

性に、心理社会的治療施行中より risperidone を追加するという4ヵ月間のプラセボ対照二重盲検試験を行った。大部分の患者は標準的なPTSDの薬物療法に risperidone (1~3 mg/日) が追加された。48名が試験を完了したが、プログラム終了後3ヵ月目の時点でCAPSの合計、CAPS-D (過覚醒症状) の下位項目、Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)、および Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) の陽性症状下位項目において、risperidone 群がプラセボ群に比較して有意に改善していた。以上の報告は、PTSDにみられる様々な非精神病性症状にも非定型抗精神病薬の追加投与が有効であることを示唆している。

この他、社会不安障害に対する olanzapine 単剤²⁾、治療抵抗性全般性不安障害に対する fluoxetine の olanzapine による増強療法³⁴⁾も、それぞれ報告されている。

3. 境界性パーソナリティ障害

情緒の不安定性によって特徴付けられる境界性パーソナリティ障害にも、気分症状や衝動性・攻撃性のコントロール目的で非定型抗精神病薬が使用される。プラセボ対照二重盲検比較試験では、olanzapine^{5,45)}と aripiprazole³²⁾の単剤治療の有効性がそれぞれ報告されている。対象は女性の割合が多く、olanzapine では有意の体重増加が問題となる。Nickelら³²⁾は、52名の患者に aripiprazole (15mg/日、8週間) を投与した結果、プラセボに比較して The Symptom Check List (SCL-90-R)、Hamilton Depression Scale (HAM-D)、HAM-A、および State-Trait Anger Expression Inventory などの評価尺度で有意の改善があったと報告した。以上の所見は、aripiprazole が境界性パーソナリティ障害の精神症状に広く有効であることを示しているが、自傷は両群でみられた。Olanzapine と fluoxetine の併用が fluoxetine 単剤に比較して MADRS や Modified Overt Aggression Scale による評価で有意に優れていることも報告されており⁴⁶⁾、とくに慢性の不機嫌や衝動性・攻撃性に有効であるという。

4. 小括

以上のように、統合失調症や双極性障害以外でも、プラセボを対照とした二重盲検比較試験が実施されているが、なお少数例を対象としたパイロット研究が大部分である。多くの研究は治療抵抗性症例に対して前薬 (SRI など) に追加投与する増強療法を検討しているが、投与期間は6~12週間と比較的短く、長期投与による脱落率や再発予防の効果に関する研究はまだ少ない。報告されているもののなかでは、治療抵抗性強迫性障害に対する SRI の増強療法として非定型抗精神病薬が有効であるというエビデンスが比較的強いようである。しかしながら、その場合でも反応率は30%程度に止まる。種々の評価尺度を用いた解析の結果、非定型抗精神病薬は精神病症状のみならず、気分症状や認知症状を広く改善する可能性が示唆されているが、十分なエビデンスが蓄積されているとはいいがたい。副作用のなかでは体重増加がしばしば問題となり、脱落率の高さと関連している。

IV. 適用外使用の薬理学的基礎

非定型抗精神病薬の多くが、セロトニン (5-HT)_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} 等の5-HT受容体サブタイプに高い親和性を有しており²³⁾、SRIもこれらの5-HT受容体サブタイプが主な作用部位と考えられることから、うつ病や不安障害に対する非定型抗精神病薬の効果も5-HT受容体サブタイプを介する機序で説明されることが多い。近年の研究では、受容体プロフィールから一歩進んで、脳部位選択的な神経伝達物質遊離作用、さらに神経保護作用や神経新生 (neurogenesis) 促進作用などが、非定型抗精神病薬と SRI に共通する作用機序として関心を集めている³⁴⁾。これらの薬理作用の総和として、例えば、海馬-前頭葉ニューロンネットワークの再構築が生じ、その結果、気分症状や不安症状が改善すると仮説しうる。

大部分の非定型抗精神病薬は、定型抗精神病薬と異なり、急性投与により前頭前野のドパミン遊離を促進する²⁵⁾が、同様の現象は SRI、あるいは

valproic acid や carbamazepine でも生じる²²⁾。しかも 5-HT_{1A} 受容体アンタゴニストの前処置により、この前頭前野ドパミン遊離は抑制されることから、非定型抗精神病薬と SRI や気分安定化薬は機能的な 5-HT_{1A} 受容体の活性化を介して前頭前野ドパミン遊離を促進している可能性がある²³⁾。この作用は前頭葉に関連した認知機能の改善に関連していると考えられるが、皮質下の辺縁系、とくに扁桃体の機能も制御しているかもしれない。Zhang ら⁴⁷⁾ は、olanzapine と fluoxetine の同時投与がラット前頭前野のドパミン、ノルエピネフリン遊離を単剤投与よりも長時間増強することを報告し、OFC 療法の有効性と関連付けている。Clozapine, risperidone と fluoxetine の組み合わせでも、同様のカテコールアミン遊離増強作用が観察される。

抗うつ薬や lithium の慢性投与は海馬における神経新生を促進することが報告されている²⁸⁾が、非定型抗精神病薬についても神経新生作用が示唆されている。Olanzapine と risperidone の慢性投与が、神経新生が行われている subventricular zone に細胞増殖のマーカーである BrdU 陽性細胞を増やすと報告され、注目を集めた⁴³⁾。ところが、その後、clozapine と olanzapine の慢性投与は海馬や前頭前野、背側線条体に BrdU 陽性細胞を増加させたが、それらの増殖した細胞が分化遊離し成熟したニューロンとして生存している所見は見出されなかったと報告された^{19,44)}。

以上のような非定型抗精神病薬と抗うつ薬に共通する薬理作用の探索は、非精神病性障害に対する非定型抗精神病薬の作用機序の解明に貢献するかもしれない。しかしながら、そもそも非定型抗精神病薬の適用外使用の臨床効果の本質が明らかにされていない以上、全く仮説の域を出るものではない。従来、気分障害や不安障害に対する haloperidol や trifluoperazine の有効性も報告されてきた^{17,18)}ことを考慮すると、臨床的には定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の間に本質的な差異があるのかも怪しくなる。生物学的な所見がただちに臨床のエビデンスを補強しないことを銘記すべきである。

V. おわりに—日常臨床における適用外使用の留意点—

難治性のうつ病や不安障害に対しても非定型抗精神病薬の追加が有効かもしれないという可能性は患者に希望を与えるし、臨床医にとっては腕の見せ所となろう。しかしながら、その反応率は 30% 程度に止まるし、薬物の反応は個々の患者で異なる。また、二重盲検比較試験の結果がすなわちエビデンスではない。エビデンスの蓄積には長い時間を要するものである。とくに近年、製薬企業のスポンサーシップを受けた研究が非常に多く、大部分の報告がスポンサー企業の商品の効用を強調しすぎるきらいがあるので、結果の解釈にも慎重でありたい。

我が国の現行の保険診療制度下では、薬価の高い非定型抗精神病薬の適用外使用が許容される範囲は狭まっており、それゆえ、余り推奨できるものではない。公認された治療ガイドラインの作成や治療抵抗性症例の定義付けが求められよう。そもそも、抗精神病薬の適用外使用について患者に何と説明したら良いだろうか。保険病名の説明を求められたら何と答えようか。それ以外にも、副作用や費用など、患者側の負担を考えると、十分なインフォームドコンセントがなされるべきであろう。服薬の意義は患者個人の背景によって様々であるし、処方変更の説明の仕方も、それによって変わってくる。そこには概ね治療関係の有り様が反映される。

さらに、薬物の追加による増強療法が乱用されると、多剤併用大量投与や患者が求めるままに次々に処方変更を重ねる薬理学的彷徨に陥る危険性がある。適用外使用の初心者には、上司や同僚と相談しながら試みるのが望ましい。医師による薬物処方に逆転移感情が反映されることを指摘したのは、米国の精神分析医、Tasman⁴⁰⁾である。医師の心理的防衛としての適用外使用になっていないか、常に自戒しておきたい。いうまでもないことだが、良好な治療関係を基盤にして非定型抗精神病薬の適用外使用は試みられるべきなのである。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder (Revision). American Psychiatric Press, Washington, D. C., 2002.
- 2) Barnett, S. D., Kramer, M. L., Casat, C. D. et al. : Efficacy of olanzapine in social anxiety disorder : a pilot study. *J. Psychopharmacol.*, 16 : 365-368, 2002.
- 3) Bartzokis, G., Lu, P. H., Turner, J. et al. : Adjunctive risperidone in the treatment of chronic combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*, 57 : 474-479, 2005.
- 4) Bloch, M. H., Landeros-Weisenberger, A., Kelmendi, B. et al. : A systematic review : antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol. Psychiatry*, 11 : 622-632, 2006.
- 5) Bogenschutz, M. P., George Nurnberg, H. : Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 65 : 104-109, 2004.
- 6) Brooke, N. S., Wiersgalla, M., Salzman, C. : Atypical uses of atypical antipsychotics. *Harv. Rev. Psychiatry*, 13 : 317-339, 2005.
- 7) Bruggeman, R., van der Linden, C., Buitelaar, J. K. et al. : Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder : a comparative double-blind parallel-group study. *J. Clin. Psychiatry*, 62 : 50-56, 2001.
- 8) Butterfield, M. I., Becker, M. E., Connor, K. M. et al. : Olanzapine in the treatment of post-traumatic stress disorder : a pilot study. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 16 : 197-203, 2001.
- 9) Bystritsky, A., Ackerman, D. L., Rosen, R. M. et al. : Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine : a placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry*, 65 : 565-568, 2004.
- 10) Calabrese, J. R., Keck, P. E. Jr., Macfadden, W. et al. : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am. J. Psychiatry*, 162 : 1351-1360, 2005.
- 11) Calabrese, J. R., Kimmel, S. E., Woyshville, M. J. et al. : Clozapine for treatment-refractory mania. *Am. J. Psychiatry*, 153 : 759-764, 1996.
- 12) Carey, P. D., Vythilingum, B., Seedat, S. et al. : Quetiapine augmentation of SRIs in treatment refractory obsessive-compulsive disorder : a double-blind, randomised, placebo-controlled study [ISRCTN83050762]. *BMC Psychiatry*, 5 : 5, 2005.
- 13) Denys, D., de Geus, F., van Megen, H. J. et al. : A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. *J. Clin. Psychiatry*, 65 : 1040-1048, 2004.
- 14) Denys, D., Fineberg, N., Carey, P. D. et al. : Quetiapine addition in obsessive-compulsive disorder : is treatment outcome affected by type and dose of serotonin reuptake inhibitors? *Biol. Psychiatry*, 61 : 412-414, 2007.
- 15) Erzegovesi, S., Guglielmo, E., Siliprandi, F. et al. : Low-dose risperidone augmentation of fluvoxamine treatment in obsessive-compulsive disorder : a double-blind, placebo-controlled study. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 15 : 69-74, 2005.
- 16) Fineberg, N. A., Sivakumaran, T., Roberts, A. et al. : Adding quetiapine to SRI in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder : a randomized controlled treatment study. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 20 : 223-226, 2005.
- 17) Gao, K., Gajwani, P., Elhaj, O. et al. : Typical and atypical antipsychotics in bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry*, 66 : 1376-1385, 2005.
- 18) Gao K, Muzina D, Gajwani, P. et al. : Efficacy of typical and atypical antipsychotics for primary and comorbid anxiety symptoms or disorders : a review. *J. Clin. Psychiatry*, 67 : 1327-1340, 2006.
- 19) Halim, N. D., Weickert, C. S., McClintock, B. W. et al. : Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, 29 : 1063-1069, 2004.
- 20) Hamner, M. B., Faldowski, R. A., Ulmer, H. G. et al. : Adjunctive risperidone treatment in post-traumatic stress disorder : a preliminary controlled trial of effects on comorbid psychotic symptoms. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 18 : 1-8, 2003.
- 21) Hollander, E., Baldini Rossi, N., Sood, E. et al. : Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder : a double-blind,

- placebo-controlled study. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 6 : 397-401, 2003.
- 22) Ichikawa, J., Meltzer, H. Y. : Valproate and carbamazepine increase prefrontal dopamine release by 5-HT_{1A} receptor activation. *Eur. J. Pharmacol.*, 380 : R1-R3, 1999.
 - 23) 黒木俊秀 : 第2世代抗精神病薬の薬理—Serotonin-dopamine hypothesisの妥当性をめぐって. *日本神経精神薬理学雑誌*, 24 : 257-264, 2004.
 - 24) 黒木俊秀, 神庭重信, 波江野誠他 : 治療抵抗性双極性障害に対する第2世代抗精神病薬の臨床と薬理. *精神誌*, 106 : 1025-1029, 2004.
 - 25) Kuroki, T., Meltzer, H. Y., Ichikawa, J. : Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 288 : 774-781, 1999.
 - 26) Li, X., May, R. S., Tolbert, L. C. et al. : Risperidone and haloperidol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder : a crossover study. *J. Clin. Psychiatry*, 66 : 736-743, 2005.
 - 27) Maguire, G. A., Riley, G. D., Franklin, D. L. et al. : Risperidone for the treatment of stuttering. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 20 : 479-482, 2000.
 - 28) Malberg, J. E., Eisch, A. J., Nestler, E. J. et al. : Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J. Neurosci*, 20 : 9104-9110, 2000.
 - 29) McDougle, C. J., Epperson, C. N., Pelton, G. H. et al. : A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 57 : 794-801, 2000.
 - 30) Monnelly, E. P., Ciraulo, D. A., Knapp, C. et al. : Low-dose risperidone as adjunctive therapy for irritable aggression in posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 23 : 193-196, 2003.
 - 31) Nemeroff, C. B. : Use of atypical antipsychotics in refractory depression and anxiety. *J. Clin. Psychiatry*, 66[suppl. 8] : 13-21, 2005.
 - 32) Nickel, M. K., Muehlbacher, M., Nickel, C. et al. : Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder : a double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry*, 163 : 833-838, 2006
 - 33) Padala, P. R., Madison, J., Monnahan, M. et al. : Risperidone monotherapy for post-traumatic stress disorder related to sexual assault and domestic abuse in women. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 21 : 275-280, 2006.
 - 34) Pollack, M. H., Simon, N. M., Zalta, A. K. et al. : Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder : a placebo controlled study. *Biol. Psychiatry*, 59 : 211-215, 2006.
 - 35) Rapaport, M. H., Gharabawi, G. M., Canuso, C. M. et al. : Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression : results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology*, 31 : 2505-2513, 2006.
 - 36) Shapira, N. A., Ward, H. E., Mandoki, M. et al. : A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine addition in fluoxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry*, 55 : 553-555, 2004.
 - 37) Shelton, R. C., Tollefson, G. D., Tohen, M. et al. : A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am. J. Psychiatry*, 158 : 131-134, 2001.
 - 38) Shelton, R. C., Williamson, D. J., Corya, S. A. et al. : Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression : a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J. Clin. Psychiatry*, 66 : 1289-1297, 2005.
 - 39) Stein, M. B., Kline, N. A., Matloff, J. L. : Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD : a double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry*, 159 : 1777-1779, 2002.
 - 40) Tasman, A., Riba, M. B., Silk, K. R. : *The Doctor-Patient Relationship in Pharmacotherapy : Improving Treatment Effectiveness*. The Guilford Press, New York, 2000. (江畑敬介, 佐藤洋子訳 : 薬物療法における医師—患者関係 : 治療効果をいかに高めるか. 星和書店, 東京, 2004.)
 - 41) Thase, M. E., Macfadden, W., Weisler, R. H. et al. : Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression : a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J. Clin. Psychopharmacol.*, 26 : 600-609, 2006.
 - 42) Tohen, M., Vieta, E., Calabrese, J. et al. : Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 60 : 1079-1088, 2003.
 - 43) Wakade, C. G., Mahadik, S. P., Waller, J. L. et

- al. : Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *J. Neurosci. Res.*, 69 : 72–79, 2002
- 44) Wang, H. D., Dunnavant, F. D., Jarman, T. et al. : Effects of antipsychotic drugs on neurogenesis in the forebrain of the adult rat. *Neuropsychopharmacology*, 29 : 1230–1238, 2004.
- 45) Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R. : Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients : a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J. Clin. Psychiatry*, 62 : 849–854, 2001
- 46) Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R., Parachini, E. A. : A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 65 : 903–907, 2004.
- 47) Zhang, W., Perry, K. W., Wong, D. T. et al. : Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 23 : 250–262, 2000.

生体防御と治療におけるダーティードラッグの効用 ——第2世代抗精神病薬の薬理から——

黒木 俊秀*, 中原 辰雄*, 神庭 重信*

Key words : antipsychotic, receptor, selectivity, schizophrenia, therapeutic

1. はじめに

精神薬理学において、「ダーティードラッグ dirty drugs」とは、1950年代に開発された古典的な向精神薬にみるような複数の受容体に対して親和性を有する薬物を指す。1960～70年代を通じて、各種の向精神薬の主たる作用部位が特定されるようになって以降、創薬研究は単一の標的分子に特異性のある薬物、すなわち「スマートドラッグ smart drug」の開発を目標に発展してきた。近年は、化合物ライブラリーのなかから high throughput screening (HTS) の技術によりリード薬物を迅速かつ簡便に選び出すことが可能になっている。その結果、有効で有害作用の少ない治療薬を創出したかのように喧伝されてきた。確かに、身体疾患の治療薬は、こうした創薬戦略が大きな成功をおさめている（例えば、高血圧治療薬としてカルシウムチャンネルブロッカーやアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の開発など）。しかしながら、精神疾患の治療薬の創薬においては、果たして同様の成果を上げたと言い得るだろうか。

著者らは、精神疾患、それもとくに重症（恐らくは治療抵抗性）の病態の治療においては、ダー

ティードラッグはスマートドラッグに優る有効性をなお有すると主張したい。本稿は、その薬理学的根拠について生体防御の観点から考察する試論である。

2. 重症うつ病に対する ダーティードラッグの有効性

1970年代初頭、うつ病のモノアミン仮説に基づき、選択的なモノアミン再取込み阻害作用を有する化合物が抗うつ薬として開発された。例えば、fluoxetine は抗ヒスタミン作用を有する diphenhydramine 化合物のなかからとくにセロトニン再取込み阻害作用を有する薬物を *in vitro* 実験によりスクリーニングしたものである⁵⁴⁾。1990年代には多くの国々で fluoxetine をはじめとする選択的セロトニン再取込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor ; SSRI)、さらにセロトニン・ノルエピネフリン再取込み阻害薬 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor ; SNRI) が発売され、商業的にも大きな成功をおさめた。臨床現場では、従来の三環系抗うつ薬やモノアミン酸化酵素 (monoamine oxidase) 阻害薬とともに、抗うつ薬の選択肢が増えた。そこで多数の臨

Benefits of 'dirty' drugs for bioregulation and therapeutics : lessons from pharmacology of second-generation antipsychotics

*九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野 (〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1) Toshihide Kuroki, Tatsuo Nakahara, Shigenobu Kanba : Department of Neuropsychiatry, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

【黒木俊秀 E-mail : toshik@npsych.med.kyushu-u.ac.jp】

床試験の結果に基づき各種抗うつ薬の効能を比較検討したメタ解析研究^{3) 5)}が報告されている。その結果を要約すると、全般的にはうつ病に対する有効性に関して三環系抗うつ薬とSSRIとの間には有意の差はなく、副作用の発現頻度にも明らかな差はなかった。ただ、脱落率、すなわち耐受性の点では多少SSRIが優ることから、多くの治療ガイドラインがSSRI（およびSNRI）をうつ病治療の第一選択薬とした。

しかしながら、より重症化しやすいメランコリー型うつ病の治療においては、SSRIよりも三環系抗うつ薬のほうが優れていることを示すエビデンスがある。そのことを最初に報告したのはデンマーク大学のグループ¹⁾である。彼らは、17項目のHamiltonうつ病評価尺度（Hamilton Depression Scale；HAM-D）が18点以上の患者114名に対してclomipramine 150mg/dayもしくはcitalopram 40mg/dayによる5週間の治療を行い、HAM-Dが7点以下になるのを寛解と定義した。Newcastle II scaleにより内因性（メランコリー型）うつ病に合致した患者のうち、clomipramine投与群の寛解率は62%であったが、citalopram投与群は34%であった。同グループは、後年、clomipramineとparoxetineとの比較においても、内因性うつ病患者は前者により反応する（56%対25%）ことを確認した。Perry⁴⁾は、同様にメランコリー型うつ病に対してSSRIよりも三環系抗うつ薬のほうが優れているとする他の臨床試験の結果も併せて、メランコリー型うつ病患者には三環系抗うつ薬が第一選択薬になると主張している。

一方、Anderson²⁾は、102の無作為化対照比較試験（患者総数10,553名）のメタ解析を行い、従来の研究と同様、全般的にはSSRIと三環系抗うつ薬の有効性に差はないことを確認した。しかし、対象を入院患者に限ると、三環系抗うつ薬のほうがSSRIよりも有意に優れていた。SSRIと比較して最も有効であった三環系抗うつ薬はamitriptylineであった。この結果は、入院患者にメランコリー型や自殺の危険性が高い患者が多いことと関連しているのかも知れないが、三環系抗うつ薬全般にあてはまるというのではなく、むしろSSRI

の対照薬となることの多いamitriptylineとclomipramineの薬理学的特性による可能性があるという。

以上の点を考慮して、米国精神医学会の大うつ病治療ガイドライン改訂版¹⁾も、重症例やメランコリー型ではSSRIよりも三環系抗うつ薬を推奨している。もっとも、重症うつ病に対しては三環系抗うつ薬もSSRIも有効率が落ちるので、結論付けるにはなお検討が必要であるが、我々の臨床経験とも一致していよう。したがって、今日もうつ病の入院治療においてamitriptylineとclomipramineは必要不可欠な薬物なのである。

Amitriptylineの薬理学的プロフィールをみると、ヒスタミン受容体に対する親和性が最も強く、次いでムスカリン受容体、ノルエピネフリントランスポーター、セロトニン(5-HT)₂受容体、 α_1 受容体、セロトニントランスポーターの順に親和性が高い¹³⁾。今日の創薬研究の常識では決してシード薬物の俎上には乗りそうにないプロフィールである。Preskorn⁴⁾によれば、amitriptylineを1錠服用するのは、chlorpheniramine（ヒスタミンH₁）、cimetidine（ヒスタミンH₂）、benztropine（アセチルコリン）、desipramine（ノルエピネフリントランスポーター）、sertraline（セロトニントランスポーター）、nefazodone（5-HT₂）、prazosin（ α_1 ）、yohimbine（ α_2 ）、quinidine（Naチャンネル）等を多剤併用するのと同じであるという（括弧内はそれぞれの主たる作用部位）。従来、このようなプロフィールは、その副作用の多さと関連付けて論じられてきたが、かくもダートリーな薬物が重症うつ病に対してはなぜSSRIやSNRIよりも優る場合があるのか、詳しいことはほとんどわかっていない。

3. 治療抵抗性統合失調症に対する ダートリードラッグの有効性

1990年代以降、統合失調症の薬物療法の主流となった第2世代抗精神病薬の開発は、ダートリードラッグの代表であるclozapineをプロトタイプ・モデルとしたものである。Clozapineは、開発の時期（1957年）では第1世代抗精神病薬に属

するが、開発当時より錐体外路系副作用が乏しい抗精神病薬として注目され、それゆえ非定型抗精神病薬 atypical antipsychotic drug と呼ばれた。しかし、1970年代半ば、顆粒球減少症という致死的な副作用のために世界のほとんどの国々で製造、販売が中止された。その後、1980年代に入って、Kaneら²²⁾は、極めて厳しい基準により選択した治療抵抗性統合失調症患者268名（錐体外路系副作用による非耐容症例を含む）に対して chlorpromazine を対照とする clozapine の6週間の二重盲検比較試験を実施した。その結果、反応率は chlorpromazine 群が4%に過ぎなかったのに比較して clozapine 群は30%に達していた。その後、投与期間を6ヵ月まで延長すると治療抵抗性統合失調症の約60%に改善が認められると報告された³¹⁾。これらの報告に基づいて、1990年より米国では毎週の血球モニタリングという条件付きながら clozapine の一般での使用が認可された。その他にも clozapine には、陽性症状にのみならず陰性症状も改善する可能性がある²²⁾こと、また、パーキンソン病に伴う精神病性障害に著効を示し⁴⁷⁾、遅発性ジスキネジアも改善する⁴⁸⁾こと、さらには治療抵抗性躁病、および統合失調感情障害に対する有効性⁴⁹⁾なども報告されてきた。

1990年代は、clozapine をモデルとした第2世代抗精神病薬が次々と登場し、clozapine と同等の治療抵抗性統合失調症に対する有効性を有するものと期待された。ところが、その最有力候補であった risperidone、olanzapine とともに clozapine に匹敵する有効性は実証されなかった¹¹⁾。とくに olanzapine は、clozapine と薬理学的プロフィールが最も近い抗精神病薬として期待が高かったが、治療抵抗性統合失調症を対象にした二重盲検比較試験では対照薬である chlorpromazine と比較して優位性が認められなかった¹¹⁾。Olanzapine に反応しない統合失調症でも clozapine への切替えにより41%の症例が反応することも報告された¹²⁾。さらに、自殺のリスクの高い統合失調症、および統合失調感情障害に対しても clozapine は olanzapine よりも自殺企図を予防することが認められた³²⁾。一方、治療抵抗性統合失調症に対する clozapine 単独治療と risperidone による増強治療

の効果も比較検討されたが、clozapine 単独治療の効果を上回る risperidone 追加の有効性は証明されなかった¹⁹⁾。

以上のように、clozapine は、その重篤な副作用と厄介な管理方法を除外すれば、最強の抗精神病薬という印象を与えるが、この点については異論も少なくない。Carpenterら⁷⁾は、clozapine の有効性は外来患者では入院患者ほど際立っていないと指摘した。精神病症状の改善は投与開始8週間以内にみられ、6ヵ月以降はほとんど変化しないし、改善は主として陽性症状であり、陰性症状の改善はEPSに伴う二次的な症状のみであるとして、clozapine に対する過大な評価を批判した。第2世代抗精神病薬の無作為化二重盲検比較試験についてメタ解析を行った研究結果⁵⁰⁾も、陽性症状に対しては clozapine が対照薬に比較して有効な傾向にあるが、陰性症状に対しては必ずしも有効ではないと示唆した。また、Kaneら²²⁾の基準よりも緩い基準に該当する治療抵抗性統合失調症を対象にすると、clozapine の有効性は risperidone や olanzapine のそれと同等であることも報告された⁴¹⁾。さらに、初発エピソードの統合失調症を対象とした場合、chlorpromazine や fluphenazine などの第1世代抗精神病薬よりも有意に高い寛解率は見出されなかった²⁹⁾。これもまたメタ解析研究の結果は、第1世代抗精神病薬と比較した場合、clozapine の有効性は確定していないというものであった³⁶⁾。

こうして Kaneら²²⁾の報告時よりも clozapine の有効性に対する評価はやや後退した感はあるものの、対象を治療抵抗性統合失調症に限れば、依然 clozapine に比肩する抗精神病薬は存在しないように思われる³⁹⁾。このことは、我が国で clozapine の治療に携わっている精神科医にも一致する所感である³⁹⁾。最近では、米国の National Institute of Mental Health (NIMH) が主導する慢性統合失調症を対象とした第2世代抗精神病薬の大規模臨床試験 (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness ; CATIE) において、第1相試験 (CATIE phase I) がなんらかの理由で治療中止となった患者が clozapine へ切替えた場合、他剤へ切替えた場合に比較して最も治療中

止が少なかったことが示され³⁰⁾、改めてその優位性を印象付けた。

どうやら、clozapineの有効性はKaneら²²⁾のような厳しい基準により選んだ治療抵抗性統合失調症を対象とする際に最も明らかになるように考えられる²¹⁾。一般に統合失調症全体のうち、約30%が治療抵抗性症例であるが、その30～60%、すなわち全体の9～18%が恐らくclozapineが最も有効な症例と思われる。

4. ダーティードラッグをモデルにした 第2世代抗精神病薬の薬理研究

Kaneら²²⁾の報告によって一躍脚光を浴びることになって以来、今日までの20年近くの間、clozapineの作用機序はなにか、また、いかにclozapine-likeの薬物を創薬するかが、抗精神病薬の薬理研究の最大のテーマであったとあってよい。Clozapineの薬理の最大の特徴は、ドパミン-D₂受容体の遮断作用が弱い点であり、同受容体に対して特異性を有するスマートドラッグの開発が抗精神病薬創薬の定式であった時代には、まさに「非定型」的であった。では、clozapineの主たる作用部位はどこなのか。しかし、同薬は実に数多くの受容体に対して親和性を有し、際立った特異性がないダーティードラッグである(表1)ことから、逆に様々な作用部位が想定されてきた。そうしたclozapineをモデルにした第2世代抗精神病薬の薬理研究の展開と問題点については、既に別のところ^{24) 25)}で詳述しているので、ここでは重複を避けるが、要約すれば次のようになる。

1) Clozapineをプロトタイプとして多くの薬物が開発されたが、現在までのところclozapineと全く同じ薬理学的プロフィールを有する薬物は登場していない。臨床効果に関しても同様であり、clozapineが他の第2世代抗精神病薬には備わっていない薬理作用を有する可能性が残されている。

2) ドパミン-D₂受容体以外にclozapineが強い親和性を有するドパミン-D₁, D₄,あるいは5-HT_{2A}受容体に対する選択的な候補薬物には抗精神病作用がほとんど認められなかった。すなわち、

スマートドラッグ開発戦略はすべて頓挫した。いままなおD₂受容体遮断作用(clozapineにみるように決して強力である必要はないが)は抗精神病薬の必須条件である。

3) 最初に、錐体外路系副作用が少ないclozapineをはじめとする一連の非定型抗精神病薬は、D₂受容体よりも5-HT_{2A}受容体結合能が高いという特徴があることから、セロトニン系とドパミン系の相互作用を重視するセロトニン-ドパミン仮説(serotonin-dopamine hypothesis)がMeltzerら³⁴⁾によって提唱され、以後の抗精神病薬開発に有力な指針を与えた。同仮説は、amisulprideのようなbenzamide系化合物を例外とすれば、有効性が認められた第2世代抗精神病薬のほとんどに広くあてはまるものであったが、抗精神病薬の受容体結合能に基づいて統計学的解析により帰納的に導かれた仮説であったために、その作用機序を十分に説明できなかった。しかし、同仮説は、複数の受容体の相互作用によって抗精神病薬の作用機序を説明しようとする、以後に登場した様々な理論(multiple receptor hypothesis)のモデルとなった。

4) Clozapineが、投与直後にはD₂受容体を比較的高率に占拠し、その後急速に解離するという“fast-off”仮説²³⁾は、セロトニン-ドパミン仮説に対するアンチテーゼとして登場した。本仮説は、第2世代抗精神病薬の作用機序における5-HT_{2A}受容体の関与を疑問視するもので、提唱者のひとり、Seemanは、一貫してドパミン-D₂受容体グループ(D₂, D₃, もしくはD₄)を単一の標的とする立場をとる研究者である。しかし、本仮説もすべての第2世代抗精神病薬の薬理を説明するものではなく、むしろ第1世代と第2世代では薬理学的に質的な差異があるのか、という議論を提起した。

5) 日本では2006年に発売されたaripiprazoleは、D₂受容体に対するパーシャルアゴニストであり、clozapineをモデルとせずに開発された点では特異な存在である。しかしながら、その後の研究では、5-HT_{2A}受容体のみならず、5-HT_{1A}受容体にも高い親和性を有する⁴⁶⁾などの点で、セロトニン-ドパミン仮説で説明しうる部分も含んでいる。

表1 各種抗精神病薬の受容体結合能

	Chlorpromazine	Haloperidol	Clozapine	Olanzapine	Quetiapine	Risperidone	Aripiprazole
5-HT1A	±	±	+	±	+	+	+++
5-HT1B	±	+	+	+	±	+++	+
5-HT1D	+	±	±	±	-	+	++
5-HT1E	+	-	+	±	±	±	±
5-HT2A	+++	++	++	+++	+	++++	+++
5-HT2C	++	-	++	++	±	++	+
5-HT3	+	-	+	+	-	-	+
5-HT5	+	±	±	±	±	+	±
5-HT6	++	±	++	+++	±	±	+
5HT7	++	+	++	+	+	+	++
<hr/>							
a1A	++++	++	+++	+	++	+++	++
a1B	++++	+++	+++	+	++	+++	++
a2A	+	±	+	+	±	+	++
a2B	++	+	++	++	+	+	+
a2C	++	+	++	++	++	+++	++
β1	-	-	-	-	-	-	-
β2	-	±	-	-	±	-	-
<hr/>							
D1	+	++	+	++	+	+	+
D2	+++	+++	+	++	+	+++	++++
D3	+++	++	+	++	+	++	+++
D4	++	++	++	++	±	++	+
D5	+	+	+	++	±	+	±
<hr/>							
M1-muscarine	++	-	++	++	+	-	±
M2	+	-	++	++	±	-	±
M3	++	-	++	++	±	-	±
M4	+	-	++	+	+	-	±
M5	++	+	++	+++	±	-	±
<hr/>							
H1-histamine	++++	±	+++	+++	+++	++	++
H2	+	±	+	++	-	+	-
H3	-	-	±	±	-	-	-
H4	±	-	+	-	-	-	-

Ki 値を以下のように表記；++++：～1nM, +++：～10nM, ++：～100nM, +：～1,000nM, ±：～10,000nM, -：10,000nM～. NIMH の Psychoactive Drug Screening Program (PDSP) のデータベース (<http://pdsp.med.unc.edu/pdsp.php>) より作成 (文献 45 を参照)

以上のようにまとめてしまうと、過去 20 年間の抗精神病薬の薬理研究において真に革新的といえる進歩があったのか、正直、心もとない気がする。

Rothら⁴⁵⁾は、「魔法の散弾対魔法の弾丸 (Magic shotguns versus magic bullets)」と題するレビューのなかで、特定の受容体だけに選択性の高い薬

物よりもむしろ意図的に選択性のない薬物 (selectively non-selective drugs) を選別するほうが、より優れた抗精神病薬の開発につながると主張している。その根拠として、皮質のグルタミン酸ニューロンが、複数の受容体によって制御されていることをあげており、認知機能の改善と関連付けている。多様な受容体に対してパーシャル・

アゴニスト活性,あるいはアンタゴニスト活性をバランスよく発揮することにより,抗精神病薬としての有効性が発揮されるのであろうという。かくも,第2世代抗精神病薬の薬理研究は,ダーティードラッグである clozapine がいかなる受容体を選択的に作用するのかを探ることよりも,むしろいかなる受容体にも選択性をもたないという事実注目するようになった。

5. ダーティードラッグと生体防御機構の接点

Clozapine がダーティードラッグであるがゆえに,特異的受容体の探索に行き詰まりの感があるのなら,受容体結合能以外の薬理作用にも目を向けてみるべきであろう。ここでは,生体防御の観点からストレス反応系としてのドパミン系との相互作用と神経保護作用の二つについて触れておきたい。

1. 前頭前野ドパミン系とストレス反応

前頭前野のドパミン系と皮質下の辺縁系(側坐核や扁桃)のドパミン系との間には相互作用があり,ともにストレスにより誘発される情動反応に深く関与している¹⁰⁾。ストレスによって賦活される前頭前野ドパミン系の活動が適切な範囲にあることが,認知機能,および適応行動の発現には重要と考えられている。前頭前野のドパミン遊離の低下は,認知機能を障害するだけでなく,恐怖条件付け(conditioned fear)の消去の遅延を起す³⁷⁾。統合失調症の患者では,前頭前野ドパミン系活動の低下(hypofrontality)が指摘されており,ストレスに対する脆弱性の基盤をなすと推測される。

Clozapine は,前頭前野のドパミン遊離を部位選択的に促進する³⁵⁾ことが知られており,同様の作用は他の第2世代抗精神病薬にも共通してみられる²⁷⁾。この効果は,統合失調症の hypofrontality に拮抗し,前頭前野に関連した認知機能の改善のみならず,ストレス脆弱性を緩和するものと考えられることができる。Clozapine による前頭前野ドパミン遊離促進作用は,その D₂, 5-HT_{2A}, さらに 5-HT_{1A} 受容体に対する結合能と関連している²⁰⁾。その他にも,前頭前野と辺縁系のドパミン系がグ

ルタミン酸ニューロンを介して連絡していることから,NMDA 受容体や AMPA 受容体も関与している可能性がある。

2. 神経保護作用

過剰な細胞外グルタミン酸の増加は興奮毒性を発揮し,ニューロンの変性を生じることがよく知られている。統合失調症の病理においても,グルタミン酸による神経変性作用が関与する可能性が示唆されている。

Olney ら⁴¹⁾は,NMDA 受容体チャンネルブロッカー,phencyclidine (PCP) を投与した統合失調症モデル動物において後部帯状回のニューロンに変性がみられるが,抗精神病薬の投与がそれを抑制することを見出し,脳画像研究が明らかにした形態学的な異常と考え合わせて,統合失調症においてグルタミン酸神経伝達の異常によって神経変性が生じている可能性を示唆している。PCP は皮質の GABA 介在ニューロンに局在する NMDA 受容体を遮断して GABA 系の活動を抑制する⁵⁰⁾ことから,グルタミン酸ニューロンの脱抑制を生じ,グルタミン酸遊離が過剰に増加すると推測される。NMDA 受容体ブロッカーが誘発する後部帯状回ニューロンの変性に対して,haloperidol よりも clozapine, olanzapine などの第2世代抗精神病薬がより優れた抑制効果を発揮することが報告されている¹⁷⁾。先に我々⁴⁰⁾も,PCP 投与ラット脳内のストレス蛋白遺伝子 hsp70 の発現を調べたところ,後部帯状回における hsp70 発現を clozapine と olanzapine は有意に抑制したが,haloperidol ではその効果は乏しかった。また,前頭前野や側坐核では haloperidol により PCP による hsp70 の発現はむしろ亢進するのに対して,clozapine, olanzapine, および risperidone は抑制した。同様に Duncan ら¹⁶⁾は,PCP の類似化合物 ketamine 投与によって生じるラット脳の [¹⁴C]-2-deoxyglucose 再取り込みの亢進に対して,clozapine は抑制するが,対照的に haloperidol は促進すると報告した。以上から,NMDA 受容体遮断によるグルタミン酸ニューロンの過活動と,それによって生じる興奮毒性を clozapine は抑制すると考えられる。

さらに、著者ら²⁶⁾は、clozapineが、高濃度K⁺刺激、グループII代謝型グルタミン酸受容体アンタゴニスト、あるいはグルタミン酸トランスポーターGLT-1阻害薬により誘発される細胞外グルタミン酸レベルの上昇をいずれも抑制したが、haloperidolにはこのような作用はみられないことを見出した。すなわち、clozapineは、前シナプス性、あるいはアストロサイトの条件により細胞外グルタミン酸レベルが過剰に上昇する場合に、それを抑制することが示唆された。Clozapineがどのような機序を介して細胞外グルタミン酸レベルの過剰な上昇を抑制しているのかは明らかではないが、clozapineの細胞外グルタミン酸抑制作用が興奮毒性の抑制に少なくとも一部は関与している可能性がある。

一方、clozapineがPC12細胞にMPP⁺が誘発するアポトーシスを抑制するという報告⁴⁴⁾や筋萎縮性側索硬化症の動物モデルであるsuperoxide dismutase 1変異マウスの神経障害を遅延させるという報告⁴⁵⁾もみられ、必ずしもグルタミン酸系を介さないclozapineの神経保護作用が存在する可能性も残されている。

6. 回復論（ネオヒポ）的視点からみた ダーティードラッグの効用

Liebermanら²⁸⁾は、統合失調症の経過と病態は、発症脆弱性の基礎となる神経発達障害のプロセスと発症後に慢性化し精神機能の低下をもたらす神経変性のプロセスの二つから構成されるという仮説を提唱している。それによれば、統合失調症の発症脆弱性として心理的ストレスによって中脳-辺縁系-皮質系の神経回路においてドパミンやグルタミン酸の遊離が過剰に促進されやすく、急性精神病状態が惹起される。これはまた神経化学的過敏性（neurochemical sensitization）を生じ、ストレス脆弱性、および易再発性が強まる。そのため、再発を繰り返すたびに過剰なグルタミン酸による興奮毒性が進行し、上記の神経回路において広範なニューロンの変性が生じるようになる。こうして、慢性期の統合失調症の病態が完成する。Liebermanら²⁸⁾の仮説に従えば、clozapineの抗

ストレス効果や神経保護作用は統合失調症の神経変性プロセスの進行を阻止し、再発や欠陥状態への進行の予防に貢献する可能性がある。

しかしながら、Liebermanらのように統合失調症の病勢の進行を不可逆的な神経変性過程ととらえるKraepelin的視点は、実は著者らの好むところではない。むしろ、八木⁵⁵⁾が提唱する回復論（ネオヒポクラティズム）的視点から統合失調症の病態を理解し、ダーティードラッグであるclozapineの薬理を考察したい。

八木⁵⁵⁾は、従来、統合失調症の病的過程と考えられ、治療の標的とされてきた諸病態が、実は内在する自己回復力の表現型の一端である可能性を指摘し、今後の治療学は自己回復力の科学的解明とその活用に関心を向けるべきであることを主張している。その一例として、Laboritによるchlorpromazineの開発は、偶然の発見ではなく、精神病を侵襲的なストレスに対する生体防御機構（侵襲後振動反応）の結果とみなす回復論を意図したものである。同様に、回復論的視点に立てば、ドパミン系の機能亢進は統合失調症の病因ではなく、内在性の修復システムである。この仮説を支持する所見としては、急性期の薬物療法に対する反応性とドパミン系活動の指標である血中ホモバニリン酸（homovanillic acid；HVA）の関係についての研究¹⁵⁾がある。すなわち、薬物反応性の良い患者ほど血中HVA濃度は最初に増加し、後に低下するという動向を示すことから、抗精神病薬によるD₂受容体遮断作用に続発してドパミン系活動（侵襲後振動反応）のアップ・ダウン調整が行われ、精神病状態の改善がもたらされると推測される。

統合失調症の病勢の進行が、それ自体、自己修復システムの発動と表裏一体の関係にあると考えられるならば、病態の重症化とは一次性的ドパミン系に続く二次、三次性の修復システムの発動ではないだろうか。実際、慢性統合失調症患者の死後脳の生化学的解析は、ドパミン系のみならず、セロトニン系、ノルエピネフリン系、グルタミン酸系、GABA系、ペプチド系等々、様々な神経伝達物質の異常を示している¹⁸⁾。多次元の防御システムの発動は、互いに錯綜し、事態を複雑にみせる。そ

ここでは、ドパミン系の破綻を調整することだけではもはや制御が困難な状況にあり、臨床的には治療抵抗性の病態としてとらえられる。ドパミン-D₂受容体を単一の標的とするスマートドラッグ戦略の限界は、そこにあった。逆に多次元のシステムの発動により事態が複雑化しているからこそ、ダーティードラッグである clozapine のような多様なシステムへのアプローチが治癒機転をもたらすのではないかと。すなわち、clozapine の pleiotypic な特性が多次元の自然回復力の滑らかな発動を促すのである。

今のところ、このような仮説を支持する基礎研究のデータはほとんどないし、仮説を証明するための有効な方法論も思い付かない。ただ、これに関して興味ある二つの clozapine の臨床の知見について触れておきたい。ひとつは、clozapine を投与されている患者がなんらかの理由で同薬の服用を中止した場合、clozapine 投与開始以前には有効であった抗精神病薬に反応しなくなるのである³⁹⁾。このことは、clozapine の離脱時の問題点として知られており、clozapine が薬物に対する反応性を修飾することが示唆される。いまひとつは、今日、欧米では治療抵抗性統合失調症という、clozapine にも反応しない症例を指すようになっているが、clozapine 抵抗性統合失調症に対する治療戦略としては benzamide 系化合物である amisulpride や sulpiride による増強治療 (augmentation) が報告されていることである³⁸⁾。Benzamide 系抗精神病薬はクリーンな D_{2/3} 受容体のアンタゴニストであり、ダーティーな clozapine とは対照的である。これらの事実は、抗精神病薬に対する反応性と自己修復システムとの関係は固定したものではなく、薬物の投与によっても変化することを示唆する。統合失調症の回復過程におけるドパミン系修復システムと非ドパミン系修復システムとの動態が明らかになれば、ダーティードラッグとスマートドラッグの使い分けも容易となるかも知れない。

7. おわりに

本稿では、日頃、著者らが抱いている現代の創

薬研究に対する疑問を表明するために、あえてダーティードラッグの有効性に焦点を当てた。現行の創薬研究の限界を超越するうえで、回復論 (ネオヒポ) 的視点によるダーティードラッグ、clozapine の薬理学的基礎の解明が大きな手がかりを与えてくれることを期待する。もっとも、ダーティードラッグの有効性は多剤併用大量処方の有効性を支持するものではないことを断っておく。もとより実証的なエビデンスに乏しい論考なので、データの引用も我田引水の感がないとはいえない。諸兄のご批判を仰ぎたいと思う。

文献

- 1) American Psychiatric Association (2000) Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder (Revision). *Am J Psychiatry* 157 (April Suppl).
- 2) Anderson IM (2000) Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 8 : 19-36.
- 3) Anderson IM, Tompenson BM (1995) Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ* 310 : 1433-1438.
- 4) Azorin JM, Spiegel R, Remington G, et al (2001) A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158 : 1305-1313.
- 5) Bondolfi G, Dufour H, Patris M, et al (1998) Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia : a randomized double-blind study. *Am J Psychiatry* 155 : 499-504.
- 6) Calabrese JR, Kimmel SE, Woyshville MJ, et al (1996) Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry* 153 : 759-764.
- 7) Carpenter WT Jr, Conley RR, Buchanan RW, et al (1995) Patient response and resource management : another view of clozapine treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152 : 827-832.
- 8) Casey DE (1998) Effects of clozapine therapy

- in schizophrenic individuals at risk for tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 3) : 31-37.
- 9) Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, et al (2001) Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia : a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 158 : 518-526.
- 10) Charney DS (2004) Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability : implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry* 161 : 195-216.
- 11) Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, et al (1998) Olanzapine compared chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155 : 914-920.
- 12) Conley RR, Tamminga CA, Kelly DL, et al (1999) Treatment-resistant schizophrenic patients respond to clozapine after olanzapine non-response. *Biol Psychiatry*, 46 : 73-77.
- 13) Cusack B, Nelson A, Richelson E (1994) Binding of antidepressants to human brain receptors : focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology (Berl)* 114 : 559-565.
- 14) Danish University Antidepressant Group (1986) Citalopram : clinical effect profile in comparison with clomipramine : a controlled multicenter study. *Psychopharmacology (Berl)* 90 : 131-138.
- 15) Davila R, Manero E, Zumarraga M, et al (1988) Plasma homovanillic acid as a predictor of response to neuroleptics. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 564-567.
- 16) Duncan GE, Leipzig JN, Mailman RB, et al (1998) Differential effects of clozapine and haloperidol on ketamine-induced brain metabolic activation. *Brain Res* 812 : 65-75.
- 17) Farber NB, Foster J, Duhan NL, et al (1996) Olanzapine and fluperapine mimic clozapine in preventing MK-801 neurotoxicity. *Schizophrenia Res* 21 : 33-37.
- 18) Harrison PJ (1996) Advances in post mortem molecular neurochemistry and neuropathology : examples from schizophrenia research. *Br Med Bull* 52 : 527-538.
- 19) Honer WG, Thornton AE, Chen EY, et al (2006) Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 354 : 472-482.
- 20) Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, et al (2001) 5-HT_{2A} and D₂ receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT_{1A} receptor activation : A possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* 76 : 1521-1531.
- 21) 稲垣 中 (2003) 将来の日本における clozapine の投与対象について. *臨床精神薬理* 6 : 55-64.
- 22) Kane J, Höningfeld G, Singer J, et al (1988) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 789-796.
- 23) Kapur S, Seeman P (2001) Does fast dissociation from the dopamine D₂ receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 158 : 360-369.
- 24) 黒木俊秀 (2004) 第2世代抗精神病薬の薬理-Serotonin-dopamine hypothesis の妥当性をめぐって-. *日本神経精神薬理学雑誌* 24 : 257-264.
- 25) 黒木俊秀 (2005) セロトニン・ドパミン仮説の現在. *臨床精神医学* 34 : 441-451.
- 26) 黒木俊秀, 梶畑俊雄, 中原辰雄, 他 (2006) 非定型抗精神病薬クロザピンと前頭前野グルタミン酸ニューロン系. *脳とこころの科学* (鶴 紀子/編著). 新興医学出版社, pp 124-131.
- 27) Kuroki T, Meltzer HY, Ichikawa J (1999) Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther* 288 : 774-781.
- 28) Lieberman JA, Perkins D, Belger A, et al (2001) The early stages of schizophrenia : speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* 50 : 884-897.
- 29) Lieberman JA, Phillips M, Gu H, et al (2003) Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia : a 52-week randomized trial of clozapine vs chlor-

- promazine. *Neuropsychopharmacology* 28 : 995-1003.
- 30) McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al (2006) Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 163 : 600-610.
- 31) Meltzer HY (1989) Clinical studies on the mechanism of action of clozapine : the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology* 99 : S18-S27.
- 32) Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al (2003) Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia : International Suicide Prevention Trial (InterSePT) . *Arch Gen Psychiatry* 60 : 82-91.
- 33) Meltzer HY, Lee MA, Ranjan R, et al (1996) Relapse following clozapine withdrawal : effect of neuroleptic drugs and cyproheptadine. *Psychopharmacology (Berl)*. 124 : 176-187.
- 34) Meltzer, HY, Matsubara S, Lee J (1989) Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pK_i values. *J Pharmacol Exp Ther* 251 : 238-246.
- 35) Moghaddam B, Bunney BS (1990) Acute effects of typical and atypical antipsychotic drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum of the rat : An in vivo microdialysis study. *J Neurochem* 54 : 1755-1760.
- 36) Moncrieff J (2003) Clozapine vs. conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia : a re-examination. *Br J Psychiatry* 183 : 161-166.
- 37) Morrow BA, Elsworth JD, Rasmusson AM, et al (1999) The role of mesoprefrontal dopamine neurons in the acquisition and expression of conditioned fear in the rat. *Neuroscience* 92 : 553-564.
- 38) Munro J, Matthiasson P, Osborne S, et al (2004) Amisulpride augmentation of clozapine : an open non-randomized study in patients with schizophrenia partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 110 : 292-298.
- 39) 村崎光邦 (序) (2005) 特集 - Clozapine 症例集. *臨床精神薬理* 8 : 1067-2118.
- 40) Nakahara T, Kuroki T, Hondo H, et al (1999) Effects of atypical antipsychotic drugs vs. haloperidol on expression of heat shock protein in the discrete brain regions of phencyclidine-treated rats. *Mol Brain Res* 73 : 193-197.
- 41) Olney JW, Farber NB (1995) Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52 : 998-1007.
- 42) Perry PJ (1996) Pharmacotherapy for major depression with melancholic features : relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Affect Disord* 39 : 1-6.
- 43) Preskorn PH (1996) Clinical Pharmacology of SSRIs. Professional Communications, Inc.
- 44) Qing H, Xu H, Wei Z, et al (2003) The ability of atypical antipsychotic drugs vs. haloperidol to protect PC12 cells against MPP⁺-induced apoptosis. *Eur J Neurosci* 17 : 1563-1570.
- 45) Roth BL, Scheffler DJ, Kroeze WK (2004) Magic shotguns versus magic bullets : selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nature Rev Drug Discov* 3 : 353-359.
- 46) Shapiro DA, Renock S, Arrington E, et al (2003) Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 28 : 1400-1411.
- 47) The Parkinson Study Group (1999) Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 340 : 757-763.
- 48) Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, et al (2001) Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* 49 : 52-63.
- 49) Turner BJ, Rembach A, Spark R, et al (2003) Opposing effects of low and high-dose clozapine on survival of transgenic amyotrophic lateral sclerosis mice. *J Neurosci Res* 74 : 605-613.
- 50) Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody S (2002)

- Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine : a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 56 : 1-10.
- 51) Williams Jr. JW, Mulrow CD, Chiquette E, et al (2000) A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults : evidence report summary. *Ann Intern Med* 132 : 743-756.
- 52) Wirshing DA, Marshall BD, Green MF, et al (1999) Risperidone in treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156 : 1374-1379.
- 53) Woerner MG, Robinson DG, Alvir JM, et al (2003) Clozapine as a first treatment for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160 : 1514-1516.
- 54) Wong DT, Perry KW, Bymaster FP (2005) Case history : the discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). *Nat Rev Drug Discov* 4 : 764-774.
- 55) 八木剛平 (2005) 現代精神医学定説批判－ネオヒポクラティズムの眺望. 金原出版, 東京.
- 56) Yonezawa Y, Kuroki T, Kawahara T, et al (1998) Involvement of γ -aminobutyric acid neurotransmission in phencyclidine -induced dopamine release in the medial prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol* 341 : 45-56.