

総 説

Phenothiazine 系薬物と口腔毒性

伊 藤 忠 信 村 井 繁 夫

岩手医科大学歯学部歯科薬理学講座*

〔受付：1979年5月31日〕

はじめに

麻酔強化薬として用いられていた Chlorpromazine (CPZ) が精神科領域に導入されたのは 1952 年 Deley, Deniker, Hamon および Deschamps らによってである¹⁻³⁾。以来, CPZ を含む Phenothiazine 系薬物に関する研究が盛んになり, それとともに精神疾患の薬物治療に対する関心も急激に高まってきた。その結果, 種々の精神異常の病態に対して, それぞれ有効な薬物が次々に作られ, その特徴なども明らかにされてきた。しかし, それらは生化学的ないし薬理学的理論に立脚して作られたものではなく, むしろ臨床的試用の結果から経験的に有効か否かによって生れたものである。そして, 現在では向精神薬, 特に Phenothiazine 系薬物のない精神疾患の治療は考えられないものになっている。

Phenothiazine 系薬物は比較的平坦な用量—作用曲線関係を示すため, 他の疾患で用いられる薬物では考えられないほど使用量の幅が広く, しかも長期間投与することができる。また, 他の薬物と比較して安全な薬物であり, 副作用の発現も 3% 以下であると云われている。しかし, この比率は薬物の低用量の場合であり, 高用量になると副作用の発現率も増大し,

口渇, 流涎などの症状はほとんどの患者が訴えるようになる²⁾⁴⁾。

口腔領域の組織, 特に粘膜や歯肉は他の臓器の組織に比較してまことに頑丈なもので物理化学的に抵抗力の強い組織といえよう。しかし, これは全身的に健康な状態において云い得ることであって, いったん身体的異常が発生すれば鋭敏に反応するようになる⁵⁾。

Phenothiazine 系薬物の口腔領域に発現する副作用はしばしば全身症状の一端として発症する。しかし, ときには全身症状に先行して発症することもある。この薬物は実に多岐にわたる薬理作用をもっていることから, 臨床面においても種々な副作用の出現が考えられている。特に口腔領域において, 口渇, 流涎などの自律神経症状や Oral dyskinesia の症状が発現してくることは本薬物の薬理作用からも当然のことである。しかし, 精神科領域においては精神症状の改善にのみ重点を置いているため, それら副作用についてはほとんど問題にされていないのが現状である。口腔領域に限って発現する副作用については歯科医自身が専門医でなければならぬ。Phenothiazine 系薬物の口腔領域の副作用の発現に備えて歯科医は適切な処置や予防を行うべきである。口腔領域に及ぼす薬物の副作用についての総説は見受けられない

Effects and side-effects of phenothiazine drugs on the area of oral cavity.

Tadanobu ITOH and Shigeo MURAI (Department of Pharmacology, Iwate Medical University School of Dentistry, Morioka 020)

*岩手県盛岡市中央通1丁目3-27 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 4 : 61-69, 1979

が、それは今後に期待するとして、ここでは Phenothiazine 系薬物の、特に口腔領域に及ぼす毒性を、従来、著者らが行ってきた動物実験を中心に概説する。

副作用の概念

治療の目的をもって薬物を投与した場合にその薬物のもつ広範囲な作用のうち、目的に対するものが主作用で、目的以外に発現するすべての随伴症状を一応副作用としている。しかし、薬物はあくまで生体にとって異物であり、生体の巧妙なバランスに影響を与えるものである以上——どこまでが主作用で、どこからが副作用であるか——これを明確に規定することは困難である。また薬物は限局した病変に対してその改善の目的で使用されるのが通常であり、目的とする病変にはおのずからある範囲が存在する。しかし、薬物はこの範囲を越えて作用することがしばしばであり、生体にとって望ましい作用が薬物の治療効果であり、生体にとって不都合な効果はすべて副作用であるとされている。

Phenothiazine 系薬物では中枢神経抑制作用が主作用で、それ以外の作用は一般に副作用として扱われている。この意味において、Phenothiazine 系薬物は副作用として発現する症状が極めて多く、しかも広範囲にわたる場合が多い。この薬物の初期に発現する副作用については、薬物の登場後まもなく注意されていた。しかし、精神科治療において問題となる精神症状が消失したからといって、直ちに薬物を中止するわけにはいかず、症状の再発を抑えるため大量の薬物が持続的、または少量ではあるが何年間にもわたって投与されることが多い。そのため動物実験（半年や1年の慢性実験）ではとても再現できないような変化が患者に現われてくる可能性は誰も否定できない。

Phenothiazine 系薬物の副作用として発現する症状は薬物と生体との相互作用によるものである。しかも、それによって薬物の作用機転を推測することができる。また、その副作用の

出現には人種差や個体差のほかに、この薬物の性質、投与方法、投与期間、その他種々の要因が関係し、症状はそれらによって著しい差異を示す。したがって、Phenothiazine 系薬物の投与にあたっては予想される種々の副作用を知り、出来る限り副作用の発現を少なくするように努めることが大切である。

Phenothiazine 系薬物の構造とその副作用

Phenothiazine 系薬物はいずれも Phenothiazine 核のC-2の位置(R_2)とN-10の位置(R_{10})に種々の側鎖がついている(図1)。一般に R_2 につく側鎖の違いは作用の強さと副作用に差がみられ、 R_{10} につく側鎖の違いは効力の差異や副作用の発現に差がみられると云われているが、あくまで相対的なものである。 R_2 には、表1に示したように、 CF_3 、 Cl 、 OCH_3 、 SCH_3 、 H のようなものがつくが、その作用の発現は CF_3 が強く、 H は弱い。また、 CF_3 は制吐作用が強く、 H は鎮静作用が強い。 R_{10} につく側鎖は、表2に示したように、1) Dimethylaminopropyl系、2) Piperidine系、3) Piperazine系の3つに分けることができる。その主な作用強度は図2、表3に示した。すなわち、1)のTypeは鎮静、催眠、運動抑制の作用が強く、副作用の発現が大である。3)のTypeは精神運動促進、制吐作用、錐体外路症状の発現が大である。2)のTypeは1)と3)の中間に位置する。

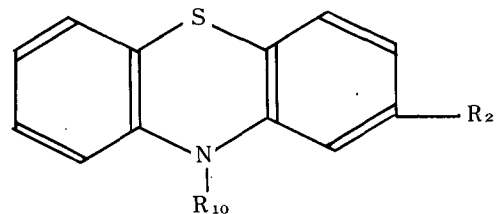


図1 Phenothiazine 系薬物の基本核

表1 Phenothiazine 核 R_2 の側鎖と作用強度

$CF_3 > Cl > OCH_3 > SCH_3 > H$
\leftarrow
制吐作用
\rightarrow
鎮静作用

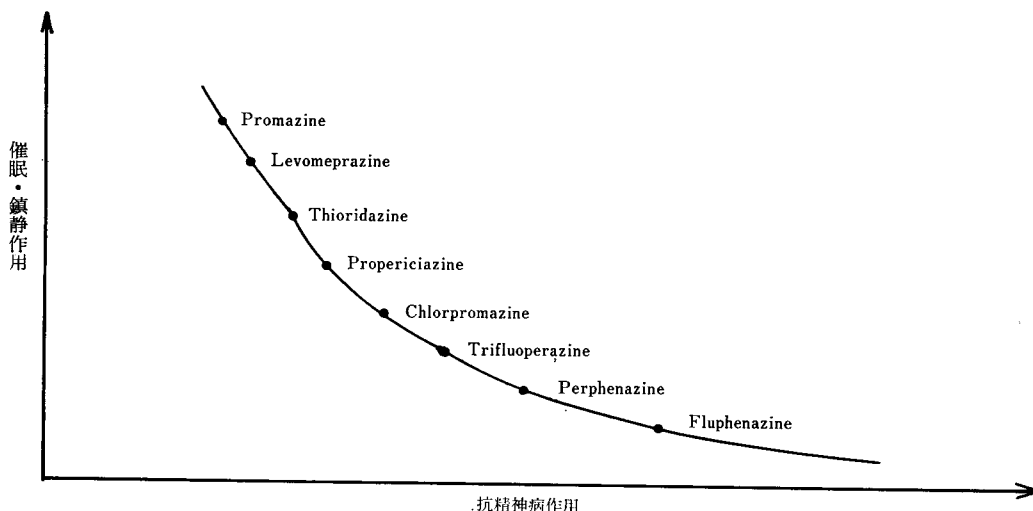
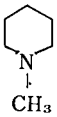



図2 Phenothiazine 系薬物の作用強度 (伊藤¹⁾, 酒井²⁶⁾)

表2 Phenothiazine 核 R₁₀ 側鎖による分類

側鎖	薬物名
Dimethylaminopropyl系 -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	Promazine Levomeprazine Chlorpromazine
Piperidine系 -CH ₂ -CH ₂ - 	Thioridazine Propericiazine
Piperazine系 -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 	Perphenazine Trifluoperazine Fluphenazine

(熊谷²⁾, Goodman³⁾, 稲永⁴⁾, 吉田⁷⁾)

表3 Phenothiazine 核 R₁₀ 側鎖による作用強度

	Dimethylamino-propyl系	Piperidine系	Piperazine系
鎮静作用	++	++	+
催眠作用	++	++	+
精神運動抑制	++	+	+
精神運動促進	±	+	++
肝障害性	++	+	±
造血器への影響	++	+	±
自律神経系への影響	++	+	±
血圧下降	++	+	±
錐体外路症状	±	+	++
制吐作用	±	+	++

±: 作用効果または副作用発現が少ない, +: やや多い, ++: 多い

(伊藤¹⁾, 酒井²⁶⁾)

2・3の薬理学的事項

1) 精神および行動に対する作用

Phenothiazine 系薬物の投与により、ヒトや動物は5~10分して周囲に対して無関心の馴化作用を示し、眠らないままの自発運動の抑制、いわゆる静穏作用を示す。また無条件刺激

による逃避行動には変化はみられないが、条件刺激による回避行動は抑制される⁶⁾。

2) 抗 Amphetamine 作用および抗痙攣作用

Phenothiazine 系薬物には抗 Amphetamine 作用がある。これは抗精神病薬の特異的な性質である。また Phenothiazine 系薬物、特

にCPZには痙攣に対して抑制と助長の二面作用がある⁷⁾。これは脳の各部分における抑制の程度が異なるためと考えられている。またCPZは脊髄の多シナップス反射を抑制すると云われている。Nicotine 痙攣に対しては Phenothiazine 系薬物は強い抑制作用を示すが⁸⁾、電気ショックや Pentetrazol 痙攣に対しては作用は弱い。

3) 自律神経系に対する作用

Phenothiazine 系薬物には Adrenaline 作働性 α 受容体の遮断作用が顕著にみられる。そのほか自律神経節遮断作用, Choline 作働性神経遮断作用もみられる。しかし、事實はかなり複雑であると云われている⁹⁻¹⁰⁾。Adrenaline の血圧上昇作用はCPZの少量で抑制されるが、大量では逆転される。しかし、Noradrenaline の血圧上昇はCPZで抑制されるが、大量では逆転されない。一般に、Phenothiazine 系薬物は自律神経中枢と交感神経中枢に抑制的に働き、血圧下降、中枢性皮膚血管拡張、体温下降作用などを示す。

4) 制吐作用

Phenothiazine 系薬物は延髄第4脳室底の Chemoreceptor trigger zone に直接作用して、制吐作用を示す。すなわち、中枢性嘔吐に対しては拮抗作用を示すが、末梢性嘔吐に対しては拮抗しない^{7), 11)}。

5) 体温下降作用

Phenothiazine 系薬物は、一般に、視床下部の体温調節中枢機構を抑制して著明な体温下降作用を示す。この際、体温調節が不十分となるため体温は環境温度に近づく。したがって高体温または低体温ともなり得る¹²⁻¹³⁾。体温の変化は毒性の発現に影響を与える。著者ら¹⁴⁾の実験では表4に示したように、マウスおよびラットのLD₅₀値は外界の温度に著しく影響された。

6) 内分泌系に対する作用

Phenothiazine 系薬物の視床下部に対する抑制作用により、脳下垂体に対する Releasing factor の量は減少すると云われている^{11), 9)}。ま

表4 LD₅₀値に及ぼす外界温度の影響

室温 (°C)	LD ₅₀ (mg/kg)	
	マウス	ラット
5 - 12	62.4	156.7
14 - 20	202.2	563.0
22 - 26	712.8	1407.0

薬物 (Levomethiomeprazine) はすべて経口投与され、LD₅₀値は薬物投与後7日目に算出された (伊藤^{11), 14)})

た、脳下垂体の Prolactin 抑制因子産生低下により Prolactin 産生が増加すると云われている。著者の実験でもマウスの乳腺は Phenothiazine 系薬物により肥大した¹⁵⁻¹⁶⁾。また、CPZにより Gonadotropine の分泌は抑制され、しかもそれに対する卵巣反応は抑制され、発情期、繁殖性も抑制される¹⁷⁻¹⁸⁾。しかし、著者らの Levomethiomeprazine (LMZ) の実験ではマウスやラットの子宮、卵巣、脳下垂体は組織学的に異常は認められなかった^{14), 19-20)}。

7) 循環器系に対する作用

Phenothiazine 系薬物には抗 Adrenaline 作働性神経、中枢性昇圧反射の抑制、末梢血管拡張などの作用があるため、血圧は下降する。また、心筋に対してはキニジン様作用があると云われ、心収縮力は減退する^{11), 9)}。

8) その他の作用

CPZ は in vitro では脳の組織呼吸の抑制、Cytochrome 酸化酵素阻害、酸化的リン酸化阻害、ATP-ase 活性の阻害などが認められている^{7), 21-22)}が、in vivo では確認されていない。一般に、Phenothiazine 系薬物は物質の透過性を阻止する作用を有している。特に脳組織においては²⁴Na, ⁴²K, Serotonin, Noradrenaline, Acetylcholine, GABA などの取り込みや遊離を抑制する⁷⁾。

Phenothiazine 系薬物の脳における作用機構の1つとして、脳内の Monoamine 代謝が考えられている。つまり、Catecholamine 受容体が遮断され、その生合成と代謝とが促進される。このことは Phenothiazine 系薬物によって Dopamine 代謝が促進され、錐体外路症状

表5 Phenothiazine 系薬物の主な
随伴症状の発現率

中枢神経系	
パーキンソン氏症候	42.8 %
振 戦	24.3
言 語 障 害	37.1
頭 重	18.6
催 眠	71.4
循環器系	
血 圧 下 降	58.6
頻 脈	81.4
消化器系	
口 渴	62.9
食 欲 増 進	64.3
便 秘	45.7
そ の 他	
全 身 倦 怠	60.0
発 汗	48.6
鼻 閉	41.4

(熊谷²²⁾)

が発現してくることを説明している²³⁻²⁵⁾。

口 渴

Phenothiazine 系薬物の薬理作用から考えて、口渇、口腔粘膜乾燥および唾液分泌抑制などの症状が発現してくるのは当然のことである。表5に示したように、Phenothiazine系薬物を投与されている患者の口渇を訴える割合は62.9%と高い^{22, 26)}。この症状は薬物の自律神経症状の一端として現われ、鎮静作用、催眠作用の強いDimethylaminopropyl系の薬物(表3)ほど顕著である。また口渇と同時に唾液分泌が著明に抑制され、口腔粘膜は乾燥状態となる。これらはその薬物もっている抗Adrenaline作働性神経、抗Choline作働性神経によると考えられている²⁶⁻³¹⁾。著者ら³²⁻³³⁾のマウスやラットの実験でも薬物の用量に依存して口腔粘膜は乾燥状態を示した。

従来、Phenothiazine系薬物投与中の患者の訴える口渇についてはあまり注意が払われていなかった。このような患者においては唾液分

泌が抑制され、さらに精神状態の異常性も加わって口腔衛生は極度に悪化し、しばしば舌苔を生じ³⁴⁻³⁵⁾、ときにはXerostomia, monilia症³⁶⁾、う歯の増加や義歯の不調合などが起こると云われている²⁷⁻²⁹⁾。

口腔領域における錐体外路反応

Phenothiazine系薬物の投与によって、舌、唇、下顎などの領域にしばしば奇異な運動が出現することがある²⁶⁾。特に長期間投与の例や大量投与の例にみられると云われている。中には薬物投与中止後でも、これら症状が数週ないし数年にわたって持続することもあると云われている。Phenothiazine系薬物によって惹起される口腔領域の主な錐体外路症状には次のようなものがある。

1) Oral dystonia : mg力価の高い薬物が口腔のDystoniaを惹起することは以前から知られていた。症状としては発作性に持続的な強直性筋収縮を引き起こし、口唇や下顎の異常運動、咬瘻、強迫開口、舌突出発作などがみられる³⁰⁾。このようなことは著者ら³²⁾の急性実験で認められたラットの口唇の異常運動に似ている。

2) Oral dyskinesia : Tardive dyskinesia³⁰⁾の臨床上の特徴はBucco-linguo-masticatory-dyskinesiaがみられることである。Sigwaldら³⁷⁾、酒井ら³⁸⁾、風祭ら³⁹⁻⁴⁰⁾は舌や唇の運動はまことにグロテスクであるが患者はあまり気にしていないと。しかし、ときには舌の肥大や口腔の潰瘍形成の原因となることがあると云われている。

一般に、Tardive dyskinesiaはPhenothiazine系薬物の長期治療中の患者に観察されているが³⁰⁾、動物で再現されたという報告はみあたらない。著者らのマウスやラットの実験でも観察されなかった³²⁻³³⁾。これは薬物の投与期間が短い(6カ月間の投与実験)ため発現しなかったのではないかと考えている。

3) Rabbit syndrome : これはVilleneuve⁴¹⁾によって初めて記載された口唇の不随意

運動で、ウサギがものを噛む時の口の運動に似ていることから名付けられた。この症状は Phenothiazine 系薬物を長期間服用している患者に発現することがあると云われている。また、口唇の Parkinson 様の振戦とも云われている。Tardive dyskinesia の場合と同様に動物実験での報告はみあたらず、著者らの実験でも観察されなかった^{14), 19), 32-33)}。

4) Parkinsonism: 口腔領域における Parkinsonism の症状として、舌突出困難症がしばしばみられると云われている⁴²⁻⁴³⁾。一般に、Parkinsonism は臨床面では顔面あるいは上肢から始まることが多いが、著者ら³²⁾の実験では Catatonic 症状や痙攣様運動亢進症状がみられ、明らかな Parkinsonism 症状は動物では再現出来なかった。

以上のような種々な症状は抗精神病作用の強い薬物ほど惹起されやすい^{26), 44-45)}。Phenothiazine 系薬物の種類によって錐体外路症状の出現頻度に差がみられるとも云われている⁴⁶⁻⁴⁷⁾。そしてまた、そのような患者の脳のある部分に器質障害が起こるために発症するのではないかと考えられているが、まだ明確な病変部位は確認されていない⁴⁸⁾。著者ら^{20), 32)}の LMZ の実験でも Oral dystonia を呈したマウスやラットの脳には器質障害は確認されなかった。

顎下腺への影響

Phenothiazine 系薬物の顎下腺に対する影響についての報告は少ない。一般に、唾液腺分泌が抑制されると報告されているに過ぎない^{1), 2), 26)}。著者ら³²⁻³³⁾は LMZ や Propericiazine (PPZ) の実験から顎下腺への影響に性差があることを認めた。すなわち、顎下腺重量は薬物の用量に依存し雄では減少、雌では増大した。なお体重比では図 3 に示したように、雌では PPZ の用量に依存して増加したが、雄では用量依存は認められなかった。

Lacassagne が報告しているように(酒井, 木下²⁶⁾より引用)、顎下腺には性的二面性があり、雄では甲状腺ホルモンと男性ホルモンに

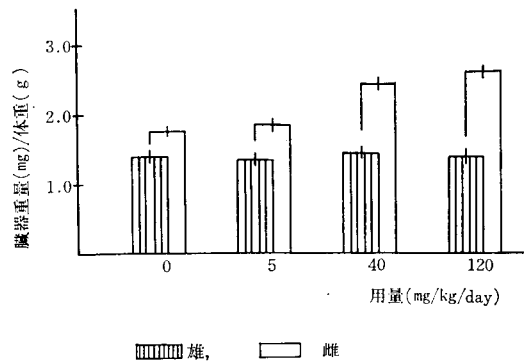


図 3 Propericiazine 6 カ月投与ラットにおける顎下腺重量比

よって、雌では甲状腺ホルモンと副腎皮質ホルモンによって調節されている。著者ら^{20), 32-33)}の実験からも Phenothiazine 系薬物の顎下腺への性差は内分泌系の影響によるものと考えられる。なお、Phenothiazine 系薬物、特に LMZ や PPZ の顎下腺への影響において、重量比では性差が認められたが、組織学的には性差は認められず、漿液腺細胞や分泌管上皮細胞の変性・崩壊像が認められた。

口腔粘膜への影響

Phenothiazine 系薬物による口腔粘膜の障害については粘膜の乾燥の報告がみられるが、それ以外の障害についての報告は見受けられない。また、著者ら³²⁻³³⁾の動物実験でも口腔粘膜の乾燥以外の障害を惹起した例は観察されなかった。皮膚ではアレルギー性変化がみられ、これは mg 力価の低い薬物ほど発現しやすい。また皮膚の色素沈着は眼症状と合併して発現することが多い⁴⁹⁾。これは Phenothiazine 系薬物により Melanin の過剰産生の結果で光の曝露によって促進されると云われている^{1), 26), 50-57)}。以上のような皮膚変化は口腔粘膜では認められていない。

口蓋発育への影響

Phenothiazine 系薬物の胎児毒性試験で胎児死亡や流産・早産は認められるが、催奇形作用は認められないと云われている⁵⁸⁾。しかし、

マウスやラットでは口蓋裂が認められたという報告もあるが⁵⁹⁾, それは母獣の飼料や水分摂取の減少が原因とも云われている⁵⁹⁾。CPZは胎盤を通過する^{60), 61)}が, 優性致死作用は認められていない。著者ら⁶²⁾のCPZの実験ではラット胎児の死亡や流産はみられたが, 口腔領域における催奇形作用は認められなかった。なお, 著者ら^{11), 62)}はCPZの繁殖性, 周産期並びに授乳期試験において, ラットの次世代および次々世代への影響について検討しているが, 口腔領域における催奇形性並びに発育障害は認められなかった。

口腔領域への有害作用

Phenothiazine 系薬物により発現する口腔領域の有害症状には次のようなものがある。

1) 自律神経系の症状: 口渇, 口腔粘膜の乾燥, 唾液分泌の抑制がみられる。この症状は Phenothiazine 系薬物の作用からして当然発現する症状である。

2) 錐体外路症状: 頬, 下顎, 口唇および舌の異常運動, 強迫開口, 咬痙, 嚥下困難などがみられる。これらの症状は常に発現するものではなく, 薬物の大量投与または長期間投与例にしばしば発症する。

3) 歯周病: Phenothiazine 系薬物による歯周病発症の原因は(イ)局所的原因として, 直接的因子に上記1)の自律神経系の症状に加えて, 歯垢および食物残渣の蓄積, 腐敗, 細菌の感染や負担の過重などがあり, 間接的因子に歯石や2)の錐体外路症状などによる異常咬合および咬合外傷などが考えられる。また, (ロ)全身的原因としてホルモンの失調が考えられる。著者ら^{12), 13), 62-65)}の動物実験も脳下垂体-性腺および副腎機能への影響がみられ, 特に顎下腺への影響が大であった。また, Phenothiazine系薬物により血糖上昇作用がみられ糖尿病状態を示した^{19), 66-68)}。

む す び

Phenothiazine 系薬物は, 現在, 精神科治

療には欠くことの出来ない薬物になっている。この薬物は一般に長期間(特に年単位)投与されることが多いため, 短期間の毒性試験からは予知されない変化が発現してくる。一般に, この薬物は, (1)中枢神経抑制作用, 特に意識障害を伴わない外因性精神障害の症状, (2)神経障害として錐体外路症状, (3)自律神経系, 内分泌系, 代謝系のほか肝, 心, 腎, 眼, 皮膚などに直接影響を及ぼし種々の症状を引き起こす。口腔領域には以上のような症状の一部として発現してくる。精神科領域において精神症状の改善にのみ重点を置いているため, 口腔領域に発現した副作用についてはほとんど問題にしていない。臨床面において Phenothiazine 系薬物を長期間投与する場合, 患者の精神面のみならず, 身体面, 特に口腔領域の変化, 衛生状態に注意し, 副作用の発現の予防と処置に心がけるべきである。

文 献

- 1) 伊藤忠信: Phenothiazine 系薬物の毒性, 副作用発現の予知と予防のために, 岩手医誌, 28: 259-270, 1976.
- 2) 熊谷 洋(監修): 臨床薬理学大系, 3巻, 向精神薬, 中山書店, 東京, 137-147, 1969.
- 3) Goodman, L. S. and Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics, 5th ed. Macmillan publishing Co. Inc., U. S. A., 157-172, 1975.
- 4) 稲永和豊, 瀧澤教二: 向精神薬の理論と実際, 医歯薬出版, 東京, 228-233, 1973.
- 5) 日比五郎: 全身的に投与された薬物の口腔領域における副作用, 歯界展望, 40: 16-22, 1972.
- 6) Abel, E. L.: Drugs and behavior: A primer in neuropsychopharmacology, John Wiley & Sons, New York, 181-189, 1974.
- 7) 吉田 博, 栗山欣彌: 脳の薬理学, 医歯薬出版, 東京, 366-383, 1975.
- 8) 大鳥喜平: Nicotine に関する研究, 日薬理誌 60: 573-587, 1964.
- 9) 今井昭一: 薬理学, 日本医事新報社, 東京, 98-109, 1977.
- 10) 加藤 信(訳): プラーク向精神薬, 星和書店, 東京, 119-143, 1979 [Psychotropic drugs (H. M. Van Praag), Van Goraum, The Netherlands 1978].
- 11) Glaviano, V. V. and Wang, S. C.: Dual mechanism of anti-emetic of chlorpromazine

- in dogs. *J. Pharmacol. exp. Therap.* 114 : 358-366, 1955.
- 12) 南 公俊, 吉本恵則 : Chlorpromazine sulfoxide の薬理作用について, 奈良医誌, 8 : 50-60, 1957.
 - 13) Julou, L., Ducrot, R., Ganter, P., Maral, R., Populaire, P., Durel, J., Huitric, E., Myon, J., Pascal, S. and Pasquet, P. : Chronic toxicity, side-effects and metabolism of neuroleptics of the phenothiazine group. Toxicity and Side-Effect of psychotropic Drugs, ICS No.145, Vol. IX, Excerpt. Med. Found. 36-51, 1968.
 - 14) 伊藤忠信, 坂 正毅, 三田ひろみ, 高橋三郎, 佐藤 慧 : 2-methylthio-10-(2-methyl-3-dimethylamino-propyl)-phenothiazine, Levomethiomeprazine の毒性, 第1部, 岩手医誌, 26 : 110-120, 1974.
 - 15) 伊藤忠信, 成田 耕 : Phenothiazine 系薬物のマウス乳腺に及ぼす影響, 日薬理誌, 73 : 75p, 1977.
 - 16) Itoh, T. : Dose-related response of mouse mamma to some phenothiazine drugs, *J. toxic. Sci.*, 3 : 147-152, 1978.
 - 17) 伊藤忠信, 中屋重綱, 安藤房江, 関 美保子 : Chlorpromazine の次世代に及ぼす影響, 日薬理誌, 73 : 75, 1977.
 - 18) Itoh, T., Murai, S. and Nakaya, S. : Effect of chlorpromazine administered to first generation rats on reproductions of the next generation, *Japan. J. Pharmacol.*, 28 : Suppl. 1. 164p, 1978.
 - 19) 伊藤忠信, 小関良宏, 坂 正毅, 三田ひろみ, 高橋三郎 : 2-methylthio-10-(2-methyl-3-dimethylamino-propyl)-phenothiazine, Levomethiomeprazine の毒性, 第2部, 岩手医誌, 26 : 198-214, 1974.
 - 20) 伊藤忠信, 坂 正毅, 三田ひろみ, 高橋三郎, 小関良宏, 中屋重綱, 宮川慶吾 : 2-methylthio-10-(2-methyl-3-dimethylamino-propyl)-phenothiazine, Levomethiomeprazine の毒性, 第3部, 岩手医誌, 26 : 342-353, 1974.
 - 21) 伊藤隆太, 北川晴雄, 野口照久(編) : 動的薬理学, 南江堂, 東京, 190-220, 1974.
 - 22) 山本 巖, 辻本 明 : Chlorpromazine のCytochrome Oxidase 阻害について, 生体の科学, 12 : 29-34, 1961.
 - 23) Brodie, B. A., Shore, P. A. and Pletscher, A. : Serotonin-releasing activity limited to rauwolfia alkaloides with tranquilizing action, *Science*, 123 : 992-993, 1957
 - 24) Gey, K. F. and Pletscher, A. : Influence of Chlorpromazine and Chlorprothixane on the cerebral metabolism of 5-hydroxytryptamine, norepinephrine and dopamine, *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 133 : 18-24, 1961.
 - 25) Andén, N-E., Corrodi, H. and Fuxe, K. : Effect of neuroleptic drugs on central catecholamine turnover assessed using tyrosine and dopamine-hydroxylase inhibitors, *J. Pharm. Pharmacol.*, 24 : 177-182, 1972.
 - 26) 酒井正雄, 木下 潤 : 向精神薬の副作用 I, 塩野義製薬, 1-52, 1978.
 - 27) Scopp, I. W., Heyman, R. A., Goldberg, M. A. and Croy, D. J. : Dryness of the mouth with use of tranquilizers : Chlorpromazine. *J. Amer. dent. Ass.*, 71 : 66-69, 1965
 - 28) Martin, E. W. : Hazards of medication, 2nd ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 386-387, 1978.
 - 29) Scopp, I. W. and Heyman, R. A. : Significance of dryness of the mouth caused by chlorpromazine, *J. Oral. Ther. Pharmacol.*, 2 : 399-402, 1966.
 - 30) Jarvik, M. E. : Psychopharmacology in the Practice of medicine, Appleton Century Crofts, New York, 133-137, 1977.
 - 31) Grollman, A. and Grollman, E. F. : Pharmacology and Therapeutics, 7th ed. Lea & Febiger, 230-231, 1970.
 - 32) 伊藤忠信, 村井繁夫, 吉田 照, 中本義勝 : マウス及びラットの口腔領域に及ぼす 2-methylthio-10-(2-methyl-3-dimethylamino-propyl)-phenothiazine の毒性, 特に顎下腺への影響, 歯基礎誌, 20 : 708-718, 1978.
 - 33) 伊藤忠信, 村井繁夫, 吉田 照, 中本義勝 : ラットの口腔領域に及ぼす 2-Cyano-10-[3'-(4''-hydroxypiperidino)-propyl]-phenothiazine の慢性毒性, 特に顎下腺への影響, 歯基礎誌, 20 : 782-787, 1978.
 - 34) Bleicher, S. H., Ishler, A. I., Paul, M. B., Kew, J. K. and Rickard, H. C. : The relationship of certain oral signs in neuropsychiatric patients to dosage of ataractic drugs. *Amer. J. Psychiat.*, 118 : 1132-1133, 1962.
 - 35) Paganini, A. E. and Zlotlow, M. : Hairy tongue in patients receiving phenothiazines, preliminary report, *Amer. J. Psychiat.*, 116 : 362-363, 1959.
 - 36) Kane, F. J. and Anderson, W. B. : A fourth occurrence of oral moniliasis during trauquilizer therapy, *Amer. J. Psychiat.*, 120 : 1199-1200, 1964.
 - 37) Sigwald, J. et al : Quatre cas de dyskinesie facio-bucco-linguo-masticatrice á evolution prolongée secondaire á un traitement par les neuroleptiques, *Rev. Neurol.* 100 : 838, 1954. (酒井, 木下²⁶⁾文献より引用)
 - 38) 酒井晴忠, 木下 潤, 猪瀬 正 : 遅発性ジスキネジア (Tardive dyskinesia), 精神薬療基金

- 研究年報, 4 : 221-228, 1972.
- 39) 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), 精神薬療基金研究年報, 5 : 201-204, 1973
- 40) 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 (II), 精神薬療基金研究年報, 6 : 222-226, 1975.
- 41) Villeneuve, A. : The rabbit syndrome. A peculiar extrapyramidal reaction, *Can. Psychiat. Ass. J.* 17 : suppl II, ss-69, 1972.
- 42) Hallister, L. E. : Complication from psychotherapeutic drug-1964, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 5 : 322, 1964.
- 43) Hollister, L. E. : Adverse reaction to phenothiazines, *J. A. M. A.*, 189 : 311-313, 1964.
- 44) Goldmann, D. : The results of treatment of psychotic states with newer phenothiazine compounds effective in small dose, *Amer. J. Med. Sci.*, 235 : 67-77, 1958.
- 45) Freyham, F. T. : Therapeutic implication of differential effects of a new phenothiazine compound, *Amer. J. Psychiat.*, 115 : 577-585, 1959.
- 46) Andén, N. E., et al : Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics, *Europ. J. Pharmacol.*, 11 : 303, 1970. (酒井・木下²⁶⁾の文献より引用).
- 47) Horn, A. S. and Snyder, S.H. : Chlorpromazine and dopamine: Conformational similarities that correlate with the antischizophrenic activity of phenothiazine drugs, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* 68 : 2325-2328, 1971.
- 48) Christensen, E. et al : Neuropathological investigation of 28 brain from patient with dyskinesia, *Acta Psychiat Scand.*, 46 : 14, 1970. (酒井・木下²⁶⁾の文献より引用).
- 49) Mathalone, M. B. R. : Eye and skin changes in psychiatric patients treated with chlorpromazine, *Brit. J. Ophthalmol.*, 51 : 86-93, 1967.
- 50) Gibbard, B. A. and Lehmann, H. E. : Therapy of phenothiazine-produced skin pigmentation, A Preliminary report, *Amer. J. Psychiat.*, 123 : 351-352, 1966.
- 51) Siddal, J. R. : The ocular toxic findings with prolonged and high dosage chlorpromazine intake, *Arch. Ophthalmol.*, 74 : 460-464, 1965.
- 52) Smith, A. A., Gavitt, J. A. and Karmin, M. : Lenticular opacities induced in mice by chlorpromazine, *Arch. Ophthalmol.*, 75 : 99-101, 1966
- 53) 瀬戸川朝一, 玉井嗣彦, 松浦啓之, 小倉 力 : 向精神薬服用患者にみられた水晶体変化について, 臨眼, 29 : 1009-1013, 1975.
- 54) Barsa, J. A., Newton, J. C. and Saunders, J. C. : Lens and corneal changes during phenothiazine Therapy, A preliminary report, *Amer. J. Psychiat.*, 122 : 331-332, 1965.
- 55) Gombos, G. M. and Yarden, P.E. : Ocular and cutaneous side effects after prolonged chlorpromazine treatment, *Amer. J. Psychiat.*, 123 : 872-874, 1976.
- 56) Grant, W. M. : Toxicology of the eye, 2nd ed., Charles C Thomas, Illinois, 812-813, 1974.
- 57) 中村圭二(訳) : 向精神薬の薬理, 朝倉書店, 東京, 40-50, 1971. [Progress in Toxicology (Zbindin, G. and Randal, L. D.), Springfield-Verlay, 1967]
- 58) 高木博司(監修) : 胎児毒性と遺伝毒性, 南江堂, 東京, 195-196, 1975.
- 59) Szabo, K. T. and Brent, R. L. : Species differences in experimental teratogenesis by tranquilizing agents, *Lancet*, 1 : 565, 1974.
- 60) Moya, F. and Thorndike, V. : Passage of drugs across the placenta, *Amer. J. Obst. Gynec.*, 84 : 1778-1798, 1962.
- 61) Cohn, M. M., Hirschhorn, K. and Frosch, W. A. : Cytogenetic effects of tranquilizing drugs in vivo and in vitro, *J. A. M. A.*, 207 : 2425-2426, 1969.
- 62) Itoh, T., Ando, F., Seki, M. and Nakaya, S. : Effect of chlorpromazine on the reproduction in rats, *Japan. J. Pharmacol.*, 26 : suppl. 90, 1976.
- 63) 原 俊夫 : 向精神薬の月経, 乳汁分泌, 血糖に及ぼす影響, 日本医事新報, 2415 : 167, 1970.
- 64) 平田一成, 山県ちさと, 石井正明, 内山正徳 : Phenothiazine 系薬物の副作用, 精神医学, 8 : 671-674, 1966.
- 65) Hooper, J. H. Jr, Welch, V.C. and Shackelford, R. T. : Abnormal lactation associated with tranquilizing drug therapy, *J. A. M. A.* 178 : 506-507, 1961.
- 66) Thonnard-Heumann, E. : Phenothiazines and diabetes in hospitalized women, *Amer. J. Psychiat.*, 124 : 978-982, 1968.
- 67) Waitzkin, L. : A survey for unknown diabetics in mental hospital, I. men under age fifty, *Diabetes*, 15 : 97-104, 1966.
- 68) Waitzkin, L. : A survey for unknown diabetics in mental hospital, II. men from age fifty, *Diabetes*, 15 : 164-178, 1966.