

向精神薬による錐体外路症状出現に関する神経薬理学的考察

— 遅発性ジスキネジアを中心に —

石 沢 秀 明 齋 藤 利 和

札幌医科大学神経精神医学講座 (主任 高畑直彦 教授)

The Neuropharmacological Consideration on the Pathogenesis of Tardive Dyskinesia

Hideaki ISHIZAWA and Toshikazu SAITO

Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical College

(Chief : Prof. N. Takahata)

Antipsychotic agents have been widely used since their introduction in psychiatric practice. Their side effects have been well recognized. One side effect is the occurrence of tardive dyskinesia.

We reviewed the chemical anatomy of the neostriatum (caudate and putamen), and distinguished two major efferent systems (SI system and SII system). Firstly, we proposed the hypothesis that tardive dyskinesia is related to SII system hypofunction. The transmitter-receptor systems of the neostriatum were also discussed, and the balance mechanism between them was stressed in the pathogenesis of tardive dyskinesia. We reviewed the relationship between tardive dyskinesia and drug induced Parkinsonism. CSF examination of tardive dyskinesia and drug induced Parkinsonism showed similar changes (i. e., increased HVA concentration). These two diseases might have a common prerequisite, and additional conditions might determine which disease develops. The receptor blockade mechanism and supersensitivity seemed to play a key role in the appearance of the disease.

To elucidate the pathogenesis of tardive dyskinesia and drug induced Parkinsonism further examination is critically needed. (Received July 4, 1986 and accepted August, 11 1986)

Key words: Neostriatum, Neurotransmitter, Chemical anatomy, Receptor supersensitivity

はじめに

精神疾患の治療に、クロールプロマジンをはじめとする抗精神病薬が導入されて以来、薬物治療は急速に普及し、現在では精神科治療の大きな柱となっている。一方、その普及に伴い、副作用も数多く報告されているが、一般的にみられる消化器系、造血器系、循環器系への副作用の他、抗精神病薬に特有な副作用として、錐体外路症状が知られている。錐体外路症状のうち、比較的初期に出現するものとして、パーキンソン症状 (Parkinson's syndrome: Pa)、ジストニア (dystonia)、アキンジア (akathisia) があげられ、比較的長期の投与後、あるいは服薬中止後に出現するものとして、遅発性ジスキネジア (tardive dyskinesia:

TD) があげられる。

TDを独立した症候群として最初に記載したのは Sigwald¹⁾ であるが、その後も報告は多く、その出現率は抗精神病薬投与患者の6~20%であるとされている。症状の中心をなすものは、持続性で舞踏病様の、不随意ないしは半不随意運動であり、時として、ジストニー、アテトーゼ様の要素が加わる。この不随意運動は、主に、舌・頬・下顎などの口周囲に出現するが、四肢・指・姿勢制御筋にも出現する。まれには、呼吸筋にも影響を与える。これらの不随意運動は、抗精神病薬中止により消失せず、逆に増悪することもあり、また不可逆性の場合も多く、臨床的対応が困難である。

TDをはじめとする錐体外路症状の出現の神経薬理学的機序については dopamine (DA) 系ニューロン機能

の異常が有力な仮説として提唱されている。即ち DA 系ニューロンの機能低下が Pa を出現させ、逆に機能亢進が TD を招来するとされている。こうした説に従って治療も行われているのが現状であり、Pa に対しては抗コリン剤や L-dopa の投与が、TD に対しては Haloperidol をはじめとする DA の antagonist が治療に用いられている。しかしながら臨床的には、相反する機序によって出現しているはずの TD と Pa との合併が 20~40% にみうけられる。従って上記の古典的な DA 仮説では TD と Pa の合併例が存在するという事実は説明不能である。その上最近では DA 系以外の神経伝達系も重要な役割を果たすという説もみられる²⁻⁶⁾。我々は⁶⁾、最近急速に進歩しつつある、新線条体 (neostriatum) を中心とする錐体外路系の機能解剖学的知見、DA 受容体に関する生化学的知見に注目し、自験例の検討を行っている。本稿では、この経験を踏まえながら、また近年注目されている DA 系以外の神経伝達物質系の知見をも紹介し、新しい観点からみた TD の病態発現機序について総説を試みることにする。

1 ドーパミン作動性神経系

TD 患者において、DA ニューロンの過剰活動状態が存在することが、臨床薬理的な知見により強く示唆される。すなわち、DA 受容体遮断作用を有する抗精神病薬の服薬中止で出現することが多いこと⁷⁾、逆に抗精神病薬の増量により TD が改善すること⁸⁾、更には、DA をシナプス顆粒から放出させるレセルピン、テトラベナジンで改善し^{9,10)}、合成阻害剤であるメチル-p-チロシンで改善すること²⁾、逆に DA の前駆物質である L-dopa 投与により増悪することなどが知られている。

1966 年、Pletscher¹¹⁾ は、抗精神病薬の投与により、DA の主要代謝産物であり DA 系ニューロンの活動性を反映するとされる homovanillic acid (HVA) 値がラット脳幹部で、3 倍に上昇することを報告した。このことは、抗精神病薬が、DA 受容体を遮断する結果、フィードバック機構により DA 代謝亢進がおきる為であると考えられている。抗精神病薬投与により、脳や脳脊髄液中の HVA が上昇するということは、その後の研究によっても確かめられている。しかし、抗精神病薬による HVA の上昇は、DA 受容体の遮断による一過性の現象であり、数週間程度で投与前値に戻るとされている¹²⁾。Messiha¹³⁾ は、サルに抗精神病薬を 1 年間投与し、投与後のジスキネジア様運動の出現時には脳脊髄液中の HVA の増加を認めたが、まだジスキネジア様運動が出現していない投与 2~4 カ月の時点では HVA

の変化を認めなかったことを報告している。これらの事実は抗精神病薬を長期投与することにより、一過性に上昇した HVA が一度正常化した後、再び何らかの機転で HVA が再上昇してくることを示すと解釈される。長尾ら^{14,15)} は、抗精神病薬を数年以上にわたり長期投与されている精神分裂病患者の脳脊髄液中 HVA 値を検索し、対照者に比べて、TD の有無にかかわらず、その値が高いことを報告した。また、TD を有する群と有しない群の間で HVA 値に有意差が認められなかったとしている。即ち、抗精神病薬慢性投与によって、TD が発症していない患者においても、脳脊髄液中の HVA 値が上昇しており、このことから長尾ら¹²⁾ は抗精神病薬の慢性投与をされている患者は TD が発症していなくとも、その準備状態が形成されているものと考えている。

我々は⁶⁾、18 例の抗精神病薬服薬中の精神分裂病患者の脳脊髄液を検索し、TD 出現中の患者の HVA 値が高い傾向を示すことを見だし、同時に、抗精神病薬慢性投与中に、Pa を呈した患者群でも、脳脊髄液中の HVA 値が高い傾向を示すことを見だした (Fig. 1)。このことは上記の長尾らの知見を支持する所見であると考えられる。脳脊髄液の HVA 値は黒質線条体系の DA ニューロンの機能を反映するものとされている。従って、脳、特に黒質線条体系における異常な機能亢進の状態が TD であり機能低下の状態が Pa であるとする古典的な DA 仮説ではこうした TD、Pa 両者において HVA が高いという現象を全く説明できない。むしろ脳脊髄液中の HVA 高値は長尾らの主張するように、TD、Pa 両者の準備状態を反映しており、その上に DA ニューロン内のあるいは他のニューロンを介した何等かの機転が加わったときに、それぞれの症状、あるいは両方の症状を発現させると考えるのが妥当と思われる。TD は Pa の出現が重度である患者に出現するとい

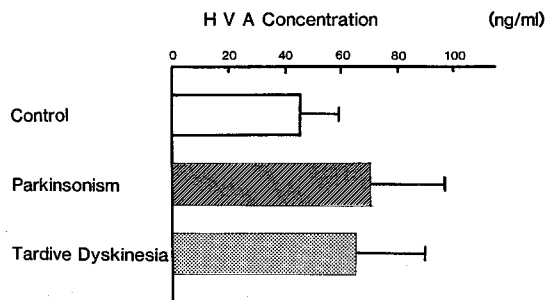


Fig. 1 CSF HVA levels from patients with Parkinsonism and tardive dyskinesia. The results are expressed as mean \pm SD. (N=9)

DA 受容体の分布とその機能といった点についての研究が、TD 発現の解明に必須であり、成果の蓄積が待たれる。

2 GABA 作動性神経系とアセチルコリン作動性神経系

TD あるいは Pa と、DA 系の関係は上述の通りであるが、新線条体系を中心とする領域の複雑な神経回路を考えれば、その他の神経伝達物質系の関与も、当然考慮されるべきである。

従来より、新線条体内で DA と拮抗すると考えられている Ach は、前述したごとくその作用の発現に SII 系が関係していると考えられる。すなわち Ach を伝達物質とする介在ニューロンには、SII に興奮性のシナプス結合を有し、また自らは、DA により抑制される²⁹⁾。Ach 系の機能低下は、SII 系の機能低下を招来し、TD の増悪をきたすと推論されるが、これは以下の臨床薬理的知見と矛盾しない。抗コリン剤は、一般に、TD を悪化させ⁴⁶⁾、逆に抗コリンエステラーゼ剤のフィソステイグミン²⁾や、血中コリン量を増加させるレンチン⁴⁷⁾や塩化コリン⁴⁸⁾は、TD 治療に有効である。したがって、TD の機序として、Ach 系の低下²⁾、すなわち、cholinergic imbalance が存在すること⁴⁹⁾が推測される。

一方、GABA が SI 系の伝達物質であるとともに、淡蒼球視床路の伝達物質であることは前述した通りである。TD において脳脊髄液中の GABA が低値であるという報告があり⁵⁰⁾、我々⁶⁾も同様の所見を得ている (Fig. 3)。臨床的にも、GABA 作動性の薬物によって TD が改善するという報告がある。すなわち、GABA トランスアミナーゼの阻害剤⁵¹⁾、GABA アゴニスト^{52,53)}、あるいは GABA 系の伝達促進物質であるベンゾジアゼピンの TD に対する有効性が知られている^{54,55)}。一方で、不随意運動に対して、GABA 系薬物が無効であるという報告もあり、その投与量及び投与方法についての検討が必要であると考えられる。

3 ノルエピネフリン作動性神経系

抗精神病薬は、抗 DA 作用に比して弱いながら、抗アドレナリン作用を有する。たとえば抗精神病薬は、ノルエピネフリン (NE) の代謝回転を上昇させることが、ラットの脳で報告されている^{56,57)}。またマウスに抗精神病薬を長期投与した後に離脱すると NE 受容体の過感受性が形成されるという報告もある⁵⁸⁾。Jest⁵⁹⁾ や Perenyl⁶⁰⁾ らにより、TD で、NE の生成酵素であるドーパミン-β-水酸化酵素 (DBH) の増加が報告されてお

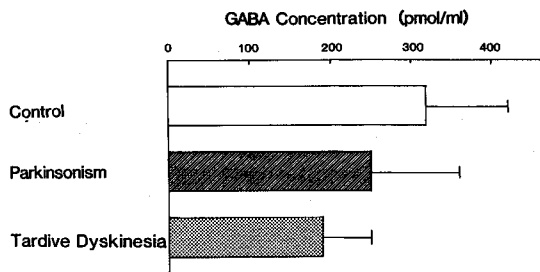


Fig. 3 CSF GABA levels from patients with Parkinsonism and tardive dyskinesia. The results are expressed as mean \pm SD. (N=9)

り、臨床薬理的にも、DBH の阻害剤であるフザリン酸の有効性が報告されている⁶¹⁾。

α_2 作動薬であるクロニジンは、NE のシナプスからの放出、シナプス後受容体の機能を調節していると考えられているが、これが TD に有効であるとする報告が最近多く見られる^{62,63)}。Jeste *et al.*⁶⁴⁾ は、TD 患者の脳脊髄液中の NE が上昇していることを報告しているが、我々⁶⁾も TD で同様の知見を得ている。

Hornykiewicz⁶⁵⁾ は、locomotor activity に、中枢のアドレナリン作動性ニューロンが関与していることを報告し、NE が DA 系ニューロンの活動を調節しているのではないかと述べている。リガンド結合実験では、線条体のアドレナリン β 受容体は脳内で最も高いという報告があり⁶⁶⁾、 α 受容体もかなり存在するという報告がある⁶⁷⁾。一方、免疫学的手法を用いた実験では、逆の結果であり⁶⁸⁾、一定の結論が得られていない。西川ら⁴⁾ は、28 例の TD 患者にクロニジンを投与し、75% に有効であったことから、抗精神病薬の慢性投与により、DA、NE 両系の過感受性が生じた場合に、TD が発生するという仮説を提唱している。我々の研究⁶⁾ は、TD のみならず Pa でも、脳脊髄液中の HVA 上昇傾向と同様、NE 値の上昇があることを示しており (Fig. 4)、この領域についても、研究の発展が待たれる。

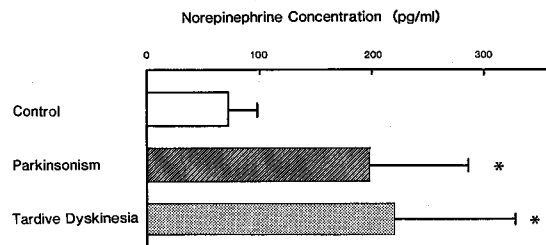


Fig. 4 CSF norepinephrine levels from patients with Parkinsonism and tardive dyskinesia. The results are expressed as mean \pm SD. * Significantly different when compared with control; $p < 0.05$. (N=9)

おわりに

従来の DA 仮説では逆の病態と考えられる TD と PA とが、臨床的に合併し得ること、また両疾患の患者より得られた脳脊髄液中の HVA 値が共に高い傾向を示す事を紹介し、錐体外路症状発現の機序が古典的な DA 仮説ではもはや説明できない事を述べた。その上で錐体外路系の症状を発現させてくる中心的領域であると考えられる新線条体の機能解剖学的構造に注目し、その遠心路系が SI 系、SII 系に 2 分される事を述べ、この 2 系のバランスにより、Pa や TD が出現するのだろうかということを臨床的経験と文献的考察から推察した。そのバランスを調節する機構として、DA をはじめとする神経伝達物質系について述べた。TD の発現に関しては、DA 系のみならず他の様々な神経伝達物質系のバランスの問題が重要であることを強調した。

文 献

1. Sigwald, J., Bouttier, D., Raymondeard, C. and Piot, C.: Quartees de dyskinesie facio-buccolinguo-masticatrice a evolution prolongee secondaire a un traitement par les neuroleptiques. *Rev. Neurol.* **100**, 751-755 (1959).
2. Gerlach, J., Reisby, N. and Randrup, A.: Dopaminergic hypersensitivity and cholinergic hypofunction in the pathophysiology of tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* **34**, 21-35 (1974).
3. McGer, P. L., and McGer, E. G.: Possible changes in striatal and limbic cholinergic systems in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* **34**, 1319-1323 (1977).
4. 西川 正, 古賀五之, 内田又功, 田中正敏: 遅発性ジスキネジア及びその近縁疾患に対する Clonidine の治療効果. *精神医学* **26**, 867-872 (1984).
5. Markianos, M., Tripodianakis, J. and Carelis, E.: Neurochemical studies on tardive dyskinesia; II. Urinary methoxyhydroxyphenylglycol and plasma dopamine-beta-hydroxylase. *Biol. Psychiatry* **18**, 347-354 (1983).
6. Saito, T., Ishizawa, H., Tsuchiya, F. Ozawa, H. and Takahata, N.: Neurochemical findings in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients with tardive dyskinesia and neuroleptic-induced Parkinsonism. *Jpn. J. Psychiatr. Neurol.* **40**, 189-194 (1986).
7. Degwitz, R., Bainsack, K. F., Herkert, H.: Zum Problem der persistierenden extrapyramidalem Hyperkinesen nach langfristiger Anwendung von Neuroleptica. *Nervenarzt* **38**, 170-174 (1967).
8. Kazamatsuri, H., Chin, C. P. and Cole, J. Q.: Treatment of tardive dyskinesia; short-term efficacy of dopamine-blocking agents, haloperidol and thioprogate. *Arch. Gen. Psychiatry* **27**, 100-103 (1972).
9. Sato, S., Daly, R. and Petes, H.: Reserpine therapy of phenothiazine induced dyskinesia. *Dis. Nerv. Syst.* **32**, 680-685 (1971).
10. Kazamatsuri, H., Chin, C. P. and Cole, J. Q.: Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine. *Am. J. Psychiatry* **130**, 479-483 (1973).
11. Pletscher, A.: Pharmacological and biochemical basis of some somatic side effects of psychotropic drugs. "Neuropharmacology" *Int. Cong. Series No. 129 p. 571, Excerpta Medica* (1966).
12. Post, R. M. and Goodwin, F. K.: Time-dependent effect of phenothiazines on dopamine turnover in psychiatric patients. *Science* **190**, 448-489 (1975).
13. Messiha, F. S.: A study of biogenic amine metabolites in the cerebrospinal fluid and urine of monkeys with chlorpromazine induced dyskinesia. *J. Neurol. Sci.* **21**, 39-46 (1974).
14. 長尾卓夫: 遅発性ジスキネジア—病態生理の立場から—. *神経精神薬理* **3**, 741-748 (1981).
15. Nagao, T., Ohshima, T., Mitsunobu, K., Saito, M. and Otsuki, S.: Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and cyclic nucleotides in chronic schizophrenic patients with tardive dyskinesia or drug-induced tremor. *Biol. Psychiatry* **14**, 509-523 (1979).
16. Crane, G.: Pseudoparkinsonism and tardive dyskinesia. *Arch. Neurol.* **27**, 426-430 (1972).
17. 萩田和宏: 遅発性 dyskinesia の臨床—高齢者症例を中心として—. *神経精神薬理* **3**, 727-739 (1981).
18. Wolf, M. E., Chevesich, J., Lehrer, E. and Monsami, A. D.: The clinical association of tardive dyskinesia and drug-induced Parkinsonism. *Biol. Psychiatry* **18**, 1181-1188 (1983).
19. Keabian, J. W. and Calne, D. B.: Multiple receptors for dopamine. *Nature* **277**, 93-96 (1979).
20. Tsuruta, K., Frey, E. A., Grene, C. W., Cote, T. E., Eskay, R. L. and Keabian, J. W.: Evidence that LY-141865 specifically stimulates the D-2 dopamine receptor. *Nature* **292**, 463-465 (1981).
21. Onali, P., Olianias, M. C. and Gessa, G. L.:

- Selective blockade of dopamine D-1 receptors by SCH 23390 discloses striatal dopamine D-2 receptors mediating the inhibition of adenylate cyclase in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **99**, 127-128 (1984).
22. Fuxe, K., Anderson, K. and Schwarcz, R.: Studies on different types dopamine nerve terminals in the forebrain and their possible interactions with hormones and neurones containing GABA, glutamate and opioid peptides. *Adv. Neurol.* **24**, 199-215 (1979).
 23. Denny-Brown, D.: *The Basal Ganglia and their Relation to Disorders of Movement*. Oxford University Press, Oxford (1962).
 24. Hassler, R.: Striatal control of locomotion, intentional actions and of integrating and perceptive activity. *J. Neurol. Sci.* **36**, 187-224 (1978).
 25. Teuber, H. L.: Complex functions of basal ganglia, In: Yahr, M. D.: *The Basal Ganglia*, 151-168, Raven Press, New York (1976).
 26. Pasik, P., Pasik, T. and DiFiglia, M.: Quantitative aspects of neuronal organization in the neostriatum of the macaque monkey, In: Yahr, D.: *The Basal Ganglia*, 57-90, Raven Press, New York (1976).
 27. Pasik, P., Pasik, T. and DiFiglia, M.: The internal organization of the neostriatum in mammals, In: Divac I. and Oeberg, R. G. E.: *The Neostriatum*, 5-36, Pergamon Press, Oxford (1979).
 28. Kemp, J. M. and Powel, T. P. S.: The structure of the caudate nucleus of the cat; light and electron microscopy. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. [Biol.]* **262**, 383-401 (1971).
 29. Groves, P. M.: A theory of the functional organization of the neostriatum and the neostriatal control of voluntary movement. *Brain Res. Rev.* **5**, 1099-132 (1983).
 30. Ribak, C. E., Vaughn, E. E. and Barber, R. P.: Immunocytochemical localization of GABAergic neurones at the electron microscopical level. *Histochem. J.* **13**, 555-582 (1981).
 31. Nagy, J. I., Cater, D. A. and Fibiger, H. C.: Anterior striatal projections to the globus pallidus, entopeduncular nucleus and substantia nigra in the rat; the GABA connection. *Brain Res.* **158**, 15-29 (1978).
 32. DiFiglia, M., Aronin, N. and Leeman, S. E.: Immunoreactive substance P in the substantia nigra of the monkey; light and microscopic localization. *Brain Res.* **233**, 381-388 (1981).
 33. Staines, W. A., Nagy, J. I., Vincent, S. R. and Fibiger, H. C.: Neurotransmitters contained in the efferents of the striatum. *Brain Res.* **194**, 391-402 (1980).
 34. Davies, J. and Dray, A.: Substance P in the substantia nigra. *Brain Res.* **107**, 623-627 (1976).
 35. Toshida, M. and Precht, W.: Monosynaptic inhibition of neurons of the substantia nigra by caudate-nigral fibers. *Brain Res.* **32**, 225-228 (1971).
 36. Deniau, J. M., Feger, J. and Le Guyader, C.: Striatal evoked inhibition of identified nigrothalamic neurons. *Brain Res.* **104**, 152-156 (1976).
 37. Uno, M. and Yoshida, M.: Monosynaptic inhibition of thalamic neurons produced by stimulation of the pallidal nucleus in cats. *Brain Res.* **99**, 377-380 (1975).
 38. 大本堯史, 桜井 勝: パーキンソニズムにおけるジスキネジア—その基礎と臨床— *神経精神薬理* **7**, 795-807 (1985).
 39. Graybiel, A. M. and Ragsdale, C. W.: Biochemical Anatomy of the Striatum, In: Emson, P. C.: *Chemical Neuroanatomy*, 427-5-4, Raven Press, New York (1983).
 40. Dray, A.: The physiology and pharmacology of mammalian basal ganglia. *Prog. Neurobiol.* **14**, 221-335 (1980).
 41. Spencer, H. J.: Antagonism of cortical excitation of striatal neurons by glutamic acid diethyl ester; Evidence for glutamic as an excitatory transmitter in the rat striatum. *Brain Res.* **102**, 91-101 (1976).
 42. Kocsis, J. D., Sugimori, M. and Kitai, S. T.: Convergence of excitatory synaptic inputs to caudate spiny neurons. *Brain Res.* **124**, 403-413 (1977).
 43. Anden, N., Anden, E., Carlssons, A., Dahlstroem, A., Fuze, K., Hillarp, A. and Larsson, K.: Demonstration and mapping out of nigrostriatal dopamine neurons. *Life Sci.* **3**, 523-530 (1964).
 44. Costall, B. and Naylor, R. J.: The hypotheses of different dopamine receptor mechanisms. *Life Sci.* **28**, 215-229 (1981).
 45. Casey, D. E., Gerlach, J. and Simmelsgaard, H.: Sulpiride in tardive dyskinesia. *Psychopharmacology.* **66**, 73-77 (1979).
 46. Dynes, J. B.: Oral dyskinesia—occurrence and treatment. *Dis. Nerve. Syst.* **31**, 854-859 (1970).
 47. Jackson, I. V., Nuttal, E. A., Ibe, I. O. and Perez-Cruet, J.: Treatment of tardive dyskinesia with lecithin. *Am. J. Psychiatry* **136**, 1458-1460

- (1979).
48. Davis, K. L., Hollister, L. E., Barcas, J. D. and Berger, P. A.: Choline in tardive dyskinesia and Huntington's disease. *Life Sci.* **19**, 1507-1515 (1976).
 49. Davis, K. L. and Berger, P. A.: Pharmacological investigation of the cholinergic imbalance hypothesis of movement disorders and psychosis. *Biol. Psychiatry* **13**, 23-49 (1978).
 50. Neophytides, A. N., Suria, A. and Chase, T. N.: Cerebrospinal fluid GABA in neurologic disease. *Neurology* **28**, 359 (1978).
 51. Casey, D. E., Gerlach, J., Mageland, G. and Christensen T. R.: Gamma-acetylenic GABA in tardive dyskinesia. *Arch. Gen. Psychiatry* **37**, 1376-1379.
 52. Tamminga, C. A., Thaker, G. K., Ferraro, T. N. and Hare, T. A.: GABA agonist treatment improves tardive dyskinesia. *Lancet* **2**, 97-98 (1983).
 53. Gerlach, P., Rye, T. and Kristjansen, P.: Effect of Baclofen on tardive dyskinesia. *Psychopharmacol. Bull.* **26**, 209-245 (1979).
 54. Singh, M. M.: Diazepam in the treatment of tardive dyskinesia. *Int. Pharmacopsychiatry* **11**, 232-234 (1976).
 55. Bobruff, A., Gardos, J., Tarsy, D., Rapkin, R. M., Cole, J. O. and Moore, P.: Clonazepam and phenobarbital in tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry* **138**, 189-193 (1981).
 56. Keller, H. H., Bartolini, G. and Pletscher, a.: Increase of 3-methoxy-4-hydroxy phenylethylene glycol in rat brain by neuroleptic drugs. *Eur. J. Pharmacol.* **23**, 183-186 (1973).
 57. Burki, H. R., Ruch, W. and Asper, H.: Effects of clozapine, thioridazine, perlapine and haloperidol on the metabolism of the biogenic amines in the brain of the rat. *Psychopharmacologica* **41**, 27-33 (1975).
 58. Dunstan, R. and Jackson, D. M.: The demonstration of a change in adrenergic receptor sensitivity in the central nervous system of mice after withdrawal from long-term treatment with haloperidol. *Psychopharmacology* **48**, 105-114 (1976).
 59. Jeste, D. V., Linnolia, M., Fordis, C. M., Phelps, B. H., Wagner, R. C. and Wyatt, R. J.: Enzyme studies in tardive dyskinesia. III, Noradrenergic hyperactivity in a subgroup of TD patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2**, 318-320 (1982).
 60. Perenyl, A., Arato, M., Bagdy, G.: Longacting neuroleptics and tardive dyskinesia. Is the high activity of serum dopamine-beta-hydroxylase indicative of "individual sensitivity"? Abstracts of the III World Congress of Biological Psychiatry, Stockholm (1981).
 61. Viukari, M. and Linnolia, M.: Effect of fusaric acid on tardive dyskinesia and mental state in psychologic patients. *Acta Psychiatr. Scand.* **56**, 57-61 (1977).
 62. Freedman, R., Bell, J. and Kirch, D.: Clonidine therapy for coexisting psychosis and tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry* **137**, 629-630 (1980).
 63. Nishikawa, T., Tanaka, M., Tsuda, A., Koga, I. and Uchida, Y.: Clonidine Therapy for Tardive Dyskinesia and Related Syndromes. *Clin. Neuropharmacol.* **7**, 239-245 (1984).
 64. Jeste, D. J., Doongaji, D. R. and Linnolia, M.: Elevated cerebrospinal fluid noradrenaline in tardive dyskinesia. *Br. J. Psychiatry* **144**, 177-180 (1977).
 65. Hornykiewicz, O.: Neurohumoral interactions and basal ganglia function and dysfunction, In: Yahr, M. D.: *The Basal Ganglia*. 269-280, Raven Press, New York (1976).
 66. Byund, D. B. and Snyder, S. H.: Beta adrenergic receptor binding in membrane preparations from mammalian brain. *Mol. Pharmacol.* **12**, 568-580 (1976).
 67. U'Prichard, D. C., Greenbers, D. A., Seehan, P. and Snyders, S. H.: Regional distribution of alpha-noradrenergic receptor binding in calf brain. *Brain Res.* **138**, 151-158 (1977).
 68. Fuxe, K.: Evidence for the existence of monoamine neurons in central nervous system. IV, Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system. *Acta Physiol. Scand.* **64**, 39-85 (1965).

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学神経精神医学講座 石沢秀明