

遅発性ジスキネジア及び薬剤性振戦を伴う患者の髄液アミン代謝物質と環状ヌクレオチド

岡山大学医学部神経精神医学教室（主任：大月三郎教授）

長 尾 卓 夫

（昭和53年3月11日）

Chlorpromazine が精神疾患の治療に導入されて以来、数多くの抗精神病薬が開発され、精神疾患治療の進歩を促してきた。その一方、これらの抗精神病薬の投与に伴い、錐体外路症状、自律神経症状をはじめとする様々な副作用が出現することも知られている。中でも、Sigwald ら¹⁾ や Uhrbrand と Faurbye²⁾ が最初のまとまった報告をして以来、抗精神病薬の長期投与による持続性の錐体外路症状として、遅発性ジスキネジア (tardive dyskinesia : TD) が注目され、数多くの研究報告がされている。^{3) 4) 5)}

一般に、精神分裂病、躁うつ病、てんかん、パーキンソン病などの精神神経疾患における生化学的背景には、dopamine (DA), norepinephrine (NE), serotonin (5HT) などの神経伝達物質と考えられている脳内アミンが関与していることが示唆されている。そして、それらの解明に、薬理的、生理学的、生化学的な様々な試みがなされている。中枢神経系の DA, NE, 5HT の代謝の状態は、それぞれの主要な代謝物質である homovanillic acid (HVA), 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG), 5-hydroxyindoleacetic acid (5HIAA) の髄液中濃度が最もよく反映していると考えられ、臨床生化学的な接近法として、それらの代謝物質の濃度を測定することは、患者の病態との関連を明らかにする上で重要である。^{6) 7)}

脳内アミンや acetylcholine (ACh) などは細胞間情報伝達を司さる一次メッセンジャーとされている。それに対して、3', 5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP) は細胞内でのホルモン作用の発現に重要な役割を果している二次メッセンジャーとして認められており、DA, NE, 5HT, histamine などが adenylate cyclase を活性化して、cAMP を増加させることが知られている。^{8) 9)} また、3', 5'-cyclic guanosine monophosphate (cGMP)

はコリン系薬剤による刺激、特にムスカリン受容体の刺激によって増加を示し、cAMP と同様に、cGMP も二次メッセンジャーとして働いている可能性も示唆されている。¹⁰⁾ そして、これらの環状ヌクレオチドを測定することによって、受容体側の変化の指標が得られる可能性も考えられる。

TD の病因としては、主として精神薬理学的知見から、DA 受容体の感受性亢進やコリン系の機能低下などが説えられている。^{11) 12) 13)}

著者も脳内アミン系やコリン系などの神経伝達系の不均衡が TD の原因ではないかと推察した。そして、それらの相互関係が明らかになれば、TD に対するより有効な治療ができるのではないかと考え、TD に有効と報告された薬物の中から、sodium valproate (VPA)¹⁴⁾ と cyproheptadine¹⁵⁾ を用いて TD の治療を試みた。そして、治療効果の観察とともに、治療前後に髄液を採取し、髄液中の HVA, MHPG, 5HIAA 及び cAMP, cGMP の濃度を測定して TD を伴わない群及び振戦を伴う群と比較検討した。

対象と方法

対象は罹病期間10年以上の慢性分裂病患者で、少くとも1年以上にわたって口周部のジスキネジアが出現していた12名（男3，女9）、対照群としてジスキネジアを伴わない慢性分裂病患者15名（男6，女9）、また別に手足または舌の振戦運動を有する5名の男性慢性分裂病患者の3群について同意を得て行った。

投与中の抗精神病薬、抗コリン剤などの薬物は全て同量継続したままの状態で行った。

各群の投与されていた抗精神病薬の種類及び罹病期間と継続している治療期間は表1，2に示した。罹病期間については発症時期の不明確なものもあり、やや不正確な点もある。

表1. 服薬中の抗精神病薬の種類

対 照 群	T D 群	振 戦 群
chlorpromazine	chlorpromazine	levomepromazine
levomepromazine	levomepromazine	propericiazine
triflupromazine	triflupromazine	haloperidol
thioridazine	perazine	pimozide
propericiazine	perphenazine	clocapramine
clotiapine	clotiapine	
haloperidol	pimozide	
spiperone	thiothixene	
meperone	haloperidole	
	spiperone	
	pipamperone	

TD 群の男性 3 名, 女性 4 名には VPA を 1 週目 400mg/日, 2 週目, 3 週目は 600mg/日を投与し, cyproheptadine は別の TD 群の女性 5 名に 1 週目 8mg/日, 2 週目 16mg/日, 3 週目 24mg/日の投与を行い, 投与前と投与 3 週後に, TD 及び精神症状の評価と髄液採取を行った. VPA 投与者は髄液採取時に 10ml の静脈血を採血し VPA の血清濃度測定に用いた. 腰椎穿刺は, 前夜から安静臥床にしたまま, 午前 8 時 30 分 ~ 9 時 30 分の空腹時に側臥位で行い, 最初の流出する 5ml を HVA, MHPG, 5HIAA の測定に, 次の 2ml を cAMP, cGMP, 総蛋白質の測定に使用した. 髄液は採取後, 可及的速やかに, そのまま -20℃ に測定まで凍結保存した.

なお, 髄液検査にて, 髄液圧, 総蛋白質量, 細胞数は全例正常域にあった.

HVA, MHPG, 5HIAA は Korf ら¹⁶⁾の方法により, Sephadex G-10 カラムを用いて分離溶出し, Aminco-Bowman spectrophotofluorometer を用いて蛍光法により測定した. このうち MHPG については, 溶出液 12ml に, 塩化ナトリウム 0.7g, 12N 塩酸 0.25ml, 1N ギ酸 0.25ml を加え Korf ら¹⁷⁾の溶出液組成に近づけ, その測定法に準じた. すなわち, この混合液 2ml に 60% PCA 0.1ml を加え 12 分間煮沸した後冷却し, 次いで再蒸留したエチレンジアミンを 0.2ml 加えて 5 分間煮沸した後冷却して測定した. 試料は混合液にしてから重複測定し, 12 分間の煮沸をしなかったものをブランクとした. また, 5HIAA の測定では 6N の塩酸より 12N 塩酸を使用の方が安定していた. HVA, MHPG, 5HIAA の回収率はそれぞれ平均 75%, 83%, 100% であった.

cAMP と cGMP は, ラジオイミュノアッセイ法

(YAMASA Assay Kit) によって測定した.

血清 VPA 濃度は, ガスクロマトグラフィ法によって測定した.

薬物投与による TD への効果判定は, 薬物投与前と投与 3 週後に, 8 ミリフィルムまたはビデオテープに集録し, 著明に回数, 大いさの減少したもの(著効), 著明ではないが減少の認められたもの(有効), 効果のみられなかったもの(無効)に分類した. 薬物投与前後の精神症状は, TD の判定と同じ時に Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)¹⁸⁾によって評価した. 服薬中の抗精神病薬量は Seeman と Lee¹⁹⁾の報告を参考として各薬物を chlorpromazine 量に換算した.

表2. 罹病期間及び継続している治療期間

	対 照 群	T D 群	振 戦 群
罹病期間	19.6±6.3 10-31年	26.3±9.3* 12-40年	14.4±5.0 9-21年
治療期間	14.5±5.8 4-22年	16.5±6.6 2-24年	5.8±2.7** 4-8年

*: p<0.05 **: p<0.01

注: 治療期間は現在まで継続している入院期間であり, 全治療期間ではない.

得られた結果は, Student の t 検定によって統計学的に処理した.

結 果

TD の病型分類は, 風祭ら²⁰⁾の分類法に従った(表 3). 今回の対象者の中には舞踏病様アテトーゼ様運動を示すものはみられず, 舌の捻転突出など口周部のジスキネジアを示す者ばかりであった. これらの病型と生化学的所見の間には特に相関はみられ

なかった。

VPA 及び cyproheptadine 投与前の TD 群と対照群の間には、HVA, MHPG, 5HIAA, cAMP, cGMP のいずれにおいても有意の差はなかった(表4)。TD 群には、2年間、抗精神病薬を服用していない1例があったが、これを含めても、除いても差はみられなかった。

対照群で3例、TD 群で1例において、MHPG が異常に高値を示した。この4例には全て、carbamazepine (CBZ) が投与されている事が判明した。そこで、てんかん患者も含めて検索したところ、CBZ 服薬者は、全て MHPG 高値を示した。この為、CBZ 服薬の4例については、MHPG 検定から除外した。蛍光法による測定の為、この MHPG 高値が、真の MHPG であるか否かを現在検索中であり、CBZ 投与による MHPG 高値については別に報告する予定である。なお、CBZ 投与の有無で、HVA, 5HIAA, cAMP, cGMP には何らの差も認めなかった。

振戦群では、対照群、TD 群の両者に比して HVA, 5HIAA が有意に低く、cAMP は有意な高値を示した。cGMP は低い傾向はみられたが、統計学的に有意の差はなかった(表4)。振戦群の年齢がやや低い事を考慮して、対照群の中から同年齢群の7名(37~48才、平均43.3±4.1)を選んで比較したところ、HVA は対照群67.7±34.3ng/ml に対して振戦群40.4±18.2ng/ml (0.1<p<0.2)、5HIAA は同様に、22.3±5.3ng/ml に対して 10.1±3.7ng/ml (p<0.001) であり、cAMP も同様に、17.5±1.5pmole/ml に対して 26.5±11.7pmole/ml (0.05<p<0.1) であった。数値は、mean±S.D. を示した。この結果、振戦群の HVA は低く、cAMP は高い傾向はあるが、統計学的に有意差はなく、5HIAA のみが有意な低値であることが認められた。

表3. 遅発性ジスキネジアの病型分類

病 型	例 数
I : lingual type	1
II : linguo-masticatory type	2
III : bucco-oral type	2
IV : choreo-athetotic type	0
I + III	4
II + III	3
計	12

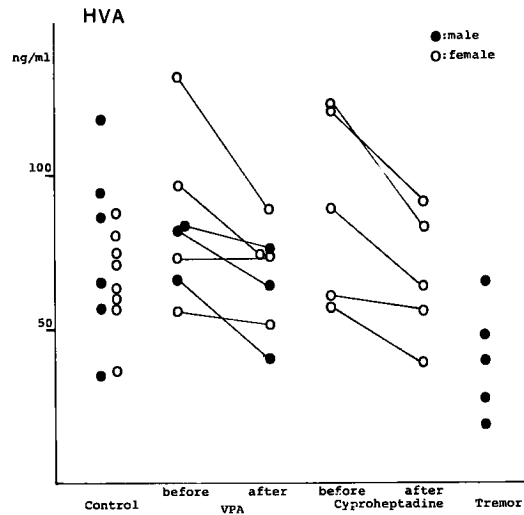


図1. 対照群、振戦群の HVA 値と TD 群における薬物投与前後の HVA 値

なお、この研究時点での、TD 群、対照群、振戦群における抗精神病薬服用量には有意の差は認められなかった(表4)。

VPA は TD 群の7名に投与した。TD に対する効果は、著効1名、有効2名、無効4名であった。VPA

表4. 対照群、TD 群、振戦群の髄液アミン代謝物質及び cAMP, cGMP, 抗精神病薬量

	数 (女性)	年 齢	H V A ng/ml	M H P G ng/ml	5 H I A A ng/ml	c A M P pmole/ml	c G M P pmole/ml	抗精神病薬 mg/day
対照群	15 (9)	49.3±7.6	70.8±22.5	13.2±4.1	22.5±5.6	18.6±4.3	3.17±1.43	968±723
TD 群	12 (9)	62.0±6.0***	87.0±26.8	13.3±4.4	22.5±4.3	17.9±6.4	3.08±1.18	461±457
振戦群	5	42.0±3.1	40.4±18.2**	12.1±2.6	10.1±3.7***	26.5±11.7*	2.07±0.79	734±129

Mean±SD * : p<.05 ** : p<.02 *** : p<.001

対照群において HVA の男1例、cAMP, cGMP の女1例は測定不能で N=14.

また、対照群の男2例、女1例、TD 群の女1例は carbamazepine 服薬者で MHPG 検定より除外した。抗精神病薬は chlorpromazine 量に換算。

投与後には、HVA は 1 例で不変であった他は減少し、cGMP は 2 例の不変を除いて増加を、cAMP は全例増加を示し、それぞれの増加減少は有意であった。また、MHPG も有意な増加を示したが、5HIAA には一定の傾向は認めなかった。BPRS 値の改善は

有意の差で認められた。(表 5, 図 1~5)。投与 3 週後の VPA の血清濃度は $56.2 \pm 9.7 \mu\text{g/ml}$ であった。VPA 濃度と臨床効果との間に相関は認めなかった。

Cyproheptadine 投与の 5 名では、TD に対する

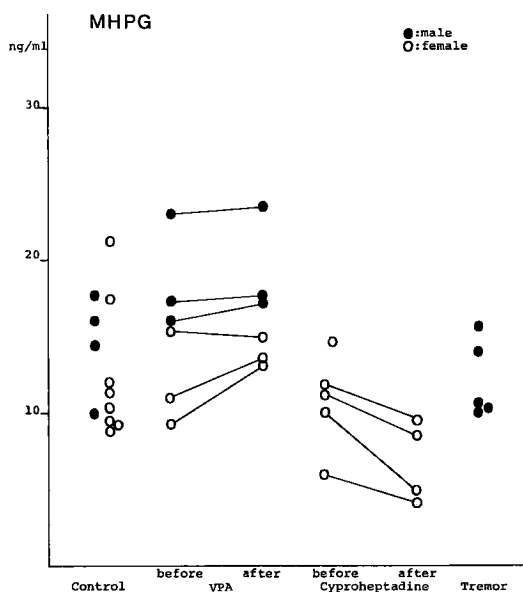


図 2. 対照群, 振戦群の MHPG 値と TD 群における薬物投与前後の MHPG 値

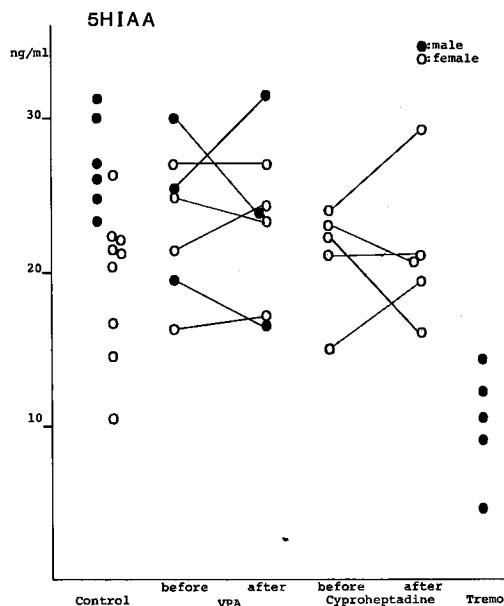


図 3. 対照群, 振戦群の 5HIAA 値と, TD 群における薬物投与前後の 5HIAA 値

表 5. VPA 投与による髄液アミン代謝物質, cAMP, cGMP 及び BPRS の変化

	HVA ng/ml	MHPG ng/ml	5HIAA ng/ml	cAMP pmole/ml	cGMP pmole/ml	BPRS
投与前	84.4 ± 24.9	15.4 ± 4.9	23.5 ± 4.7	14.7 ± 5.1	2.58 ± 1.07	34.9 ± 5.6
投与後	67.3 ± 16.6	16.7 ± 3.8	23.4 ± 5.3	17.1 ± 4.8	3.55 ± 1.42	32.4 ± 3.9
前後の差 [#]	$17.1 \pm 5.7^{**}$	$1.3 \pm 0.6^*$	0.1 ± 1.5	$2.5 \pm 0.5^{***}$	$0.97 \pm 0.37^{**}$	$2.4 \pm 0.9^{**}$

Mean \pm SD #: Mean \pm SE * : p<.05 ** : p<.025 *** : p<.0025

対象者は男性 3 名, 女性 4 名の計 7 名。但し, carbamazepine の投与されていた女性 1 名は MHPG の検定より除外した。

表 6. Cyproheptadine 投与による髄液アミン代謝物質, cAMP, cGMP, BPRS の変化

	HVA ng/ml	MHPG ng/ml	5HIAA ng/ml	cAMP pmole/ml	cGMP pmole/ml	BPRS
投与前	90.6 ± 31.9	10.9 ± 3.2	21.0 ± 3.6	22.3 ± 5.5	3.78 ± 1.02	41.4 ± 3.0
投与後	67.0 ± 21.3	6.8 ± 2.6	21.3 ± 4.9	26.9 ± 7.7	5.17 ± 1.67	40.8 ± 4.4
前後の差 [#]	$23.7 \pm 4.0^{**}$	$3.1 \pm 0.7^{**}$	0.3 ± 1.2	$4.6 \pm 1.4^*$	$1.39 \pm 0.33^{**}$	0.6 ± 0.7

Mean \pm SD #: Mean \pm SE * : p<.025 ** : p<.01

対象者は女性 5 名, MHPG は投与後に 1 例測定不能となり投与後及び前後の差は N=4。

効果は、有効1名、無効4名であった。Cyproheptadine 投与後、HVA の有意な低下、cAMP と cGMP の有意な上昇が、VPA 投与後の変化と同様に認められた。MHPG は、VPA 投与とは逆に、有意な減少を示したが、cyproheptadine 投与後1例で測定不能であった。5HIAAは、VPA 投与群と同様に

一定の傾向は認められなかった。Cyproheptadine 投与群における BPRS 値は、ほとんど変動はなかった。(表6, 図1~5)

VPA 及び cyproheptadine 投与によるアミン代謝物質、cAMP, cGMP の変化と臨床効果との間には一定の傾向を示すものは認められなかった。

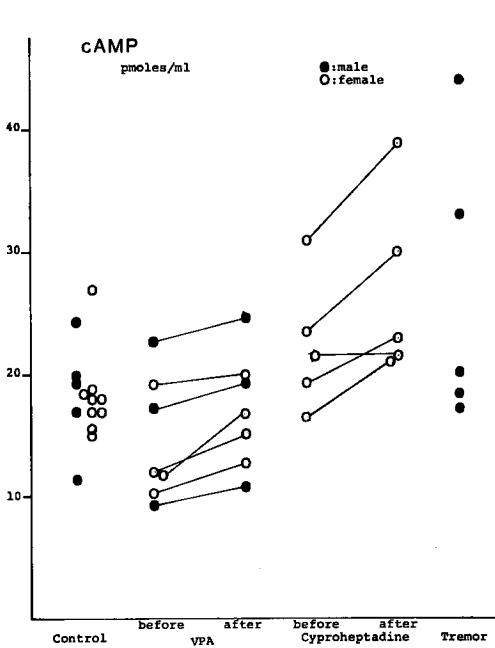


図4. 対照群, 振戦群の cAMP 値と TD 群における薬物投与前後の cAMP 値

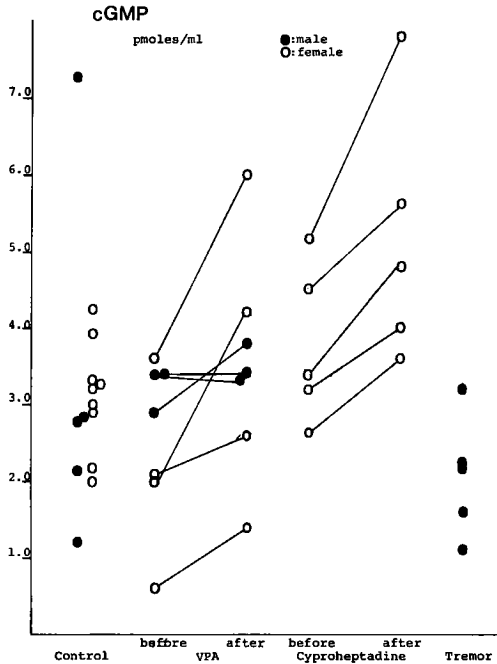


図5. 対照群, 振戦群の cGMP 値と TD 群における薬物投与前後の cGMP 値

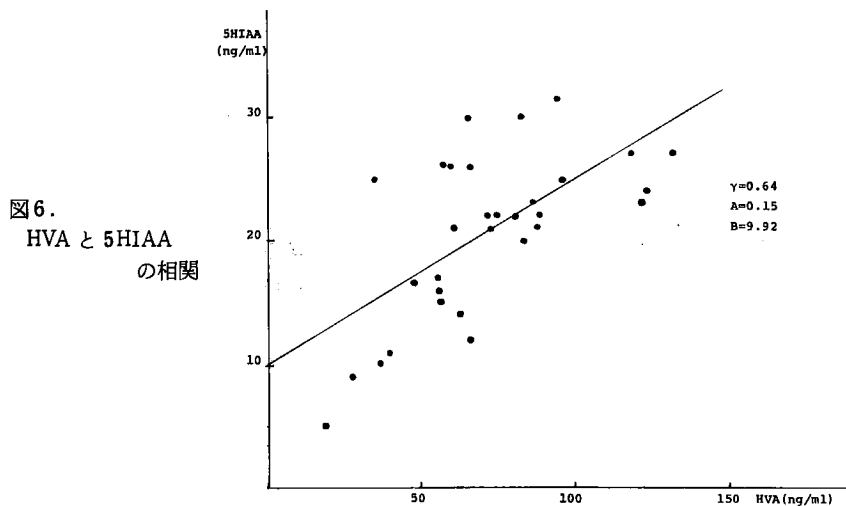


図6. HVA と 5HIAA の相関

また、アミン代謝物質、cAMP、cGMPの相互の関係では、HVAと5HIAAとの間に正の相関が認められた ($p < 0.01$, 図6)。

図3に示すように、対照群とTD群の5HIAAについては、男性が女性よりも有意な高値を示した ($p < 0.02$)。

VPA及びcyproheptadine投与中、VPAの2例で食欲不振がみられた他は、特に副作用は認めなかった。VPA投与による食欲不振も、VPA中断によって速やかに改善した。

考 察

抗精神病薬の投与によって、DAの主要代謝物質であるHVAが、動物の脳内で増加²¹⁾²²⁾することや人及び動物の髄液中でも増加²³⁾²⁴⁾することから、抗精神病薬の作用は後シナプスDA受容体を遮断することによってDA代謝回転を促進させるという仮説が、広く支持されている。

しかし、最近SeemanとLee¹⁹⁾は抗精神病薬が、前シナプスにおいて、インパルス伝達を遮断するというcoupling-blocking仮説を説いている。

脳におけるDAニューロンは、黒質一線条体系、中脳辺縁系、隆起一漏斗系、中脳一大脳皮質系、網膜系に分布²⁵⁾²⁶⁾しており、特に中脳辺縁系の障害は、Snyderら²⁷⁾やStevens²⁸⁾によって分裂病の症状との関連が示唆されている。

一方、黒質一線条体系は、パーキンソン症状などの錐体外路症状と強い関係があるとされている。そして抗精神病薬が、線条体におけるDA受容体を遮断してDA機能を減退させることから、薬剤性のパーキンソン症状が出現すると考えられている。

これとは逆に、TDにおいては機能的にDA活性過剰の状態にあると考えられている。その理由として、1) 後シナプスDA受容体遮断剤である抗精神病薬の中断を契機におこることが多い²⁹⁾ 2) 逆に、抗精神病薬の増量³⁰⁾や、DA枯渇剤であるreserpine³¹⁾やtetrabenazine³²⁾あるいはDA合成阻害剤である α -methyl-p-tyrosine¹²⁾の投与で軽快する。3) DAの前駆物質である1-dopa投与¹²⁾で悪化する。4) 1-dopaによるパーキンソニズムの治療中にTDと酷似した症状が現われる³³⁾などが挙げられ、抗精神病薬の長期投与によって恒常的なDA欠乏状態におかれた後シナプスDA受容体の感受性の増大¹¹⁾¹²⁾がおこると考えられている。

また、physostigmine¹²⁾deanol³⁴⁾などのコリン系

剤で軽快することや、抗コリン剤の投与で悪化³⁵⁾することから、DA受容体の感受性亢進と共に、コリン系の機能低下¹²⁾¹³⁾の状態にあると考えられている。

TDの患者における髄液アミン代謝物質については、PindとFaurbye³⁶⁾がprobenecid法を用いてHVA、5HIAAが対照者と差がなかったと報告している。Curzon³⁷⁾も、HVA、5HIAAとも対照群と差はなかったと報告している。一方Chaseら³⁸⁾は、ジスキネジア6名(内2例はパーキンソン症状を合併)とパーキンソン症状の3名を一緒にして、錐体外路症状のない抗精神病薬長期服薬者と比較したところ、HVAと5HIAA、特にHVAが低かったと報告している。Gerlachら³⁹⁾は、TDの治療にリチウムを投与し、偽薬投与中とリチウム投与中を比較したTD患者5名のうち4名がHVA低下を示したと報告している。

今回の研究に使用したVPAは γ -amino-butyric acid (GABA) transaminaseあるいはsuccinic semialdehyde dehydrogenaseを阻害することによって、脳内GABAを増加⁴⁰⁾⁴¹⁾させるといわれている。GABAはDAのフィードバック機構に関与していると考えられている⁴²⁾⁴³⁾ Cyproheptadineは抗ヒスタミン、抗セロトニン作用⁴⁴⁾があるとされているが、その薬理機序は明確ではない。

VPA及びcyproheptadine投与後には、HVA減少とcGMP増加が共通して認められた。cGMPはACh系の機能を反映¹⁰⁾させるともいわれている。このHVA減少とcGMP増加という結果はDA代謝の減退、ACh系の機能増加を示すものとも考えられ、TDにおけるDA系-ACh系の不均衡を是正する方向に働いていると考えられるかもしれない。また、HVA低下は、リチウム治療でのHVAが低下したというGerlachらの報告と一致するものであろう。

しかし、この結果とTDの治療効果が、必ずしも一致するものでなかった事は、他の神経伝達系や、その他の要因が複雑に関わっていると考えられる。

VPA及びcyproheptadineの投与により、cAMPの上昇も認められた。cAMPはDA系の機能だけを反映するものではないが、TDにおいては薬剤投与により、HVA減少とcAMP上昇がおこり、振戦群では、HVA低値とcAMP高値を示していた。これらの事は、DAによるadenylate cyclase活性化の結果、cAMPが上昇するというのでは説明がき

い。cAMP と DA 代謝,あるいは DA 受容体の感受性などとの関係については、今後の検討を必要とする。

TD 群と対照群におけるアミン代謝物質, cAMP, cGMP に差がみられなかった事から, 対照群でも TD の準備状態にあると考えられるかもしれない。

症例数は少ないが, 別に測定した正常者の HVA ($37.7 \pm 8.7 \text{ ng/ml}$, $N=3$) と比べると TD 群, 対照群の HVA は高値 ($p < 0.05$) であった。この事は, 抗精神病薬の投与によっておこる DA 代謝回転促進の結果と考えられる。しかし, Post と Goodwin⁴⁵⁾ は抗精神病薬の投与による HVA 増加も 4 週目頃より低下してくると報告している。もしそうならば, 何らかの適応作用により, 一度低下していた HVA が, 抗精神病薬の慢性長期服薬により, 再び上昇してくるものとも考えられる。そして, この HVA 高値の状態と TD の準備状態との間に何らかの関係一例えば, DA 受容体の感受性亢進があるのかもしれない。

Messiha⁴⁶⁾ は猿に, chlorpromazine を 1 年にわたって投与を続け, ジスキネジア様運動の出現時には, 髄液中の HVA, DOPAC, 5HIAA の増加をみたが, 2~4 ヶ月の投与でまだジスキネジア様運動の出現しない時点では, それらのアミン代謝物質に変化をみなかったと報告している。この事は, HVA の再上昇と一致するものかもしれない。しかし抗精神病薬服薬後 4 週経っても, HVA 高値であったとの報告⁴⁷⁾ もあり, 抗精神病薬投与後の長期にわたる観察が必要と思われる。また, Bowers と Gerbode⁴⁸⁾ 及び Gottfries ら⁴⁹⁾ は高齢者における HVA 値が高いことを報告しており, この研究における HVA 高値に関して, 抗精神病薬の影響に加えて加齢要因も考慮する必要があり, 今後の検討を要する。

VPA 投与後の BPRS, 特に疎通性の改善は, Linnoila ら⁵¹⁾ の報告と一致する。また VPA 投与によって MHPG の上昇がみられた。この事は精神症状と NE 系との関係を示唆するものかもしれない。

振戦群は, 抗精神病薬によるパーキンソン症状と考えられ, 3 例には軽度の筋強剛も認められた。この群では, HVA 及び 5HIAA の低値が認められ, 特に 5HIAA は, 同年齢群と比較しても有意な低値であることから, この振戦症状の発現には, 5HT 系の関与が大きいことが示唆される。Goldstein ら⁵⁰⁾ は猿の腹内側被蓋破壊により出現する振戦に対して,

5HT の前駆物質である 5-hydroxytryptophan (5HTP) が有効としている。また佐野と谷口⁵¹⁾ は, パーキンソン病へ 5HTP を投与して振戦に有効であったと報告している。本研究の結果は, これらの報告を支持する所見と考えられる。

ま と め

遅発性ジスキネジア (TD) を伴う 12 名, 振戦を伴う 5 名, 対照群として TD も振戦も伴わない 15 名の慢性分裂病患者の髄液中の HVA, MHPG, 5HIAA, cAMP 及び cGMP を測定し, さらに, TD の患者に sodium valproate (VPA) もしくは cyproheptadine を投与し, その前後について比較した。

1. TD 群と対照群では, HVA, MHPG, 5HIAA, cAMP cGMP のいずれにおいても差はみられなかった。
2. TD 群, 対照群のいずれの HVA も正常者より有意の高値を示した。
3. TD 群への VPA あるいは cyproheptadine の投与後には, HVA の低下と cGMP の上昇が認められた。
4. 以上から, TD 群では DA 系と ACh 系の機能の不均衡が存在し, VPA あるいは cyproheptadine の投与は, この不均衡を是正する方向に働くものと推定される。また TD を示さない抗精神病薬連用者においても, TD の準備状態にあると考えられるが, これに関しては加齢要因を検討する必要性が残されている。
5. 振戦群では, 対照群, TD 群に比べて, HVA 5HIAA が低値で, cAMP は高値を示した。特に 5HIAA は同年齢群と比較しても有意に低く, 振戦症状には, 5HT 系の機能低下が関与していると考えられる。

終りに, 御指導, 御校閲を賜った大月三郎教授に謹んで感謝の意を表します。また御指導頂いた光信克甫医学博士, 協力頂いた大下俊則医学士, 佐藤, 河野両医学博士, 慈圭, 河田病院の諸先生に厚く御礼申します。なお本研究費の一部を慈圭会精神医学研究所より頂きました。本稿の要旨の一部は第 20 回日本神経化学会で発表しました。

文 献

- 1) Sigwald, J., Bouttier, D., Raymondeaud, Cl. and Piot, Cl.: Quatre cas de dyskinésie facio-bucco-linguo-masticatrice à évolution prolongée secondaire a un traitement par les neuroleptiques. *Rev. Neurol.*, **100**, 751-755, 1959.
- 2) Uhrbrand, L. and Faurbye, A.: Reversible and irreversible dyskinesia after treatment with perphenazine, chlorpromazine, reserpine and electroconvulsive therapy. *Psychopharmacologia*, **1**, 408-418, 1960.
- 3) 風祭元: 遅発性ジスキネジア. *精神医学*, **13**, 840-855, 1971.
- 4) 伊藤斎, 八木剛平, 荻田和宏, 三浦貞則: 向精神薬長期使用による非可逆性ジスキネジア. *日本医事新報*, No. **2582**, 29-34, 1973.
- 5) Tarsy, D. and Baldessarini, R. J.: The pathophysiologic basis of tardive dyskinesia. *Biol. Psychiatry*, **12**, 431-450, 1977.
- 6) Post, R. M., Fink, E., Carpenter, W. T. and Goodwin, F. K.: Cerebrospinal fluid amine metabolites in acute schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, **32**, 1063-1069, 1975.
- 7) 大月三郎: 躁うつ病のアミン代謝. *臨床精神医学*, **4**, 153-161, 1975.
- 8) Daly, J. W.: Cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate role in the physiology and pharmacology of the central nervous system. *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 159-164, 1975.
- 9) Sebens, J. B. and Korf, J.: Cyclic AMP in cerebrospinal fluid: Accumulation following probenecid and biogenic amines. *Experimental Neurology*, **46**, 333-344, 1975.
- 10) Ebstein, R. P., Biederman, J., Rimon, R., Zohar, J. and Belmaker, R. H.: Cyclic GMP in the CSF of patients with schizophrenia before and after neuroleptic treatment. *Psychopharmacology*, **51**, 71-74, 1976.
- 11) Klawans, H. L.: The pharmacology of tardive dyskinesias. *Am. J. Psychiatry*, **130**, 82-86, 1973.
- 12) Gerlach, J., Reisby, N. and Randrup, A.: Dopaminergic hypersensitivity and cholinergic hypofunction in the pathophysiology of tardive dyskinesia. *Psychopharmacologia*, **34**, 21-35, 1974.
- 13) Fann, W. E., Lake, C. R., Gerber, C. J. and McKenzie, G. M.: Cholinergic suppression of tardive dyskinesia. *Psychopharmacologia*, **37**, 101-107, 1974.
- 14) Linnoila, M., Viukari, M. and Hietala, O.: Effect of sodium valproate on tardive dyskinesia. *Br. J. Psychiatry*, **129**, 114-119, 1976.
- 15) Goldman, D.: Treatment of phenothiazine-induced dyskinesia. *Psychopharmacology*, **47**, 271-272, 1976.
- 16) Korf, J., Van Praag, H. M. and Sebens, J. B.: Effect of intravenously administered probenecid in humans on the levels of 5-hydroxyindoleacetic acid, homovanillic acid and 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol in cerebrospinal fluid. *Biochem. Pharmacol.*, **20**, 659-668, 1971.
- 17) Korf, J., Aghajanian, G. K. and Roth, R. H.: Stimulation and destruction of the locus coeruleus; opposite effects on 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol sulphate levels in the rat cerebral cortex. *Eur. J. Pharmacol.*, **21**, 305-310, 1973.
- 18) Overall, J. E. and Gorham, D. R.: The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol. Rep.*, **10**, 799-812, 1962.
- 19) Seeman, P. and Lee, T.: Antipsychotic drugs; direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*, **188**, 1217-1219, 1975.
- 20) 風祭元, 松下昌雄, 竹村道夫: 遅発性ジスキネジアの臨床的研究(I). *精神薬療基金年報*, **5**, 201-204, 1973.

- 21) Andén, N. E., Roos, B. E. and Werdinius, B.: Effects of chlorpromazine, haloperidol and reserpine on the levels of phenolic acids in rabbit corpus striatum. *Life Sci.*, **3**, 149-158, 1964.
- 22) Pletscher, A.: Pharmacological and biochemical basis of some somatic side effects of psychotropic drugs. In; *Neuropsychopharmacology, Int. Cong. Series No. 129*, Excerpta Medica, 571, 1966.
- 23) Bowers, M. B.: 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid following probenecid in acute psychotic patients treated with phenothiazines. *Psychopharmacologia*, **28**, 309-318, 1973.
- 24) Fyrö, B., Wode-Helgodt, B., Borg, S. and Sedvall, G.: The effect of chlorpromazine on homovanillic acid levels in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. *Psychopharmacologia*, **35**, 287-294, 1974.
- 25) Ungerstedt, U.: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* **367**, 1-48, 1971.
- 26) Hökfelt, T., Fuxe, K., Johansson, O. and Ljungdahl, Å.: Pharmacohistochemical evidence of the existence of dopamine nerve terminals in the limbic cortex. *Eur. J. Pharmacol.*, **25**, 108-112, 1974.
- 27) Snyder, S. H., Aghajanian, G. K. and Matthyse, S.: Drug-induced psychoses. *Neurosci. Res. Program Bull.*, **10**, 430-445, 1972.
- 28) Stevens, J. R.: An anatomy of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, **29**, 177-189, 1973.
- 29) Degkwitz, R., Binsack, K. F., Herkert, H., Luxenburger, O. and Wenzel, W.: Zum Problem der persistierenden extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger Anwendung von Neuroleptika. *Nervenarzt*, **38**, 170-174, 1967.
- 30) Kazamatsuri, H., Chien, C. P. and Cole, J. O.: Treatment of tardive dyskinesia; short-term efficacy of dopamine-blocking agents, haloperidol and thiopropazate. *Arch. Gen. Psychiatry*, **27**, 100-103, 1972.
- 31) Sato, S., Daly, R. and Peters, H.: Reserpine therapy of phenothiazine induced dyskinesia. *Dis. Nerv. Syst.*, **32**, 680-685, 1971.
- 32) Kazamatsuri, H., Chien, C. P. and Cole, J. O.: Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine. *Am. J. Psychiatry*, **130**, 479-483, 1973.
- 33) Yahr, M. D., Duvoisin, R. C., Shear, M. J., Barrett, R. E. and Hoehn, M. M.: Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch. Neurol.*, **21**, 343-354, 1969.
- 34) Casey, D. E. and Denney, D.: Deanol in the treatment of tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry*, **132**, 864-867, 1975.
- 35) Dynes, J. B.: Oral dyskinesias-occurrence and treatment. *Dis. Nerv. Syst.*, **31**, 854-859, 1970.
- 36) Pind, K., and Faurbye, A.: Concentration of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in the cerebrospinal fluid after treatment with probenecid in patients with drug-induced tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr. Scand.*, **46**, 323-326, 1970.
- 37) Curzon, G.: Involuntary movements other than parkinsonism; Biochemical aspects. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **66**, 873-876, 1973.
- 38) Chase, T. N., Schnur, J. A. and Gordon, E. K.: Cerebrospinal fluid monoamine catabolites in drug-induced extrapyramidal disorders. *Neuropharmacology*, **9**, 265-268, 1970.
- 39) Gerlach, J., Thorsen, K. and Munkvad, I.: Effect of lithium on neuroleptic-induced tardive dyskinesia compared with placebo in a double-blind cross-over trial. *Pharmakopsychiat.*, **8**, 51-56, 1975.
- 40) Godin, Y., Heiner, L., Mark, J. and Mandel, P.: Effects of di-n-propylacetate, an anticonvulsive

- compound, on GABA metabolism. *J. Neurochem.*, **16**, 869-873, 1969.
- 41) Van Kammen, D. P.: γ -aminobutyric acid (Gaba) and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, **134**, 138-143, 1977.
 - 42) Kim, J. S., Bak, I. J., Hassler, R. and Okada, Y.: Role of γ -aminobutyric acid (GABA) in the extrapyramidal motor system. *Exp. Brain Res.*, **14**, 95-104, 1971.
 - 43) Yoshida, M. and Precht, W.: Monosynaptic inhibition of neurons of the substantia nigra by caudato-nigral fibers. *Brain Res.*, **32**, 225-228, 1971.
 - 44) Stone, C. A.: Wenger, H. C., Ludden, C. T., Stavorski, J. M. and Ross, C.A.: Antiserotonin-antihistaminic properties of cyproheptadine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **131**, 73-84, 1961.
 - 45) Post, R. M. and Goodwin, F.K.: Time-dependent effects of phenothiazines on dopamine turnover in psychiatric patients. *Science*, **190**, 488-489, 1975.
 - 46) 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.
 - 47) Wode-Helgodt, B., Fyrö, B., Gullberg, B. and Sedvall, G.: Effect of chlorpromazine treatment on monoamine metabolite levels in cerebrospinal fluid of psychotic patients. *Acta Psychiatr. Scand.*, **56**, 129-142, 1977.
 - 48) Bowers, M. B. and Gerbode, F. A.: Relationship of monoamine metabolites in human cerebrospinal fluid to age. *Nature*, **219**, 1256-1257, 1968.
 - 49) Gottfries, C. G., Gottfries, I., Johansson, B., Olsson, R., Persson, T., Roos, B-E. and Sjöström, R.: Acid monoamine metabolites in human cerebrospinal fluid and thier relations to age and sex. *Neuropharmacology*, **10**, 665-672, 1971.
 - 50) Goldstein, M., Battista, A. F., Nakatani, S. and Anagnoste, B.: The effects of centrally acting drugs on tremor in monkeys with mesencephalic lesions. *Medical Sciences*, **63**, 1113-1116, 1969.
 - 51) 佐野勇, 谷口和寛: アミンのプレカーサー療法について一第2報: L-5HTP によるパーキンソン病の治療一. *精神経誌*, **73**, 835-839, 1971.

**CSF monoamine metabolites and cyclic nucleotides
in chronic schizophrenic patients with tardive dyskinesia
or drug-induced tremor**

Takuo NAGAO

Department of Neuropsychiatry, Okayama University Medical School

(Director : Prof. Saburo Otsuki)

Lumbar CSF HVA, MHPG, 5HIAA, cAMP and cGMP were measured in 12 chronic schizophrenics with tardive dyskinesia (TD) before and 3 weeks after sodium valproate (VPA) or cyproheptadine treatment. The amount of medication was kept constant throughout the study. Three of the 7 patients treated with VPA and 1 of the 5 with cyproheptadine showed improvement. HVA levels significantly decreased and cAMP and cGMP levels significantly increased. MHPG levels increased significantly during the treatment with VPA but declined during cyproheptadine treatment. There were no significant correlations between the degree of improvement in TD and the changes of amine metabolites or cyclic nucleotides. None of the pre-treatment values for CSF amine metabolites or cyclic nucleotides were different from those of 15 chronic schizophrenics without TD as controls. Decrease in HVA and increase in cGMP during the treatment might indicate the normalization of dopaminergic-cholinergic imbalance in the brain.

Furthermore, amine metabolites and cyclic nucleotides were measured in 5 chronic schizophrenics with parkinsonian tremor. Low HVA and 5HIAA levels and high cAMP levels were observed in tremor group. However, only 5HIAA levels in tremor group were significantly lower than those in age-matched control group. It is suggested that neuroleptic-induced tremor may be attributed to serotonergic dysfunction in the brain.