

抗精神病薬の歴史は、統合失調症を治療するための最初の薬剤であるクロルプロマジン（CP）以前の時期（第Ⅰ期）、第一世代抗精神病薬 CP 発見以降の時期（第Ⅱ期）、第二世代抗精神病薬リスペリドン（RIS）開発以降の時期（第Ⅲ期）、および第三世代抗精神病薬アリピプラゾール（ARP）開発以後の時期（第Ⅳ期）に分けられる。

そもそも抗精神病薬というのは、2002年までわが国においては精神分裂病といわれていた統合失調症に対する特異的な薬剤を総称したもので神経遮断薬 neuroleptics と定義され、薬理的には中枢ドーパミン（DA）受容体への親和性を有する薬剤とされているが、最近では DA 以外の各種神経伝達物質へ作用する薬剤もあることから、抗精神病薬の一部のものは統合失調症だけでなく、双極性障害（躁うつ病）にも保険適応がとれるようになった。また、難治性うつ病に対しては、抗うつ薬の増強療法として抗精神病薬が用いられることもあり、その作用機序から精神疾患の分類にまでも影響を与えてきている。つまり、統合失調症と気分障害とが病態の区別がつかないとする説も出てきている。

A. 第Ⅰ期：クロルプロマジン（CP）以前（有史以前から18世紀まで）

精神疾患は古代よりあったと考えられるが、ヒポクラテスの時代から精神疾患の治療に用いられていたのは毒物を含んだ血液を体外に排出させる瀉血、あるいは毒物を排泄させる、すなわち浣腸、瀉下などであり、薬草による治療などは、近年になってからである。さらに病気の原因は、超自然の力に帰せられ、治療が宗教と結びついていた時代もあったが、精神疾患の治療

として身体疾患と同様に加持祈祷の他に先に述べた瀉血、瀉下、東洋では鍼、灸、水治などの理学療法がなされていた時代もあった。

最古の向精神薬はアルコールと考えられる。したがって、1960年代頃までは、わが国においても食欲増進のため薬用アルコール（ワイン）の使用が精神科病棟でもあった。エジプトでは阿片が用いられたという記載もある。アトロピンやヒオスシアニンが含まれた植物も中世ヨーロッパでは用いられた。インドでは、精神病、不眠、高血圧、蛇咬傷に対して印度蛇木が用いられた地域があったが、その有効成分がレセルピンであることがわかって、CPとともに統合失調症治療薬の原型となったが、統合失調症の治療薬がなかった時代は、マラリア発熱療法（1917）、電気けいれん療法（1938）、インスリン療法（1933）、さらにはロボトミー（1935）などが治療に用いられた。薬物を用いたけいれん療法の試みは、てんかん性発作を起こす病的過程と、統合失調症を起こす病的過程の間に生物学的な拮抗作用があるというMedunaの仮説から始まっている。

1921年に整形外科医 Banting と医学生 Best がトロント大学でインスリンを抽出することに成功したが、その後、間もなくインスリンは精神病の鎮静薬として用いられるようになった。インスリンによる低血糖は意識障害を起こし、運動、興奮、不眠を改善させ体重増加を起こさせるとされ、統合失調症に対しては、昏睡やけいれんを伴う低血糖を反復させることで行動改善をもたらすとされ、1940年代には世界中に普及したが、遷延性昏睡などによる危険が多く、薬物療法の導入とともに急速に用いられなくなった。

次いで薬物の静注による苦痛を避けるために、電流によるけいれんを起こすことが考えられ1938年イタリアの Cerletti と Bini は、電気けいれん療法を確立した。そして、1940年代から1950年代にかけて世界中に普及した。わが国の電気けいれん療法も Cerletti らの発表の翌年、1939年に九州大学の安河内五郎、向笠広次によって始められた。しかし、無麻酔下で強直間代けいれんを起こすために骨折を起こしたり、患者に対して誤った使い方をしたことなどが批判され、薬物療法の発展とともにその適用は急速に控えられた。その後、麻酔下での修正型電気けいれん療法（modified electroconvulsive therapy: m-ECT）が海外で行われるようになった。そして、1958年には島

菌安雄らによってわが国においても m-ECT による治療報告がなされたが、麻酔科医との協力が必要なこともあってあまり普及しなかった。しかし、1970年代になってパルス波治療器が導入されて従来のサイン波による電気けいれん療法よりも少ないエネルギーで効率的、安全にけいれんを起こすことが明らかになって、総合病院を中心に治療抵抗性統合失調症や難治性うつ病に対して、m-ECT を用いる機会が増加してきた。そして、m-ECT は再評価され、現在に至っている。

なおマラリア発熱療法を開発したウイーン大学の Yauregg とロボットミー（正確には白質切截術）を開発したリスボン大学の Moniz はともにノーベル生理学・医学賞を受賞したが、マラリア発熱療法は薬物療法にとってかわり、ロボットミーは手術による侵襲が非可逆的な変化を起こし、前頭葉に対する損傷によって自発性低下、人格の平板化、さらに高等感情鈍麻などの重大な人格変化を起こすことから、まったく臨床で用いられず価値がないものになっており、日本精神神経学会は統合失調症に対するロボットミーを含めた精神外科は患者に対して害だけを与え効果がないものとして現在否定している。

ところで精神疾患の薬物療法の第一歩は、催眠・鎮痛薬の登場である。臭化物（1869）がてんかんや不眠症に用いられ、さらに抱水クロラール（1922）などのバルビツール酸誘導体が合成された。そして、精神疾患に対する催眠・鎮痛薬の積極的な使用は、持続催眠療法に発展し、統合失調症、躁うつ病などにも試みられ、スルフォナールによるうつ病に対する術式は抗うつ薬が使用される前までは、うつ病の第1選択療法となった時期もあった。

第二次大戦後、メルボルン大学の Cade（1949年）はリチウムの抗躁効果を発表し、精神疾患に対する近代的な薬物療法の歴史が始まったとされるが、わが国でリチウムの保険適応がとれ、実際の臨床に用いられるようになったのは、この薬剤の血中濃度が測れるようになった1980年になってからのことである。

B. 第II期：クロルプロマジン（CP）の発見

CPの基本骨格であるフェノチアジンはすでに19世紀末に合成され、メチレンブルーなどの色素の合成原料や、駆虫薬として用いられていたが、1946年フランスで抗ヒスタミン薬として、CPの合成が始められた。というのもCPの作用が見出される直前までは、ジフェンヒドラミンなどの抗ヒスタミン薬が注目され、1945年に上市されたプロメタジンはCPの基礎となった薬剤である。CPはローヌプーラン研究所（フランス）で合成に成功し、1952年2月に外科医Laboritによって麻酔の併用薬として術前患者に投与されたが、その精神症状への観察から精神科治療における有用性の可能性が示唆された。3月には共同研究者のHamonがCPを躁病性興奮患者の1例に投与した。さらにDelayらによって精神病患者（多くは統合失調症）にCPが投与され、1952年の5月～10月までのわずか6カ月間に6回、その臨床効果が学会で報告され、この1年間でCPはフランス全土に広まり、翌年の春までにはヨーロッパ中で用いられるようになった。そして、オーストリア、スイスとカナダでその追試が行われ、その年のうちにCPの評価が確定したとされている。CPの精神科臨床への導入は現在のわが国における臨床試験の状況からは考えられないほどの速さで進んだといえる。

一方、印度蛇木（ロウオルフィア・セルペンチナ：レセルピン）という植物は、昔から高血圧や精神病に用いられ、インドの医師によって、精神鎮静作用が研究されていたが、1952年レセルピンというアルカロイドとして抽出された。その後、チバ社（スイス）で化学構造が決定され、降圧剤として開発されていたが、インドでの研究から米国のKlineは1954年に精神病患者に対する効果を再評価し、CPと同じような鎮静薬であり、統合失調症にも効果を示すことを明らかにした。レセルピンは後にドーパミン（DA）やノルアドレナリン（NA）などのモノアミンをシナプス小胞内で枯渇させる作用があることがわかった。

そして、CPとレセルピンの導入によって、電気けいれん療法やインスリン療法などの身体療法は急激に減少していった。また、CPとレセルピンの薬理作用は、両剤の化学構造式がまったく異なっているにもかかわらず、統

合失調症に効果を有し、アカシジアやパーキンソン症状などの錐体外路症状 (EPS) を発症させるという共通点が明らかになり、1955年 Delay はこれらを neuroleptics と命名し、統合失調症治療薬 (神経遮断薬) として他の鎮静薬と区別するようになった。

その後は、CPの基本骨格であるフェノチアジン誘導体を中心に開発が続けられ、EPSが発症するものほど、治療効果はむしろ高い薬剤との考えで開発がなされた経緯もある。すなわち、これらの化合物の力価は、EPSの出現頻度に比例して上昇すること、統合失調症の慢性状態に対する賦活効果もEPS発症に対応するとされたが、一方でEPSと治療効果とは関係がないとしてレボメプロマジンやチオリダジンなどが開発された。1950年代に始まったEPS発症と治療効果との相互上昇仮説は、CPの50~400倍の薬理活性を有するブチロフェノン誘導体ハロペリドールをJanssenが開発したことで一定の効果を上げたようにみえたが、統合失調症の治療効果としては、目立った成果は上がらず、一時期には、薬物療法がその薬理作用について皮質と間脳のシナプス結合を遮断すると説明されたことから薬物療法を化学的 (薬理的) ロボトミーと批判された時代もあった。しかし、薬物療法は次第にその効果や価値が認められるようになってきた。

C. 第III期: CP 発見以降

CPやハロペリドールが上市された時代は、精神薬理学、神経生理学、神経科学の発展の時期でもあった。パーキンソン病に用いられるL-ドーパの過剰投与による精神病状態やDAアゴニスト (同族体) であるアンフェタミン依存から発症する覚醒剤精神病などの臨床的観察や抗精神病薬の薬理作用の研究から統合失調症では大脳辺縁系のDA受容体の過感受性が起こっているのではないかと、あるいは抗精神病薬の力価と抗精神病薬の抗DA作用とが相関していることなどが明らかになって統合失調症のDA過剰仮説が提唱された。

その結果、抗精神病薬の開発は、よりDA受容体の選択性を高めた開発がされたが、EPSや抗コリン作用による副作用が次第に問題になって、抗