ブレクスピプラゾールを薬理作用から考察する

福井大学医学部精神医学　　上野幹二　先生

ブレクスピプラゾール（一般名：brexpiprazole）は、ドパミン-セロトニン系に作用するセロトニン・ドパミン活性調節薬（SDAM：Serotonin-Dopamine Activity Modulator）に分類される薬剤である。その最大の特徴は、単なる受容体遮断ではなく、**部分作動薬として神経伝達を「調整」する点**にある。2024 年 9 月に本邦で初めてアルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する過活動又は攻撃的言動に対して適応を取得しました。2018 年に統合失調症の適応を取得し、2023 年にうつ病・うつ状態（増強療法）、そして今回新たに適応が追加されたことになります。今回は内科の先生方がブレクスピプラゾールを使う際にその躊躇を少しでも払拭できるように薬理作用の観点から考察、説明がなされました。

まず対象となる患者像として、アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する過活動又は攻撃的言動とは何かについて詳細な説明がなされました。そして具体的な行動面の症状（他覚症状）が示され、それが対象となることが説明されました。

アルツハイマー型認知症における神経伝達物質のアンバランスが説明され、抗精神病薬の薬理作用が説明され、それが錐体外路症状などいろいろな副作用につながることが説明されました。しかしブレクスピプラゾールは下記の薬理作用の観点から安全性が高いことが説明されました。

1. ドパミン D_2受容体への部分作動作用

ブレクスピプラゾールは、ドパミン D_2受容体に対して**低内因性活性の部分作動薬**として作用する。

ドパミン神経活動が過剰な状態では拮抗的に働き、逆に低下している状態では刺激的に作用するため、**ドパミン神経伝達を生理的範囲に近づける調節効果**を示す。

この特性により、従来のD_2受容体遮断薬と比較して

- 錐体外路症状
- 過鎮静
- 意欲低下

といった副作用が起こりにくいと考えられている。

2. セロトニン 5-HT_1A 受容体への部分作動作用

ブレクスピプラゾールは、5-HT_1A 受容体に対しても部分作動薬として作用する。

この作用は、**不安・抑うつ・易刺激性の改善**に寄与するとされ、情動の安定化に重要な役割を果たす。

特に前頭前野におけるドパミン放出を間接的に促進することで、認知機能や情動制御への好影響が示唆されている。

3. セロトニン 5-HT_2A 受容体遮断作用

5-HT_2A 受容体に対する拮抗作用も、ブレクスピプラゾールの重要な薬理特性である。

この作用により、ドパミン神経系の過度な抑制が緩和され、**錐体外路症状の軽減や睡眠・行動リズムの安定**につながると考えられている。

4.「調節型」抗精神病薬としての位置づけ

以上の薬理作用から、ブレクスピプラゾールは

- 強力に抑え込む薬剤ではなく、
- **神経伝達のバランスを整える薬剤**

として位置づけられる。

この「調節型」の作用特性は、過度な鎮静や身体機能低下を避ける必要がある高齢者や、認知症に伴う行動・心理症状（BPSD）への治療において、特に重要な意義を持つ。

5. 臨床的意義

ブレクスピプラゾールは、ドパミンおよびセロトニン神経系の**過不足を是正する薬理作用**を通じて、精神症状の改善とQOLの維持を両立させる可能性を有する。

そのため、単なる症状抑制ではなく、**「その人らしさ」を損なわない治療戦略の一翼を担う薬剤**として、今後の臨床での適切な活用が期待される。

リスペリドンとの薬理学的比較

リスペリドンは、ドパミンD_2受容体およびセロトニン5-HT_{2A}受容体に対する**拮抗薬**として作用する代表的な非定型抗精神病薬である。
D_2受容体遮断作用が比較的強く、幻覚・妄想、興奮などの陽性症状に対して確実な効果を示す一方で、

- 錐体外路症状
- 高プロラクチン血症
- 過鎮静

といった副作用が問題となりやすい。

特に高齢者や認知症患者においては、**ドパミン神経伝達を一律に遮断する作用**が、ADL低下や意欲減退を招く可能性が指摘されている。

これに対し、**ブレクスピプラゾールはD_2受容体部分作動薬**であり、ドパミン神経活動の過剰・不足のいずれにも対応する「調節的作用」を示す。
そのため、リスペリドンと比較して、

- 錐体外路症状のリスクが低い
- 生理的な行動・感情表出を保ちやすい

といった特徴を有し、**症状抑制と生活機能維持の両立**が期待される。

クエチアピンとの薬理学的比較

クエチアピンは、D_2受容体への結合親和性が低く、5-HT_{2A}受容体遮断作用やヒスタミンH_1受容体遮断作用を併せ持つ薬剤である。

この薬理特性から、

- 錐体外路症状が比較的少ない
- 鎮静作用が強い

という特徴があり、不眠や興奮が前景に立つ症例で用いられることが多い。

一方で、H_1受容体遮断作用による

- 日中の眠気
- ふらつき
- 転倒リスク

が問題となることがあり、特に高齢者では注意を要する。

これに対し、**ブレクスピプラゾールはH_1受容体遮断作用が弱く、過鎮静を来しにくい**。

さらに、5-HT_{1A} 受容体部分作動作用により、不安・易刺激性・情動不安定性を穏やかに改善する点が、クエチアピンとの大きな相違点である。

リスペリドンが「**抑える薬**」、クエチアピンが「**鎮める薬**」と位置づけられるのに対し、ブレクスピプラゾールは「**整える薬**」と捉えることができる。

認知症や高齢者医療においては、単なる行動抑制ではなく、**生活機能・尊厳・社会性の維持**が重要である。その観点から、ブレクスピプラゾールは、BPSD 治療における薬物療法の選択肢として、薬理学的にも合理性の高い位置づけを占めると考えられる。最後にブレクスピプラゾールは内科の先生でも比較的安心して処方できる薬であると締めくくられました。

（こしの医院　越野　雄祐）