

もに、成績を改善することを報告し、ハロペリドールが主に、線条体 D₂ 受容体を占拠するので、投与されたアンフェタミンは、皮質のドパミン系、主に D₁ 受容体に作用して前頭葉機能を改善すると考察した。この他に、皮質のドパミン受容体は大部分が D₁ 受容体であること、サルにおいて前頭前野 D₁ 受容体が Working Memory に重要な役割を果たしていることが明らかになっていることから、前頭前野 D₁ 受容体の低下が、統合失調症の陰性症状の発現に重要な役割を果たしている可能性が考えられる。われわれは PET を用いて統合失調症患者のドパミン D₁ 受容体について調べた¹⁶⁾。その結果、統合失調症群では対照群に比べ前頭前野 D₁ 受容体結合能が有意に低かった。さらに、D₁ 受容体が低いものほど陰性症状得点が高かった。この結果は統合失調症における陰性症状の発現に前頭前野 D₁ 受容体の異常が関与している可能性を示している。

(3) 陰性症状の再検討

以上のように「陰性症状」は症候記述的な用語として定着し、その病態に関する研究成果を通じて、統合失調症の疾患概念に多くの影響を与えてきた。多くの研究が積み重ねられた背景には、陰性症状を評価するための優れた評価法の存在を見過ごすことはできない。その1つは SANS であり、もう1つは PANSS であった。SANS では、I. 感情の平板化・感情鈍麻、II. 会話の貧困あるいは思考の貧困、III. 意欲・自発性の欠如、IV. 無快楽・非社交性、V. 注意の障害の5領域から30項目が、PANSS では、N1: 感情の平板化、N2: 情緒的引きこもり、N3: 疎通性の障害、N4: 受動性・意欲低下による社会的引きこもり、N5: 抽象的思考の困難、N6: 会話の自発性と流暢さの欠如、N7: 常同的思考の7項目が評価されている。両スケールで評価される「陰性症状」の症状項目を再検討すると、一致する項目が多いものの、注意の障害と思考の障害の扱いなどで不一致も認められる。

ここ数年来、米国の国立精神保健研究所では統合失調症の認知機能を改善するための評価と治療研究プロジェクト Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) が進行している。最近、同プロジェクトの参加メンバーが、認知障害だけではなく、陰性症状も治療上重要な標的症状であるという観点から、陰性症状について詳細な検討を加えている。その結果、以下に挙げるようなコンセンサスが報告されている¹²⁾。すな

わち、①陰性症状は認知障害と関連しているものの別個のものとして扱うべきである、②陰性症状は正常な機能の喪失あるいは減弱という点で治療者や家族に気付かれやすく表現としての妥当性を持つ、③陰性症状としては感情鈍麻、思考の貧困、非社交性、快感消失、意欲の欠如の5症状が含まれ、④表出面の減弱（感情鈍麻と思考の貧困の2症状）と快感消失—非社交性（非社交性、快感消失、意欲の欠如の3症状）の2つにまとめられるかもしれない、⑤注意の障害、不適切な感情、会話内容の貧困、概念の解体などの認知障害、解体症状は陰性症状に含めないことについてコンセンサスが得られたという。さらに今後の展望として、陰性症状として意見の一致した5症状を包含する新しい評価法の開発と、陰性症状の治療に有効な薬剤の開発と評価を推進する必要が強調された。「陰性症状」は、統合失調症の病態を探り、治療戦略を考案する上で重要な症候記述概念として今後も引き続き重視されていくであろう。

おわりに

統合失調症の自我障害と陰性症状の生物学的背景について論じた。自我障害の生物学的研究の歴史はまだ浅いが、いわゆる社会認知に関わる社会脳や心の理論に関する最先端の神経科学研究と密接に関連し展開しつつある。一方、陰性症状の生物学的研究は精神疾患を症候から病態へと総合的に捉えるアプローチの先鞭となった。今後、症候から脳形態、脳機能、さらには分子までと各階層へのアプローチを積み重ねることによって、統合失調症の病態理解が進み、病態に基づく科学的な治療戦略の開発に結びつくことを期待したい。

参考文献

- 1) Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, et al.: Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry* 46(7): 908-920, 1999.
- 2) Blakemore SJ, Decety J: From the perception of action to the understanding of intention. *Nat Rev Neurosci* 2(8): 561-567, 2001.
- 3) Blakemore SJ, Oakley DA, Frith CD: Delusions of alien control in the normal brain. *Neuropsychologia* 41(8): 1058-1067, 2003.
- 4) Crow TJ: Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J*

- 280(6207) : 66-68, 1980.
- 5) Decety J, Sommerville JA : Shared representations between self and other : a social cognitive neuroscience view. *Trends Cogn Sci* 7(12) : 527-533, 2003.
 - 6) Farrer C, Franck N, Georgieff N, et al. : Modulating the experience of agency : a positron emission tomography study. *Neuroimage* 18(2) : 324-333, 2003.
 - 7) Farrer C, Franck N, Frith CD, et al. : Neural correlates of action attribution in schizophrenia. *Psychiatry Res* 131(1) : 31-44, 2004.
 - 8) Frith CD, Blakemore S, Wolpert DM : Explaining the symptoms of schizophrenia : abnormalities in the awareness of action. *Brain Res Brain Res Rev* 31(2-3) : 357-363, 2000.
 - 9) Gallagher S : Neurocognitive models of schizophrenia : a neurophenomenological critique. *Psychopathology* 37(1) : 8-19, 2004.
 - 10) Jeannerod M : The mechanism of self-recognition in humans. *Behav Brain Res* 142(1-2) : 1-15, 2003.
 - 11) Kapur S : Psychosis as a state of aberrant salience : a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160(1) : 13-23, 2003.
 - 12) Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr, et al. : The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 32(2) : 214-219, 2006.
 - 13) Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, et al. : Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 160 : 179-186, 1992.
 - 14) 前田貴記, 加藤元一郎 : 統合失調症の認知機能障害と治療メカニズム : 自己意識の障害について. *Schizophrenia Frontier* 5(4) : 24-28, 2005.
 - 15) 大久保善朗 : 陰性症状の画像解析. *精神医学* 25(2) : 169-180, 1996.
 - 16) Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, et al. : Decreased prefrontal dopamine D₁ receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 385(6617) : 634-636, 1997.
 - 17) Weinberger DR : Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44(7) : 660-669, 1987.

【コメント】

内海論文へのコメント

DSM の台頭以来、精神医学における症状記述は、評価者間の信頼性を重視するために、行動観察で記述できる、いわば表面的な症候をもっぱら取り上げる傾向が強くなった。その分、精神病理学が築いてきた症候学の包含が忘れ去られ、精神医学にとって最も重要な精神症候の記述が皮相に陥りやすくなっているとも言える。

内海論文では自我障害なるものが、まさにさまざまな臨床病理学的諸相を

持つことがよく記述されている。現象は整理されて、「自我障害を考える際に、まず重要となることは、思考の自己所属性について2つの契機を区別することである。1つは思考の発動に関わるものであり、それが確かに自分から発しているという意識である。いま1つは、帰着に関するものであり、考えたことは自分に帰属しているという意識である」と述べられている。ここで、「思考が自分から発しているという意識」は、sense of agency (主体感覚)に、「考えたことは自分に帰属しているという意識」は、sense of ownership (所有感覚)に対応すると考えると、これらの視点は、Frithらの自己意識についての認知神経科学的モデルと関連付けられるかも知れない。

さらに内海論文では、「思考はいったん外に向けて自我を離れ、言語に代表されるある種の反射板にぶつかり、しかるのちに自我に意味が与え返される……思考を受け止め、そして与え返す他者が必ず介在している。それは自我を思考の主体として承認する他者である」と、自我障害は自我内部の問題で完結するのではなく言語、さらには他者との関係を反映するものであることが指摘されている。拙文で述べたように、近年の自我障害の神経科学研究が、他者の心を類推したり、他者を観察したときの脳賦活を調べた、心の理論やミラーニューロンに関する脳画像研究から発展していることを考えると、内海論文の視点は的を射たものであることがわかる。

さて、DSMの以降の症候記述が評価者間の信頼性を重視するために、行動観察で記述できる表面的な症候を主に取り上げる傾向があることを先に指摘した。陰性症状はまさに表面的妥当性が高い症候である。そして、評価尺度を用いて陰性症状を連続的数量で表し、生物学的な所見との関連を研究するディメンジョンモデルのアプローチは、DSM以降の生物学的精神医学研究の王道とも言える。しかしながら、陰性症状評価尺度として代表的なSANSとPANSSとを比較しても、注意や思考の障害で含まれる内容に違いが認められる。また、認知障害との関連なども整理すべきで重要な課題が残されている。陰性症状を表面的な観察のみで評価しようとする、「対人過敏や空想優位などの自閉の諸相」や「感情鈍麻の背景にある内的不調和」など、陰性症状の多様な側面を見落とす恐れがあるという内海論文の指摘はもつともである。

精神医学が対象とする精神症状は患者の内的体験の中に在る。それを捉えるためには患者自らが内的体験を言語化したものを聴取し一定の症候を同定

する方法論の開発が必要である。その際に臨床精神病理学が果たす役割は大きい。一方、医学モデルを重視する立場から精神症状の基盤にある脳のメカニズムを科学的に解明する生物学的アプローチは、内的体験を聴取することによってのみ捉えられる自我障害よりも、表に現れやすい陰性症状を対象とすることが多かった。臨床精神病理学によって自我障害の諸相が整理され、同定する方法論が確立すれば、自我障害の生物学的研究もさらに進展するであろう。

陰性症状研究より遅れたものの、自我障害に関する脳機能画像研究は、最近の生物学的研究のトピックスである。特定の内的体験に伴う神経回路の働きを特定することができれば、患者によって語られ言語化された内的体験をもっぱら評価してきた従来の方法論とは異なる新たな視点を加えることになる。言い換えれば、患者の内的体験を脳の活動として丸ごと捉える脳機能画像研究が、臨床精神病理学に新たな展開をもたらす可能性が期待できるのではないか。

特集 アリピプラゾールの臨床

アリピプラゾールの薬理* —Abi-DarghamのPET研究から

● 館野 周** / 大久保善朗**

Key Words: schizophrenia, aripiprazole, partial agonist, positron emission tomography (PET), D2 receptor

はじめに

古くから、抗精神病作用にはdopamineが関与していると考えられていたが、近年のpositron emission tomography (PET) 研究は抗精神病薬の薬理作用と生体内での作用を結びつけることで、抗精神病薬が脳内にどのように作用するのかを明らかにしてきた。PETとは放射性同位元素で標識した化合物(トレーサ)を用いる検査であり、トレーサを生体に投与することでその経時的動態や分布を体外計測する核医学的検査法である。標識する化合物の選択によって脳内情報伝達系の多様な機能を測定することが可能であるため、抗精神病作用や錐体外路性副作用(EPS)の発現機序のような、抗精神病薬の脳内作用を明らかにすることが可能と考えられている。

Fardeらは、benzamide系の抗精神病薬であるracloprideを¹¹Cで標識してPETトレーサとして用い、抗精神病薬あるいは三環系抗うつ薬により治療中の患者の線条体D2受容体を調べ、抗精神病薬では65~85%の線条体D2受容体が占有されており、治療量の抗精神病薬がたしかにD2受容体遮断作用を発揮していることを報告¹⁾した。さらに、Fardeら²⁾はhaloperidolなどの定型抗精

神病薬により治療中の22例の患者で調べたところ、線条体D2受容体占有率は70~89%であったと報告した。以上の結果から、抗精神病作用が発揮されるためには、おおよそ70%以上という、D2受容体占有率における治療閾値の存在が示唆された。他方で、抗精神病薬服用中の患者でEPSを認めた群では線条体D2受容体占有率が80%以上とより高かったという。この点については、二重盲検法によってhaloperidol服薬時のD2受容体占有率と薬効と副作用を調べた他のグループ³⁾からも、十分な治療効果を得るには65%以上、高プロラクチン血症をきたすのは72%以上、錐体外路症状を示すのは78%のD2受容体占有率であることが報告された(図1)。

一方で定型・非定型を問わず、従来の抗精神病薬はすべてD2受容体に対してフルアンタゴニストでという薬理プロファイルをもっていた。それに対して、わが国で開発され、すでに海外を含め、広く臨床に導入されている新規抗精神病薬aripiprazoleはドパミンD2受容体に対してパーシャルアゴニストという従来の抗精神病薬にはない特徴をもっている(図2)。このようなパーシャルアゴニストがどのような受容体占有プロファイルを示すかについて、PET研究の点から最近の知見を概説する。

D2受容体占有

aripiprazoleはパーシャルドパミンアゴニスト

* Pharmacological profile of aripiprazole—New information obtained from Abi-Dargham's PET study.

** Amane TATENNO, M.D., Ph.D. & Yoshiro OKUBO, M.D., Ph.D.: 日本医科大学精神医学教室(〒113-8602 東京都文京区千駄木1-1-5); Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School, Tokyo 113-8602, Japan.

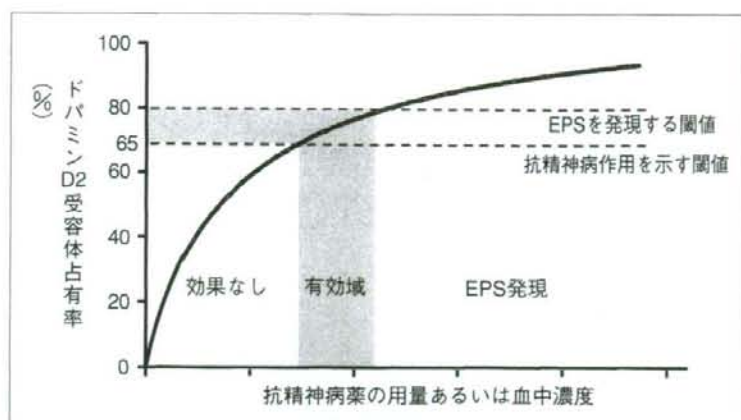


図1 ドパミンD2受容体占有率からみた至適用量

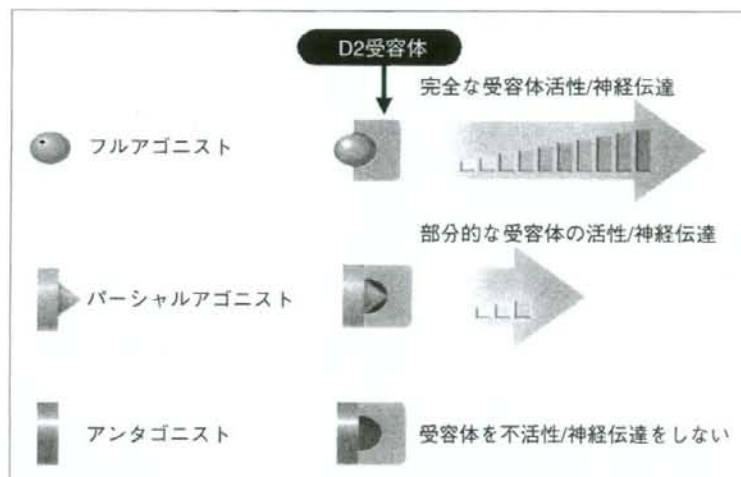


図2 パーシャルアゴニストの特徴

というこれまでの抗精神病薬にない特徴をもっている。このため、PETを用いた受容体研究では、脳内のさまざまな受容体研究がD2受容体を中心に行われている。

健康ボランティアを対象とした研究では、Yokoiらは0.5, 1, 2, 10, 30mgのaripiprazoleを15名の健康ボランティアに割り振り、2週間服用させた後に線条体D2受容体占有率を ^{11}C racloprideを用いて測定した。その結果、D2受容体占有率は0.5mgでは40%程度と低かったが2mgでは70%を越え、10mgでは85%、30mgでは90%に達していた。一方で80%以上の高い受容体占有率を認めたにもかかわらず、15名の被験者の中でEPSを認めたものはいなかったと報告した⁴⁾。また、治療中の患者

におけるPET研究として、Abi-Darghamらのグループによる報告⁵⁾がある。Abi-Darghamらは、統合失調症あるいは統合失調感情障害を対象に、aripiprazoleをそれぞれ2mgが1名、2.5mgが1名、5mgが3名、7.5mgが1名、10mgが4名、15mgが3名、25mgが1名、30mgが2名、40mgが1名と内服しているものに対してD2/3受容体に高い親和性をもつ ^{11}F fallyprideを用いたPET検査を行った。うち9名は治療開始前後にPET検査を受けている。占有率は線条体内の5領域、線条体外の7領域、下垂体について調べた。その結果D2受容体占有率は2mgで71.6%、40mgで96.8%であった。一方下垂体では、時間活性曲線(AUC)が2mg/dayで39.3%、30mg/dayで67.3%であり、

aripiprazole内服者では、血中プロラクチンは基準値内であり、ホルモン分泌はaripiprazoleの下垂体での占有率と相関を示さなかった。Mamoらも、 ^{11}C racloprideを用いて統合失調症患者の線条体ドーパミン占有率を調べたところ、10mg内服群で平均85%、30mg内服群で91%であったと報告している⁶⁾。

Aripiprazoleの臨床用量は1日6~30mgであり、これらのPET研究では、aripiprazoleはこの臨床用量ではD2受容体占有率は80%を超えることになる。しかし、これらのPET研究および多数の臨床試験からaripiprazoleの臨床用量ではEPSをひき起こしにくいと報告されている。したがって、従来の抗精神病薬のD2受容体研究からもたらされた80%以上の線条体D2受容体が占有されるとEPSが出現するというこれまでの至適受容体占有率の概念にaripiprazoleは合致していない。

80%以上の高いD2受容体占有をひき起こしてもEPSを生じない理由とし、もっとも有力なのはaripiprazoleがD2受容体に結合すると20~30%とされるパーシャルアゴニストとしての固有活性を示すために、EPSが回避されるという考えである。その他の可能性としては、①aripiprazoleがシナプス前の自己受容体に結合することによってドーパミン放出が亢進してシナプス間隙の内在性ドーパミンの濃度を高め、内在性ドーパミンによるD2受容体占有が高くなる、②aripiprazoleによってシナプス後D2受容体のインターナリゼーションがひき起こされ、 ^{11}C racloprideで測定されるD2受容体の数が減少し、見かけ上、D2受容体の占有率が高く評価される、③aripiprazoleは自己受容体にも結合するので、シナプス後受容体の占有だけではなく、シナプス前の自己受容体への占有が加算されるため、D2受容体占有率が高くなるなどの理由が考えられている。

5-HT受容体占有

これまではAbi-Darghamらの研究を中心にD2受容体占有率の点からaripiprazoleについて述べてきたが、ここではaripiprazoleと5-HT受容体について述べたい。近年、開発導入された抗精神病薬の多くは、D2受容体遮断作用に加えて、強力な5-HT_{2A}受容体遮断作用をもっている。これは、clozapine

の血中濃度と5-HT_{2A}受容体占有の関連を調べた研究で、線条体D2受容体の占有率が治療閾値70%を越えていないのに、5-HT_{2A}受容体占有率は80%以上と高かったことという報告⁷⁾などから、clozapineのもつ5-HT_{2A}受容体遮断作用が、新世代の抗精神病薬の開発に大きな影響を与えたためである。5-HT系は皮質および線条体ドーパミン系に抑制作用をもつため、5-HT系を抑制することによって、結果的に線条体ドーパミン系を強化し錐体外路症状を軽減し、一方皮質ドーパミン系を強化し陰性症状を改善するという間接的な効果が推定されている。Risperidone, olanzapine, quetiapineについては、D2受容体占有率に比べて、5-HT_{2A}受容体占有率が高いことが指摘されている⁸⁾。

Mamoらは、12名の統合失調症患者に対して、10mg、15mg、20mg、30mgのaripiprazoleをそれぞれ3名ずつに割り当て、 ^{11}C racloprideを用いて尾状核、被殻、腹側線条体のD2受容体占有率、 ^{18}F setoperoneと ^{11}C WAY100635を用いて前頭葉、側頭葉の5-HT_{1A}と5-HT₂受容体占有率を調べた⁶⁾。この結果、線条体ドーパミン占有率は10mg内服群で平均85%、30mg内服群で91%であった。一方、5-HT_{2A}受容体占有率は、54~59%であり、5-HT₁受容体占有率は16%であり、非定型抗精神病薬における5-HT_{2A}受容体占有率>D2受容体占有率の関係がaripiprazoleではみられないことを報告している。

選択性

Abi-Darghamの研究の興味深い点は、線条体と線条体外のD2受容体占有率に関して比較検討をしていることである。D2受容体占有率についていくつかの方法で解析を行ったが、10mg内服時の線条体占有率は79.8%であるのに対し、線条体外の領域では83.1%、15mg内服時で線条体占有率の83.5%、線条体外の領域での占有率は85.5%であった。ED80での評価では、線条体外の領域と比べて、aripiprazoleの内服量としては1.7mg/日と臨床的には小さな差ではあるものの、線条体では44%と有意に高かった。このように、いずれも投与量に対して線条体よりも線条体外の領域が高い占有率を示した。Aripiprazole治療の前後でPANSS変化と占有率の相関では、陽性症

状尺度のみが、線条体の一部と正の相関を示した。一方で線条体外の領域では、そのような関係はみられず、また陰性症状については、線条体および線条体外のいずれもが占有率と相関を示さなかった。

この結果についてAbi-Darghamらは、部位ごとの内因性ドーパミン分布のばらつきの可能性のほかに、aripiprazoleのD2受容体への親和性が線条体領域と比べて、線条体外で高い可能性を指摘している。

脳内のドーパミン神経回路には、黒質緻密部を起始核として線条体へ投射する黒質線条体系のほかに、中脳腹側被蓋野を起始核として、辺縁系や前頭葉に投射する中脳辺縁系や中脳皮質系がある。抗精神病薬による線条体D2受容体の占有率がEPSと相関するという研究結果は、黒質線条体系が運動機能に関連していることから合理的と思われる。しかしながら、統合失調症の精神症状と関連しているのは中脳辺縁系や中脳皮質系のドーパミン受容体と想定されることから、抗精神病薬の抗精神病作用は、線条体外の脳部位におけるD2受容体の特異的に占有することによって効果を発揮している可能性が考えられる。Abi-Darghamらが示唆した抗精神病薬によるD2受容体占有率が脳部位により異なる可能性について、いくつかの研究がある。D2受容体に対する親和性が高く線条体外のD2受容体の評価が可能な ^{123}I epideprideを用いたSPECT検査によってclozapineの受容体占有率を調べた研究⁹⁾によるとclozapineは定型抗精神病薬と比較して線条体では占有率は低いものの、側頭葉皮質での受容体占有率が高く、線条体以外の大脳皮質のD2受容体遮断を通じて抗精神病作用を示している可能性が示唆された。しかしながら、占有率の脳部位特異性を報告した研究における検査時間内には平衡状態に達していないという方法上の問題点が指摘されている。また他の研究では、aripiprazoleによるD2受容体占有率に線条体・線条体外による差はないと報告されている¹⁰⁾。われわれは、線条体外のD2受容体の評価が可能な ^{14}C FLB457を用いて、risperidone単剤治療中の帯状回、側頭葉、海馬、扁桃体の辺縁系D2受容体占有率を調べたが、従来報告されている線条体D2

受容体占有率とはほぼ同一の値で、受容体占有の辺縁系選択性は確認できなかった¹¹⁾。このような所見は、抗精神病薬による受容体占有の脳部位特異性を否定している。このように、抗精神病薬による脳部位における占有率の特異性(選択性)については、議論のあるところである。

おわりに

近年の抗精神病薬に関するpositron emission tomography (PET)研究は、臨床上重要な知見を数多くもたらした。治療閾値と副作用閾値の間の65~80%の線条体D2受容体占有率が最適占有率であるという概念、非定型抗精神病薬の効果発現の作用機序として、D2受容体だけではなく5-HT_{2A}受容体への遮断、線条体以外の辺縁系皮質D2受容体への特異的作用、さらにはD2受容体への緩い結合または一過性のD2受容体占有などの機序が想定されるようになった。

本稿で述べてきたように、従来の定型・非定型抗精神病薬とは異なる、パーシャルアゴニストという作用機序をもつaripiprazoleは、PET研究からも、強いD2受容体親和性をもち、①臨床用量で80%を超えるD2受容体を示しながらもEPSをひき起こさない、②D2受容体占有率>5-HT_{2A}受容体占有率である、といった特徴的な作用機序をもっていることが示されたと考える。今後、aripiprazoleの生体内での作用機序についてより多くのことが明らかになれば、今後抗精神病薬治療戦略のさらなる向上に貢献するであろうと考える。

文 献

- 1) Farde L, Wiesel FA, Halldin C, et al. Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 71-6.
- 2) Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, et al. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 538-44.
- 3) Kapur S, Zipursky R, Jones C, et al. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical re-

- response, and side effects : a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 : 514-20.
- 4) Yokoi F, Grunder G, Biziere K, et al. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and [11C]raclopride. *Neuropsychopharmacology* 2002 ; 27 : 248-59.
 - 5) Kegeles LS, Slifstein M, Frankle WG, et al. Dose-occupancy study of striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor by aripiprazole in schizophrenia with PET and [18F]fallypride. *Neuropsychopharmacology* 2008 Apr 16 [Epub ahead of print].
 - 6) Mamo D, Graff A, Mizrahi R, et al. Differential effects of aripiprazole on D2, 5-HT2, and 5-HT1A receptor occupancy in patients with schizophrenia : a triple tracer PET study. *Am J Psychiatry* 2007 ; 165 : 1411-7.
 - 7) Nordstrom AL, Farde L, Nyberg S, et al. D1, D2, and 5-HT2 receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration : a PET study of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995 ; 152 : 1444-9.
 - 8) Kapur S. Receptor occupancy by antipsychotics. Concepts and findings. In : Lidow M, editor. *Neurotransmitter Receptors in Actions of Antipsychotic Medications*. New York : CRC Press ; 2000. p163-76.
 - 9) Pilowsky LS, Mulligan RS, Acton PD, et al. Limbic selectivity of clozapine. *Lancet* 1997 ; 350 : 490-1.
 - 10) Grunder G, Fellows C, Janouschek H, et al. Brain and plasma pharmacokinetics of aripiprazole in patients with schizophrenia : an [18F]fallypride PET study. *Am J Psychiatry* 2008 ; 165 : 988-95.
 - 11) Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, et al. Dose relation of limbic-cortical D2-dopamine receptor occupancy with risperidone. *Psychopharmacology* 2001 ; 154 : 112-4.

* * *