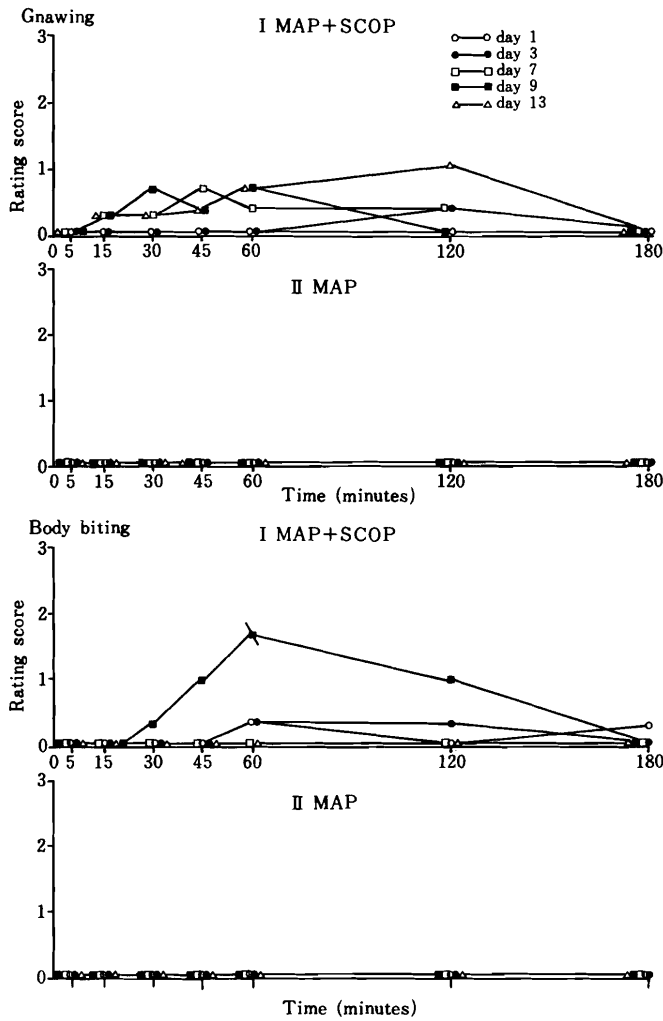


Fig. 5 Behavioral scores of different response categories during chronic administration of MAP pulsed SCOP (I group) and MAP (II group). In I group, * indicate significant increase in the rating score as compared with the corresponding value observed in II group. * $p < 0.05$, ** $p < 0.025$, *** $p < 0.005$.

もまさった。隔離飼育群では pimoziide に用量依存的な行動抑制効果があり、haloperidol 1 mg/kg と pimoziide 2 mg/kg の間で行動抑制効果の差が大きく、Ia 群、Ib 群で有意差を示す場合があった。集団飼育群では常同行動の出現時間帯の20-120分の間で haloperidol は pimoziide 2 mg/kg, 5 mg/kg よりも

有意に行動を抑制し、両薬物の行動抑制効果の差が明瞭になった。以上のように行動抑制効果は haloperidol の方が pimoziide よりもまさり、この差は集団飼育群で顕著であった。実験群としては Ia 群、Ib 群、Ic 群の順に行動は抑制され難かった。V 群は同様の実験操作を受けたにもかかわらず、Ia 群よ



りも行動は抑制されやすかった。

3. 行動要素項目別評価

Fig. 5 は I 群, II 群の反復投与期間中の行動要素項目別評価の経時的变化を示している。II 群では常同行動の増強にともなって sniffing の増加, 移所行動と rearing の減少がみられた。これに対して I 群では sniffing が常同行動に先行して常同化し, 以後の経過において II 群よりも明瞭に常同行動と相関して変化した。移所行動も常同行動と相関する

変化を示したが, rearing は常同行動に恒常的に混入した。このように I 群では常同行動の増減につれて, sniffing の明瞭な相関, 移所行動と backing locomotion の相関傾向がみられ, rearing も混入した。backing locomotion→gnawing→body biting の順に経時的に出現し, gnawing, body biting は常同行動の減衰後も持続した。両群間で各行動要素評価項目の経時的变化を比較すると, sniffing は I 群の方が頻回に高い評価点を示し30—60

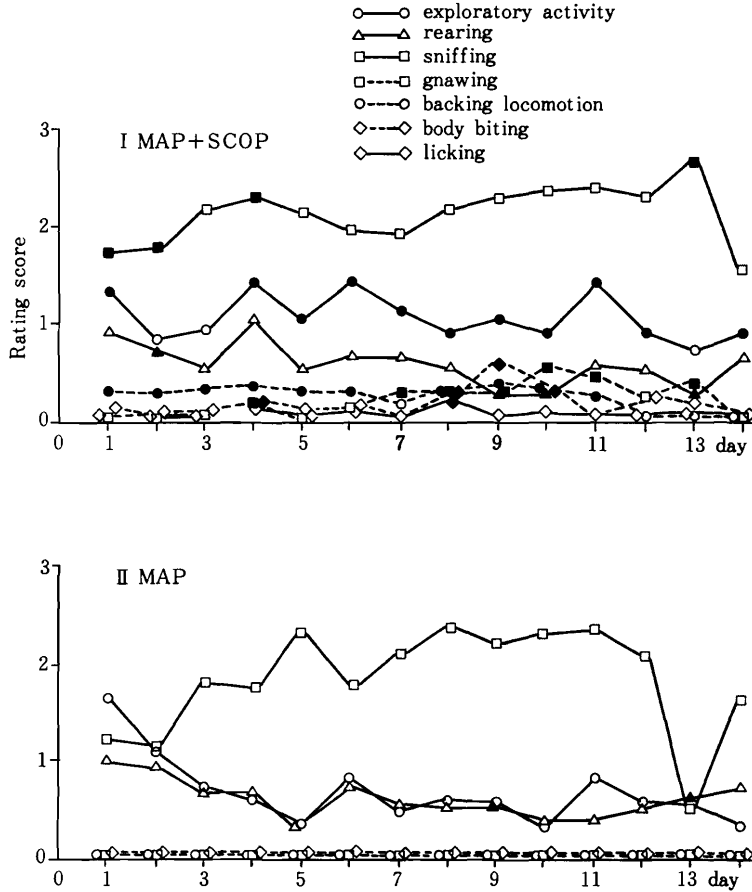


Fig. 6 Changes in the mean total score of different response categories during chronic drug treatment. In the I group, ● : $p < 0.05$, when compared with the corresponding value observed in the II group.

分で有意差が散見され、反応パターンも恒常的であった。移所行動も I 群の方が頻回に高い評価点を示したが、有意差は認め難かった。rearing は両群が同程度の評価点であった。常同行動は II 群では sniffing とこれに競合する移所行動、rearing で構成されていた。I 群では sniffing に backing locomotion, gnawing, body biting が付加する形で構成され、移所行動、rearing も混入した。

Fig. 6 は I 群、II 群の各行動要素評価項目の反復投与日ごとの評価点を示している。II 群は反復投与経過につれて sniffing の漸増、移所行動と rearing の漸減を示したが、I 群

は sniffing の速かな定常化、移所行動の増加と恒常的な出現、backing locomotion の早期からの出現がみられた。両群の評価点を投与日ごとに比較すると、I 群は rearing を除く 6 つの行動要素評価項目において II 群をしのぎ、移所行動と backing locomotion は頻回に有意差を示し、rearing は逆に II 群の方が頻回に有意差を示した。

IV. 考 察

本実験で使用した異常行動の評価基準は MAP 性異常行動の解析的報告¹⁹⁾および著者の行動観察にもとづき、生理食塩水投与時には

観察され難い異常行動についてより少量、より少い投与回数¹⁹⁾の MAP で、より早期に出現すると考えられるものから順に6段階に並べたものである。このような段階的評価は、ELLINWOOD¹⁹⁾らによると AMP の大量投与による急性中毒や反復投与の際に出現する異常行動を軽微なものから順に段階的に配列したものであり、また、d-AMP と l-AMP の行動上の薬理学的力価の差や pimozide 前処置の用量と行動抑制効果との関係を反映し、かつ異常行動の構成要素を識別し得るといふ。著者の評価基準は、またラットが個々の行動に専念している時間的な割合をも評価の対象としたものであり、同一行動への役頭と定義されている常同行動の程度の解析には有用であると考えられる。

著者は妄想型分裂病の生物学的病態には、線条体、中脳辺縁領域を中心とした脳内 DA 系とこれに対する抑制系との相互的機能連関が重要な役割を担っていることを仮定したが、黒質線条体 DA 系から抑制的支配を受ける神経伝達系として、線条体のコリン作動系^{6,11,21,22)}が知られている。両神経伝達系は行動の調節^{6,21,22)}に対して、拮抗的な作用を有するという。常同行動は黒質線条体 DA 系—コリン作動系の相互的なバランスによって成立し、コリン作動系機能の疲弊につれて常同行動が増強してくるといふ⁸⁾。AMP と抗コリン作動薬の併用投与により、sniffing の持続化⁶⁾や常同行動の増強⁸⁾が観察されている。また、AMP と SCOP の併用投与⁷⁾による shock avoidance response の増強²¹⁾、rearing response の頻度と持続時間の減少が認められている。したがって、黒質線条体 DA 系と機能関連をなす抑制系としてはコリン作動系が妥当であり、コリン作動系の機能低下を生じさせる薬物として SCOP が適していると考えられる。

本実験において、MAP+SCOP ないし MAP の反復投与にともない、常同行動の一定値までの進行的増大と観察時点間での持続時間の漸増、出現潜時の進行的短縮が認めら

れ、休薬後の同容量の MAP、SCOP の再投与により、反復投与期間中に形成されたものと同程度の常同行動が短い出現潜時で再現された。従来、AMP、MAP の反復投与にともない、常同行動の最大反応の出現潜時の短縮²⁴⁾、常同行動の出現潜時の短縮⁵⁾や出現閾値の低下²³⁾、常同行動の進行的増大^{1,5)}、および4日間、3—24日間²³⁾、1週間¹⁾といった休薬期間を経た後の同容量^{5,23,24)}、あるいは少量¹⁾の AMP、MAP の再投与による常同行動の速やかな再現^{1,5,23,24)}が観察され、reverse tolerance²⁴⁾、sensitization²³⁾ ないし “innervation induced” hypersensitization¹⁾、あるいは逆耐性現象とよばれている。しかし、その行動上の指標には一定の判定基準がない。ここでは、MAP の反復投与にともなり常同行動の増大、出現潜時の短縮、休薬後の同容量の MAP の再投与による常同行動の再現がともに MAP への行動上の反応性増大を示すものであるところから、これらの指標で示される現象を逆耐性現象としてとらえた。本実験結果は逆耐性現象の成立を示すものであり、この現象は再投与の反復のたびに再現されたと解される。常同行動、逆耐性現象ともに MAP に SCOP を投与した実験群において顕著であったことから、常同行動、逆耐性現象には線条体、中脳辺縁領域 DA 系の過剰活動に加えて、抑制系としてのコリン作動系の機能低下も関与し、この両者の相互的機能連関が重要な役割を担っていることが考えられる。また、この実験結果からはコリン作動系が黒質線条体 DA 系のみでなく、中脳辺縁領域の DA 系からも抑制的支配を受けている可能性が示唆される。再投与実験において、逆耐性現象は Ia 群、Ib 群の順に顕著であり、かつ恒常的に保持されていたが、II 群では不明瞭であり、その保持状態も不安定であった。Ic 群では逆耐性現象が認められたものの軽微であり、再投与と経過につれて減衰した。この事は逆耐性現象が中脳辺縁領域 DA 系の過剰活動とコリン作動系の機能低下の共存下において、DA 系が主導的役

割を担っていることを示唆するものである。以上の事から、妄想型分裂病においてもかかる機能連関が生物学的病態発生に何らかの役割を担っていることが示唆される。これまでも精神分裂病の生物学的病態へのコリン作動系の関与が推察されている。NEUBAUER²⁵⁾らは抗コリン作動薬 Ditrane が急性分裂病において意識混濁、情動不安定、緊張病症状など中枢神経機能の低下にもとづく症状を防止すること、コリン作動系はアドレナリン系とともに意識レベルの調節に関与することから、急性分裂病の病態として、情動ストレスによるコリン作動系の機能亢進にもとづく意識レベルの調節機能の破綻から、二次的にアドレナリン系の過剰活動がもたらされて幻覚や思考障害などが生じると考えた。他方、JANOWSKY²⁶⁾らはアドレナリン効果薬 methylphenidate による精神分裂病症状の増悪をコリン作動薬 physostigmine が防止することから、コリン作動系とアドレナリン系の機能連関が精神分裂病症状の消長に関与すると推察した。ほかにも精神分裂病者の認知障害におけるコリン作動系の機能不全の存在を推定した報告がみられるし、コリン作動薬 arecoline²⁷⁾ や physostigmine²⁸⁾ による精神分裂病症状の改善例も散見される。これらの報告は妄想型分裂病の生物学的病態におけるコリン作動系の関与の可能性を示唆するものである。

集団飼育群は実験環境の変化にもかかわらず、常同行動、逆耐性現象とも隔離飼育群よりも軽微であり、逆耐性現象の保持状態も不安定であった。MAP の反復投与による自発運動活性を指標とした場合、逆耐性現象は自由運動可能な広い空間の方が著明に形成され、狭い底面積 (直径 6 cm) の広口ビンに閉じ込めた場合には全く形成されないとする報告がみられるが、本実験ではこれと異なる結果が得られたことから環境要因は考えにくい。BLANC¹⁷⁾ら、GLOWINSKI¹⁶⁾らによると 12 週間、あるいは数週間の隔離飼育ラットは集

団飼育ラットにくらべて、DA 利用が線条体、側坐核で増加し、前頭葉皮質では逆に減少することから、mesocortico-prefrontal DA 系の機能低下がもたらされるといふ。他方、UCHIMURA¹⁸⁾らは 10 週間の隔離飼育ラットの 前頭前野外側部で DA の主要代謝産物であるホモバニリン酸のレベルが集団飼育群よりも上昇することから、長期隔離飼育が前頭葉に分布する DA 系の機能亢進をもたらすとした。mesocortico-prefrontal DA 系は黒質、線条体、側坐核から前頭葉の前頭前野に至る DA 系であり、前頭前野への 6-hydroxydopamine の注入による損傷 (lesion) の実験から、この DA 系は線条体、中脳辺縁領域 DA 系に対して抑制的作用を有し、前者の DA 系の機能低下は後者の DA 系の機能亢進をもたらす。DA agonist^{14, 16, 32)} による自発運動活性や常同行動を増強するという。本実験からは隔離飼育による mesocortico-prefrontal DA 系の機能低下が線条体、中脳辺縁領域 DA 系の機能の増強をもたらしたことにより、常同行動、逆耐性現象は集団飼育群よりも顕著であり、かつ恒常性を保持していたと考えられる。

haloperidol, pimozide の作用には本質的な違いはないが、ラットに対する抗 AMP 作用、および DA agonist による常同行動の出現に関与する DA 受容体の D₂ 受容体に対する遮断作用は haloperidol³³⁾ の方が強いという。薬物投与実験において haloperidol の行動抑制効果の方が勝ったのは、このような両剤の薬理学的力価の差によると考え得る。しかし、Ia 群、Ib 群、V 群の順に行動は抑制され難しく、Ia 群で haloperidol が奏効し難かったこと、pimozide はコリン作動系のムスカリン性アセチルコリン受容体の遮断作用が haloperidol よりも強いにもかかわらず、Ia 群、Ib 群、Ic 群において行動を抑制し得なかったことは、常同行動、逆耐性現象への線条体、中脳辺縁領域 DA 系—コリン作動系の機能連関、および mesocortico-prefrontal DA 系の機能の関与を示唆するものである。

う。集団飼育群は隔離飼育群に比較して、haloperidol の行動抑制効果が著明であり、haloperidol と pimozide の効果の差が大きかった。これは mesocortico-prefrontal DA 系の機能低下状態にある隔離飼育群では線条体、中脳辺縁領域 DA 系の機能亢進の増幅を haloperidol が抑制しきれなかったことにより、逆に集団飼育群の方が相対的に顕著な haloperidol の効果を示したと考え得るが、今後の検討を要する。かかる薬物投与実験結果は DA 受容体遮断薬が奏効し難い妄想型分裂病の治療を考えるうえで何らかの手がかりを与えるものと考えられる。

異常行動の行動要素別解析では、評価点の高い gnawing と licking が常同行動と相関した変化を示さなかったことから、I 群の常同行動の頭在は sniffing の多寡と恒常的出現、sniffing への gnawing と licking の付加、backing locomotion や移所行動の混入にもとづくと考えられる。backing locomotion や移所行動は常同的な sniffing の最中において、周囲の状況とはかかわりなく床上の何物かを追うような強迫的な行動であり、sniffing を中断するものでないことから、目的や動機が推定できない状態下での状況とかかわりのない固定した行動パターン²⁰⁾の反復という、従来の常同行動の定義に抵触しないと考えられる。むしろ、常同行動を自発運動活性や位置の固定をとまう同一行動³⁶⁾の反復と分けるよりも、locomotion 成分も含めて周囲の状況とかかわりのない一定の行動への没頭というとらえ方が妄想型分裂病の幻覚妄想状態と相関的であるとして³⁷⁾ことができる。gnawing は AMP 3.6 mg/kg、5 ないし 15 mg/kg³⁸⁾の用量でも 10% 前後の発現頻度であるにもかかわらず、I 群で著明であったこと³⁹⁾から、コリン作動系の関与が考えられる。backing locomotion → gnawing → body biting という経時的なつながりは、これらが一連の行動としてコリン作動系と関与していることを示唆するものである。

V. 結 語

妄想型分裂病の生物学的病態の研究モデルとされる常同行動と逆耐性現象に線条体、中脳辺縁領域 DA 系とこれに対する抑制系との相互的機能連関の破綻、および前頭葉皮質に分布する DA 系機能の変化が関与する可能性を Wistar 系雄性ラットを用いて、行動薬理学的に検討した。抑制系としてコリン作動系を取りあげた。MAP 4 mg/kg と SCOP 0.5 mg/kg を併用して反復投与することによる線条体、中脳辺縁領域 DA 系の過剰活動とコリン作動系の機能低下の共存下での常同行動、逆耐性現象を検討した。また、mesocortico-prefrontal DA 系の機能低下をもたらすとされる長期隔離飼育ラットの常同行動、逆耐性現象を集団飼育ラットと比較、検討した。その結果、MAP+SCOP 反復投与による常同行動と逆耐性現象は従来の MAP 反復投与モデルにくらべて顕著であり、安定した出現様態を保ち、かつ DA 受容体遮断薬の行動抑制作用を受け難かった。集団飼育群は隔離飼育群にくらべて常同行動、逆耐性現象ともに弱く、それらの出現様態も不安定であり、DA 受容体遮断薬が奏効した。MAP+SCOP 反復投与による常同行動は常同的な sniffing に backing locomotion, gnawing, body biting が付加する形で構成され、移所行動、rearing も混入し、MAP 反復投与モデルにくらべて多様性を示した。

本実験結果から、常同行動、逆耐性現象には線条体、中脳辺縁領域 DA 系の過剰活動に加えて、コリン作動系の機能低下、および mesocortico-prefrontal DA 系の機能低下の関与が想定された。

(稿を終えるにあたり、終始温かく御指導下さり、また御校閲下さいました佐藤時治郎教授に心より感謝致します。)

文 献

- 1) 六月三郎, 佐藤光源: 分裂病の再燃機序に関する

- る臨床的実験的研究, 島菌安雄, 稻永和豊編 : 分裂病とはなにか—生物学的成因と病態—, 81-104, 東京大学出版会, 東京, 1984.
- 2) SNYDER, S. H. : Catecholamines in the brain as mediators of amphetamine psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry*, **27** : 169-179, 1972.
- 3) 佐藤光源, 秋山一文, 中島豊爾, 大月三郎, 原田俊樹, 船越美保, 長尾卓夫 : 慢性覚醒剤中毒の幻覚妄想状態にみられる逆耐性現象と抗精神病薬の再燃予防効果. *精神医学*, **24** : 1333-1340, 1982.
- 4) 臺 弘 : 覆歴現象と機能的切断症状群—精神分裂病の生物学的理解. *精神医学*, **21** : 453-463, 1979.
- 5) 秋山一文 : 慢性メトアンフェタミン投与による“逆耐性現象”の研究—脳部位別 [^3H]—Spiperone 結合の変化—. *精神経誌*, **84** : 227-242, 1982.
- 6) ARNFRED, T. and RANDRUP, A. : Cholinergic mechanism in brain inhibiting amphetamine-induced stereotyped behaviour. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **26** : 384-394, 1968.
- 7) CARLTON, P. L. : Augmentation of the behavioral effects of amphetamine by scopolamine. *Psychopharmacologia*, **2** : 377-380, 1961.
- 8) COSTALL, B. and NAYLOR, R. J. : Modification of amphetamine effects by intracerebrally administered anticholinergic agents. *Lif. Sci.*, **11** : 239-253, 1972.
- 9) 融 道男 : 精神分裂病の薬理. 中外医学社, 東京, 1983.
- 10) HARACZ, J. L. : The dopamine hypothesis : An overview of studies with schizophrenic patients. *Schizophrenic Bulletin*, **8** : 438-469, 1982.
- 11) JOSEPH, M. H., FRITH, C. D. and WADDINGTON, J. L. : Dopaminergic mechanisms and cognitive deficit in schizophrenia—A neurobiological model—. *Psychopharmacology*, **63** : 273-280, 1979.
- 12) SHAKOW, D. : Segmental set-A theory of the formal psychological deficit in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.*, **6** : 17-33, 1962.
- 13) MCGHIE, A. : Attention and perception in schizophrenia. MAHER, B. A. (ed.) : *Progress in Experimental Personality Reserch*, **V**, 1-34, Academic Press, New York, 1970.
- 14) BANNON, M. J. and ROTH, R. H. : Pharmacology of mesocortical dopamine neurons. *Pharmacol. Rev.*, **35** : 53-68, 1983.
- 15) 福田正人, 斎藤 治 : 中脳皮質ドーパミン系と精神分裂病 (第2回). *精神医学*, **27** : 1224-1237, 1985.
- 16) GLOWINSKI, J., TASSIN, J. P. and THIERRY, A. M. : The mesocortico-prefrontal dopaminergic neurones. *Trends Neurosci.*, **7** : 415-418, 1984.
- 17) BLANĆ, G., Herve, D., SIMON, H., LISOPRAWAKI, A., GLOWINSKI, J. and TASSIN, J. P. : Response to stress of mesocortico-frontal dopaminergic neurones in rats after long-term isolation. *Nature*, **284** : 265-267, 1980.
- 18) UCHIMURA, H., MATSUMOTO, M., HIRANO, M., KIM, J. S. and NAKAHARA, J. : Effects of isolation induced behavioral abnormalities and haloperidol on homovanillic acid levels in individual dopaminergic neuron systems of rat brain. KOHSAKA, M. *et al.* (eds.) : *Advances in dopamine research*. 95-106, Pergamon Press, Oxford and New York, 1982.
- 19) ELLINWOOD, E. H. and BLASTER, R. L. : Rating the behavioral effects of amphetamine. *Eur. J. Pharmacol.*, **28** : 35-41, 1974.
- 20) 田所作太郎 : マウス, ラットでみられる常同行動. *薬物・精神・行動*, **5** : 63-64, 1985.
- 21) BRYAN, K. S. and ELLISON, G. : Cholinergic modulation of an opposed effects of d-amphetamine and methylphenidate on the rearing response. *Psychopharmacology*, **43** : 169-173, 1975.
- 22) CARLTON, P. L. : Cholinergic mechanisms in the control of behavior by the brain. *Psychol. Rev.*, **70** : 19-39, 1963.
- 23) KLAWANS, H. L. and MARGOLIN, D. I. : Amphetamine—induced dopaminergic hypersensitivity in guinea pigs.— Implications in psychosis and human movement disorders. *Arch. Gen. Psychiat.*, **32** : 725-732, 1975.
- 24) KILBEY, M. M. and ELLINWOOD, E. H. :

- Reverse tolerance to stimulant-induced abnormal behavior. *Lif. Sci.*, **20** : 1063-1070, 1977.
- 25) NEUBAUER, H., ADAMS, M. and REDFERN, P. : The role of central cholinergic mechanisms in schizophrenia. *Med. Hypotheses*, **1** : 32-34, 1975.
- 26) JANOWSKY, D. S., EL-YOUSEF, M. K., DAVIS, J. M. and SEKERKE, H. J. : Antagonistic effects of physostigmine and methylphenidate in man. *Am. J. Psychiat.*, **130** : 1370-1376, 1973.
- 27) SINGH, M. M. and SMITH, J. M. : Reversal of some therapeutic effects of an antipsychotic agent by an anti-parkinsonism drug. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **157** : 50-58, 1973.
- 28) PFEIFFER, C. C. and JENNEY, E. H. : The inhibition of the conditioned response and the counteraction of schizophrenia by muscarinic stimulation of the brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **66** : 753-764, 1957.
- 29) ROSENTHAL, R. and BIGELOW, L. B. : The effects of physostigmine in phenothiazine resistant chronic schizophrenic patients : Preliminary observations. *Comp. Psychiat.*, **14** : 489-494, 1973.
- 30) 平林牧三, 岡田 静, 目崎岳郎, 田所作太郎 : マウス移所運動促進効果からみた methylphenidate の反復投与による逆耐性現象. *薬物・精神・行動*, **3** : 117-126, 1983.
- 31) HIRABAYASHI, M. and ALAM, M. R. : Enhancing effects of methamphetamine on ambulatory activity produced by repeated administration in mice. *Pharmac. Biochem. Behav.*, **15** : 925-932, 1981.
- 32) PYCOCK, C. J., KERWIN, R. W. and CARTER, C. J. : Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. *Nature*, **286** : 74-77, 1980.
- 33) JANSSEN, P. A., NIEMERGEERS, C. J. E., SCHELLEKENS, K. H. L., DRESSE, A., LENAERTS, F. M., PINCHARD, A., SCHAPER, W. K. A., VAN NEUTEN, J. M. and VERBRUGGEN, F. J. : Pimozide, a chemically novel, high potent and orally longacting neuroleptic drug. Part 1 : The comparative pharmacology of pimozide, haloperidol, and chlorpromazine. *Arzneimittelforsch.*, **18** : 261-279, 1968.
- 34) SEEMAN, P. : Brain dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.*, **32** : 229-313, 1981.
- 35) MILLER, R. J. and HILEY, C. R. : Antimuscarinic properties of neuroleptics and drug-induced parkinsonism. *Nature*, **248** : 596-597, 1974.
- 36) 柏原健一, 佐藤光源, 藤原 豊, 安田純子, 福田賢司, 原田俊樹, 大日三郎 : Methamphetamine 長期反復投与でみられたラットの異常行動の変化—分裂病モデルとして—。 *薬物・精神・行動*, **5** : 261-270, 1985.
- 37) PECHNICK, R., JANOWSKY, D. S. and JUDD, L. : Differential effects of methylphenidate and d-amphetamine on stereotyped behavior in the rat. *Psychopharmacology*, **65** : 311-315, 1979.
- 38) FRAY, P. J., SAHAKIAN, B. J., ROBBINS, T. W., KOOB, G. F. and IVERSEN, S. D. : An observational method for quantifying the behavioral effects of dopamine agonists : Contrasting effects of d-amphetamine and apomorphine. *Psychopharmacology*, **69** : 253-259, 1980.
- 39) CHRISTENSEN, A. V. and NIELSEN, I. M. : Dopaminergic supersensitivity : Influence of dopaminergic agonists, cholinergics, anticholinergics and drugs used for the treatment of trative dyskinesia. *Psychopharmacology*, **62** : 111-116, 1979.