新しい薬学をめざして 45, 119-127 (2016).

向精神薬を科学する―

「非定型」抗精神病薬の神話終焉と人薬（ひとぐすり）について（その 3）

石田　悟

有用性，安全性の“神話”終焉に関する研究から

2005 年に発表された CATIE study（フェーズⅠ，フェーズⅡ―製薬企業が出資してない，複数地点の二重盲検試験）は，1,943 名の統合失調症患者を対象に，1 つの「定型」薬（パーフェナジン）と 4 つの「非定型」薬（オランザピン，クエチアピン，リスペリドン，ジプラシドン―ジプラシドンは本邦未発売）を比較検討した大規模な臨床研究である。その結果は，治療条件の間で症状の改善に違いがなく，有効性は同等であった。有害事象発現と中止率では，オランザピンが最も中止率が低い結果となったが，体重増加（18 ケ月で平均 20kg の増加）と血糖，コレステロールまたはトリグリセドの増加と関連していた（フェーズⅠの結果)。中止率が低いことを受けてイーライリリー社は，他の抗精神病薬と比べオランザピンの「認容性が高い」ことを宣伝していたが，フェーズⅡの（高用量投与）試験では（認容性でも）「統計学的な有意性はない」との結果となった。

CATIE study に関連する報告は 80 数編を数えるが，そのいずれもが「定型」と「非定型」薬の治療効果は類似し，違いはむしろ EPS や代謝作用などの有害事象プロフィールにあり，薬物の効果は個人により相違があることから「個別性」を重視した治療が大切である点で一致していた。

英国で行われた Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS study, 2006 年) は，統合失調症，統合失調症性感情障碍，妄想性障碍の患者 227 名を「定型」か「非定型」薬のいずれかに無作為に割りつけ（どの薬物を使うかは主治医の裁量)，1 年後の QOL を比較した。結果は両群間に有意差はなく（症状の緩和，関連した費用，看護業務における相違など)，むしろ「定型」薬の方が“費用対効果”の点で優れているとの結果となった。そして，「定型」薬群の半数で錐体外路性有害事象と鎮静作用の少ないスルピリドが選択されていた（スルピリドは米国とカナダでは向精神薬のリストに収載されていない)。

2006 年に報告された「Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on the Cost-Effectiveness of Olanzapine」では，309 名の統合失調症か統合失調症性感情障碍の患者にハロペリドールかオランザピンのいずれかが無作為に割りつけられ，1 年後の QOL 評価を比較する検討が行われた。その結果は，コンプライアンス，症状の緩和，EPS の発現において「ほぼ同等」で，オランザピンは体重増加と高額な費用に関連していたと結論づけた。

Hugenholtz らは，EPS や遅発性ディスキネジアが「定型」と比べ「非定型」薬の方が少ないとされてきた既発表論文（ランダム化比較試験結果）の分析を行い，英米の研究の大部分が「非定型」薬と比較する際のハロペリドールの使用量が多く，したがって有害事象の発現についてはハロペリドールが不利になるように研究されていたことを明らかにした (Hugenholtz, G.W et al., : Haloperidol dose when used as active comparator in randomized controlled trials with atypical antipsychotics in schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry, 67:897-903, 2006)。

Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum disorders 試験 (TEOSS study, 2008 年) は，8～19 歳の統合失調症もしくは統合失調症性感情障碍患者 119 名を対象に，モリンドン（「定型」薬～本邦未発売)，リスペリドン，またはオランザピンのいずれかを無作為に割りつけ，8 週間の治療を行ったところ，三群間に効果の点で有意差はなく，リスペリドンとオランザピンで体重増加が，モリンドンではアカシジアが有意に多いとの結果となった。

European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST study, 2008 年) 試験は，初発の統合失調症患者を対象に欧州で行われた大規模なオープン試験で，ハロペリドール少量（1～4mg／日）と「非定型」薬 4 種（オランザピン，クエチアピン，ジプラシドン―本邦未発売，アミスルピリド―本邦未発売，スルピリドに代表されるベンザミド系誘導体に属する抗精神病薬）に無作為に振り分け，1 年後を評価した試験である。治療中断率では「非定型」薬の方がハロペリドールと比べ低かったが，症状の改善度においては薬剤間に相違は認められなかった。

これらの研究を受けて 2008 年，世界精神医学会 (World Psychiatric Association) は既報論文のメタ解析を行い，その結論として，「定型」と「非定型」薬との間に，①有用性の点で

差がないこと，②有害事象については抗精神病薬個々に特徴があること，しかし少なくとも錐体外路症状の発現のしやすさと内分泌代謝系についていえば優劣をつけることは困難であること，したがって③患者の「個別性」に応じた処方の組み立てと薬物投与を必要とする場合には投与量に十分注意する旨の声明を出した（Tandon, R. Belmaker et al ： WPA Pharmaco-psychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res, 100；20-38, 2008)。

さらに2009年には，Peter Tyrerらが Lancet 誌（Vol. 373, January 3）に，「非定型」薬は従来型の抗精神病薬と比べて，大きな有効性はなく，特異的な症状を改善せず，異なる副作用の特性も明らかではなく，費用対効果が低い（効果が同じなのに薬価がバカ高い―石田）ことを指摘した。この上で，①「非定型」薬についての“偽りの発明（脳内の化学的不均衡仮説など)”は今や「作りごと」であったと見なすことができ，②“マーケティングの目的のために医薬品産業によって巧みに踊らされ”，③そして，今になって暴露された（The spurious advance of antipsychotic drug therapy）と，「非定型」薬が多国籍製薬企業（と利益相反関係にある学会や専門家たち）により作りあげられた使用価値も交換価値も非常に低い捏造の産物（商品）であり，Disease Mongeringそのものであったことを明らかにした。

Tyrerらの総説とほぼ同時期に抄読した資料の一つに，オランダに本部を置く民間の医療問題研究団体・HAL（ヘルス・アクション・インタナショナル）のウェブサイトに掲載されていた「Pharmageddon」がある（薬害オンブズパースン会議の注目情報，2007年8月号より)。Pharmageddonとは，薬や製薬資本を意味するPharmaと善と悪の最終戦争を意味するArmageddonを合わせた造語で，「製薬資本の興味と投資が医療の本質を左右することで，健康よりも不健康がつくられ，医学の進歩が（人間の）利益よりも害を及ぼすような状況をさす」と定義されている。

「非定型」薬をめぐる約20年の「光輝く歴史」に流れていた思想性は「Pharmageddonそのもの」であり，SSRIがたどったのと同じ「構造」（拙論，SSRIの「影」について，津軽保健精神神経科医報，Vol 29, No 1, p2-14, 2008年を参照）といえるのではないだろうか。その後，Tyrerらの報告に前後して遅発性ディスキネジア[2]や錐体外路症状[3, 4]，悪性症候群の発現頻度に「定型」，「非定型」薬間に有意差がないとする研究結果が相次いで報告された[5]。

一方，「安全性」の分野である予後研究については，2005年にHennekensらが，統合失調症の平均寿命と死亡原因についての調査結果―Am. Heart J；150, 1115-1121（2005）―を報告している。それによると平均寿命（年）は一般の76歳に対し統合失調症では61歳であり（患者は8割の人生しか生きられない！），自殺（率）は一般の約10倍，冠動脈疾患の罹患率は一般の33%に対し統合失調症では55～75%であったとしている。後者の罹患率の違いは（おそらく），かつて一般人口の中の結核罹患率が減少したにも関わらず最後まで精神病院が“とり残された”のと同じ理由（置き去りにされている！？）が横たわっているのではないだろうか，と考える。

他方，抗精神病薬使用が患者の寿命を短縮している可能性を示唆するレヴュー論文やコホート調査，大規模比較試験などの知見が集積しつつある[6-8]。とりわけSahaらによる報告は，身

体疾患併発による年齢調整死亡率が一般と比べ，服薬している患者群で 2～3 倍高く，しかも年々増加傾向にあり，今後は糖尿病その他の身体疾患を発現しやすい「非定型」薬の臨床上の影響について留意しなければならないと指摘している[7]。

2009 年には Ray らが，抗精神病薬と心臓突然死との関連について，テネシー州のメディケイド加入者を対象とした後方視的なコホート研究を報告している。その方法は，「定型」薬の単独服用者・4,218 名および「非定型」薬単独服用者・46,089 名と，これらとマッチさせた 186,600 名の抗精神病薬非服用者を対象とし，現服用者の心臓突然死の補正発生率を算出するというものであった。結果は，抗精神病薬の服用者は非服用者よりも心臓突然死の発生率が高く，補正後の発生率比は「定型」薬で，1.99（95%CI；1.68-2.34），「非定型」薬は 2.29（95%CI；1.88～2.72）であった（非服用者の約 2 倍の発現リスク）。両者間の発生率比は統計学的な有意差ではなかったが，「定型」，「非定型」薬のどちらも，心臓突然死のリスクは用量の増加（CPZ 換算で 300mg 以上）とともに有意に上昇する点で一致していた（「非定型」薬にあってはCPZ 換算で 300mg 以下の低用量で 1.5 倍に，高用量では 3 倍に増加）。結論のなかで Ray らは，「定型」，「非定型」薬の服用者では，心臓突然死のリスクに同様の用量依存性が認められ，「非定型」薬が「定型」と比較して安全とは決して言えないことが示唆された，としている（Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. N Engl J Med, 360, 225-235, 2009）。

2010 年には Parker らの研究者が，英国の「UK Qreseach primary care database」を用い，抗精神病薬使用と静脈血栓塞栓症との関連について，11 万 5 千人を対照とした「ネステッド症例対照研究」を報告している。その結論で，①抗精神病薬使用により静脈血栓塞栓症の発症リスクは増大し（32%の上昇，とくに「非定型」薬では 73%の上昇），②肺塞栓は非服用者に比べ 13 倍に増大し，③薬剤別では，「定型」薬よりも「非定型」薬服用者でより多く発現し（「非定型」薬の補正オッズ比が 1.73 であるのに対して「定型」薬ではオッズ比が 1.28），④「非定型」薬のなかでも，Lambert 分類に言うリスペリドンやアリピプラゾールなどいわゆる鋭利型よりも鎮静型タイプ（オランザピン，クエチアピンなど）で影響が大きいと述べている（Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism : nested case-control study ; BMJ. 2010 Sep 21;341）。その要因の一つとして Boullin らは，「非定型」薬のセロトニン２A／ドパミン D2 遮断作用のセロトニン様作用を介する血小板凝集能促進や肺血管収縮を挙げている[9]。

また，「抗うつ薬の時代」（2004 年，星和書店）と「抗うつ剤の功罪―SSRI 論争と訴訟」（原著のタイトルは「Let them eat Prozac」，2005 年，みすず書房）の著者である英国・カーディフ大学精神医学部副部門教授で英国精神薬理学会の元事務局長であったデービット・ヒーリーは，BMJ 誌のオンライン版（2012 年 10 月 8 日号）に，20 世紀初頭と直近との死亡動向を比較するコホート研究を報告している。ヒーリーは，疫学的なデータが揃っている二つの精神病院に入院歴のある患者コホート（北ウェールズ精神病院に 1875 年から 1924 年に入院した統合失調症および関連精神疾患患者 3,168 名～第一コホート／抗精神病薬が無かった時代の患者～ vs 北西ウェールズ地区総合病院に 1994 年から 2010 年に初回入院した患者 355 名～第二コ

ホート／主として「非定型」薬が治療の中心の時代の患者～）を対照に生存率と標準化した死亡率の算出を行った。その結果，(1) 第一コホート（100 年前）に比べ第二コホートでは標準化された死亡率が 4 倍に増大しており，(2) 最も高い死因は第一コホートでは結核が，第二コホートは自殺であることを明らかにした。そして，第二コホートの解析データから，高齢者の死亡は心血管系の傷害（冠動脈疾患など）が主要因であり，若年者の死亡は自殺が原因であったとし，考察で，「100 年前と比べ死亡率は大幅に増えているが，しかしながら特定領域（心血管系の傷害―石田）については介入が可能であり，早期発見と早期介入が，統合失調症患者に“標準的な寿命”を与えることを示している」と述べている（Mortality in schizophrenia and related psychoses ： data from two cohorts, 1875-1924 and 1994-2010)。

さらに，Schizophrenia Reserch 誌のオンライン版（2014 年 4 月 3 日号）で Petru Iften らは，ルーマニアのトランシルヴァニア大学の精神科教育病院に入院（調査対象期間；1989 年から 2013 年まで―「非定型」薬の時代）した統合失調症患者 7,189 例の医療記録をレヴューし，突然死に関する発生率や原因について，剖検所見により特定した調査内容を報告している。患者の年齢，性別，喫煙歴，BMI，精神科治療歴（全員が何らかの抗精神病薬を服薬）は類似しており有意差はなかった。レヴューの結果，57 例（0.79%）の突然死を特定し，そのうち 51 例（89.5%，55.9±9.4 歳，男性 56.9%）の患者について剖検が行われていた。剖検内容からは，突然死の原因のほとんどが心血管系の疾患（62.8%）によるものであり，特異的要因としては，心筋梗塞（52.9%）が最も多く，次いで肺炎（11.8%），気道閉塞（7.8%→気道閉塞は一般と比べ患者で約 19 倍高い発現率とされている―石田），心筋炎（5.9%），拡張型心筋炎，心膜血腫，肺塞栓症，出血性脳卒中，脳腫瘍（それぞれ 2%）であったことを明らかにした。突然死のうち 6 例は原因不明であったが，3 名は剖検が行われており冠動脈硬化症の所見が認められたとしている。

著者らは考察のなかで，①突然死の発生率が 0.79%と一般における発生率（10～20 名／1 万人）と比べると非常に高いこと（約 4～8 倍），②死因としては急性心筋梗塞が大半（52.9%）占めていたことから，「統合失調症成人患者においては，冠動脈疾患に対する速やかな認識と治療を“臨床的最優先事項”としなければならない」（Sudden unexpected death in schizophrenia ： autopsy findings in psychiatric inpatients）とまとめている。

予後研究から学ぶ私たちの課題について

私たちが予後研究に関する上記一連の報告から学び，医療活動上で具体化しなければならない課題の第一は，冠動脈疾患の危険因子（高血圧，糖尿病，脂質代謝異常など）の早期発見と早期治療的介入，および入院・外来を問わず心電図検査の定期化を実施可能とするシステムなり構造化（患者の安全保障感の保障―サリヴァンによる）を早急に院内で確立することではないだろうか。福島第一原発事故のように決して「想定外にはしない」ということである。

私見になるが，心電図検査では治療ガイドラインが示す「治療域（QTc 時間；0.50 秒以上）については年 2 回，患者の多くが該当するであろう「境界域」（Qtc 時間；0.44 秒以上 0.50 秒未満）については，少なくとも年 1 回は必要ではないかと思っている。

第二は，抗精神病薬の「総量規制」の課題である。そのためには，以前の医報でも述べているができる限り“シンプルな処方”にすることと治療用「窓」理論の臨床応用を図ることではないだろうか。周知のように治療用「窓」理論とは，ドパミン受容体との関係でしかないのだが，副作用の発現を見ることなく（最小限に抑え），抗精神病効果が期待できる「薬物投与領域」をさす。臨床的には，ハロペリドールで 1-3mg／日（クロルプロマジンで 100-300mg／日）の範囲とされている。一方，不整脈発現と抗精神病薬の投与量との関係で言えば，FDA はクロルプロマジン換算で 1,000mg／日を越えると非線形動態的に増えることを指摘している。これからすると，初回エピソード患者にはクロルプロマジン換算で 300mg 以下を，再燃・再発を繰り返すタイプにあっては 600-800mg 程度とし，一日量として 1,000mg を越えないことを「一つの目安」にしては，と考えている。

寄り道（6）「非定型」薬の横綱・クロザリルと「奇跡の薬」・クロルプロマジン

Li らは，中国・北京の精神保健センターで未治療の初回エピソード統合失調症または統合失調症様感情障碍患者 160 名を，前述した精神科に初めて導入された「奇跡の薬」・クロルプロマジンと「非定型」薬のプロトタイプであり，ゴールドスタンダードの位置づけにあるクロザピン（商品名；クロザリル，ノバルティスファーマ社）を無作為に割りつけ，2 年間の治療とその後さらに 7 年間（計 9 年間！），通常治療下での臨床観察経過を報告している。経過観察中，クロザピン群の方がやや忍容性は高かったが，両群ともに寛解(78%)，中間（8%），再燃（14%）率がほぼ同等との結果となった。この研究は，初回エピソードの患者を対象（非治療抵抗性統合失調症）としたものだが，著者らは結論のなかで，抗精神病薬の有用性においてクロザピンとクロルプロマジン間に差はなく（患者の長期転帰に影響を与えない！），副作用と忍容性において若干の差異が認められたものの，全体として CATIE 試験（2005 年）以降の先行研究を支持するものである，と述べている（Clozapine v Chlorpromazine in Treatment-Naïve First-Episode Schizophrenia : 9-Year Outcomes of a Randomised Clinical Trial. Br J Psychiatry, 199, 281-288, 2011)。

CATIE study 以降の報告はいずれも比較的短期間の観察結果だが，Li らは初回発症から 9 年間という長期にわたる経過を追った点で「画期的！」であった。この研究結果（長期研究においても「定型」と「非定型」薬の効果は同等）は，世界の精神医学界に大きな衝撃を与えるとともに様々な論争を巻き起こした。たとえば（私は治療における悲観主義の表れと思うのだが)，「抗精神病薬は何を使っても同じである（全ては単なる薬にすぎない)」とする意見に対し Leucht らは，「全ての抗精神病薬は同じではなく，それぞれの薬が持つ特性（効果や効果発現までの時間，そして有害事象のプロフィール）を理解し，患者個別ごとに意思決定プロセスを共有[注 4)] しながら臨床医は処方することが重要」と反論した[10,11)]。

抗精神病薬を変更することで表情や姿勢，歩き方，受け応えのリズム，間の取り方，意識の集中度，「まとめ」上げる力，睡眠の動態，余暇の過ごし方などが変化することを“実感”している臨床の片隅にいる一人として，Leucht らの指摘は「現実原則」に沿ったものだろうと考える。

注 4) 患者ごとの意思決定プロセスの共有（Shared Decision Making）について；

欧州，とくにドイツ圏を中心に定着している「インフォームド・コンセント」より患者の自己決定権を重視した概念（説明の上での同意，そして患者による選択）。治療方針を決める際に，主治医が選択肢を挙げてあくまで患者に治療方法，手段を選ばせる手法→Concordance 医療（治療における患者との協働作業）に近い概念である。

非定型薬の神経保護作用という“新たな安全神話”の有害性

「非定型」薬の“神話”誕生とともに強調されつづけてきた(いる)「安全神話」の一つに，「非定型」薬の神経保護作用がある。簡単に言えば，統合失調症は脳の体積が減少する病気（脳の神経組織が喪失する疾患）であり，「非定型」薬は「定型」薬と違い，神経保護作用があって脳を守る（神経変性のプロセスを逆にし，脳のダメージを防ぐ）とするものである。

「非定型」薬を製造販売する製薬企業の多くは，「非定型」薬の認知機能の改善効果を大々的に宣伝し，神経保護作用のエビデンスとして引用しているが，前述した CATIE study の結果は，「定型」薬であるパーフェナジンの 18 か月投与群の方がリスペリドンやオランザピン群よりも有意な改善を示しており，製薬企業（ならびに一部の精神医学者，薬学研究者）の“言い分”には根拠がないといえる。

さらに，「非定型」薬の神経保護作用に関する研究のほとんど全てがラットやマウスによるものであり，ヒトの神経細胞を用いたデータは皆無である（しかも遺伝子動態にプラスの影響を与える抗精神病薬の量はオランザピンで 2.5mg 以下であり，それ以上では神経保護作用は認められていない)。ただ一件の霊長類（マカク猿）を用いた研究では，ハロペリドールとオランザピンを投与されたマカク猿の灰白質や白質は，プラセボの猿と比べ，17～27 か月後に両群ともに 8～11%減少する結果となっている[12)]。

一方，脳画像による検討も行われており，前述したナンシー・アンドリアセンらのグループは，2011 年に抗精神病薬の長期投与が脳の萎縮を誘発する可能性を示唆した[13)]。2013 年には，MRI データ（平均 7 年間の定期的間隔でスキャンを実施）を有するアイオワ州の初発の統合失調症の患者 202 名の縦断的研究から，①再発の持続期間の長さと前頭葉の容積の著明な減少（とくに白質部分）が相関していること，②脳の容積の減少と投薬量との間に相関性が認められたこと，③ハロペリドール 4mg／日の投与で年に 0.56cc の体積が減少すると予測できることなどを明らかにした[14)]。

抗精神病薬による白質の減少は「統合性の低下」を意味するとされている。つまり，皮質部（前頭葉）と線条体，辺縁系との間の「接続性」が障碍されてしまい，結果として意思決定に支障をきたし，感情や衝動性をコントロールすることが困難となり，実行機能面に強い影響を与えてしまう可能性が高くなるというものである。

このことは日常臨床において，抗精神病薬により幻覚・妄想といった症状は改善するかもしれないが，抗精神病薬を使用し続けることで「接続障碍」の強化をまねき，精神症状の多様化と不安定化（安定した期間が次第に短くなるなど）につながることを，「臨床上のジレンマ」として私たちは経験している。

私が現時点で，ナンシー・アンドリアセンらのグループが明らかにした「事実」から学んだことは，再発の予防とその持続時間をできるだけ短くする上で何らかの抗精神病薬が必要となるが，一方で抗精神病薬の投与量が増えると脳へのダメージが大きくなることや「接続障碍」をきたす可能性があり，これらを「統合」するには可能なかぎり低用量の抗精神病薬で（「接続障碍」を最小限に抑えつつ）症状のコントロールを維持できる対人・対物環境面を含めた「治療文化（治療構造)」の構築という「テーマ」について深く研究する必要があるということであった。

「非定型」薬の神経保護作用については前述した小動物による実験結果のみであり，脳画像分野の研究からも明らかなように「少なくとも」科学的には未だ立証されていないが，日本ではこうした情報が精神医学の専門誌を飾ることはほとんどなく，また一部の精神医学者や薬学研究者は科学的根拠に乏しい（むしろ否定的な)「非定型」薬の神経保護作用を家族会（およびその機関紙などへの投稿）や薬剤師会，医師会などの講演会において（さも）科学的であるかのように装いながら「非定型」薬の優秀さを報告し，服薬のススメを説いている。

しかし，これまで述べてきたように「非定型」薬の有用性と安全性に関する“神話”はすでに終焉し，Hennekens，Parker，ヒーリーらの報告，そしてナンシー・アンドリアセンらの研究結果が示した「非定型」薬を含む抗精神病薬に共通する有害事象としての患者の寿命を短縮している可能性や脳容積の減少という「明白な事実」の上に立って考えるとき，多国籍製薬企業の手のひらの上で踊るピエロに成り下がり，患者会や家族会その他で服薬のススメを説く彼らの姿勢は「実に犯罪的」なことである。「非定型」薬の負の遺産でもあるこうした「新たな安全神話」に対しては，注意深く動向を見守り，その有害性を徹底して批判する必要があると思っている。

引用文献

2) Scott,W.W et al ; Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications ; a prospective cohort study. Journal of Clinical Psychiatry,71:463-474, (2010).

3) Miller,D.D et al ; Extrapyramidal side-effect of antipsychotics in a randomized trial. Br J Psychiatry 193 (4) :379-288(2008).

4) Peluso,M.J al ; Extrapyramidal motor side-effects of first and second-generation antipsychotic drugs. British Journal of Psychiatry, 200 ; 387-392 (2012).

5) Trollor,J.N et al : Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first and second-generation antipsychotics. British Journal of Psychiatry, 201 ; 52-56 (2012).

6) Joukamaa,Matti et al; Schizophrenia neuroleptic medication and mortality. Br Journal of Psychiatry,188, 122-127 (2006).

7) Osborn,David P.J et al ; Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in

People with severe mental illness from the United Kingdom's general practice research database. Archives of General Psychiatry, 64(2) , 242-249 (2007).

8) Saha,Sukanta et al ; A systematic review of mortality in schizophrenia : Is the differential mortality gap worsening over time ?. Archives of General Psychiatry, 64(10), 1123-1131 (2007).

9) Boullin DJ et al :Increased platelet aggregation responses to 5-Hydroxytryptamine in patients taking chlorpromazine. Br J Clin Pharmacol 1975 ; 2 : 29-35 .

10) Leucht, S et al ; Are all antipsychotic drugs the same ? . Br Journal of Psychiatry, 199, 269-271 (2011).

11) Leucht, S et al ; Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia : a multiple-treatments meta-analysis. The Lancet, online June 27, 2013

12) David A Lewis et al ; The Influence of Chronic Exposure to Antipsychotic Medication on Brain Size before and after Tissue Fixation : A Comparison of Haloperidol and Olanzapine in Macaque Monkeys. Neuropsychopharmacology (2005) 30,1649-1661.

13) Nancy C. Andreasen et al ; Long-term Antipsychotic Treatment and Brain Volumes: A longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2011 ; 68 (2) : 128-137.

14) Nancy C. Andreasen et al ; Relapse Duration, Treatment Intensity, and Brain Tissue Loss in Schizophrenia: A Prospective Longitudinal MRI Study. Am J Psychiatry. Jun 1, 2013; 170 (6), 609-615.

(いしだ・さとる　藤代健生病院薬局)