

綜 説

統合失調症と終末糖化産物

宮下 光弘¹⁾²⁾³⁾ 鳥海 和也¹⁾ 堀内 泰江¹⁾
吉川 茜¹⁾³⁾ 鈴木 一浩¹⁾³⁾⁴⁾ 糸川 昌成¹⁾²⁾ 新井 誠^{1)*}

- 1) 東京都医学総合研究所統合失調症プロジェクト
- 2) 東京都立松沢病院精神科
- 3) 医療法人社団東京愛成会たかつきクリニック
- 4) 信州大学医学部精神医学教室

Schizophrenia and Advanced Glycation End-products (AGEs)

Mitsuhiro MIYASHITA¹⁾²⁾³⁾, Kazuya TORIUMI¹⁾, Yasue HORIUCHI¹⁾
Akane YOSHIKAWA¹⁾³⁾, Kazuhiro SUZUKI¹⁾³⁾⁴⁾, Masanari ITOKAWA¹⁾²⁾ and Makoto ARAI¹⁾

- 1) *Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Project for Schizophrenia Research*
- 2) *Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital*
- 3) *Takatsuki Clinic*
- 4) *Department of Psychiatry, Shinshu University School of Medicine*

Key words: Schizophrenia, Advanced glycation end-products (AGEs), vitamin B6, carbonyl stress
統合失調症, 終末糖化産物, ビタミンB6, カルボニルストレス

I はじめに

統合失調症は幻覚や妄想などの陽性症状、感情鈍麻や意欲減退などの陰性症状を主な症状とし、長期に経過する精神疾患である。生涯罹患リスクは約1%と身近な疾患であり、思春期から青年期にかけてほとんどが発症する¹⁾。また、標準化死亡率は一般人の約3倍に及び²⁾、期待される平均余命は健康人より20年も短い³⁾。しかしながら、本疾患の原因や病態は解明されておらず、質の高いバイオマーカーも見出されていない。従って、診断における異種性の問題が常に議論され、病態に根差した生物学的治療法もない。我々は、統合失調症の原因や病態を解明するために多発家系に着目して遺伝子解析を行い、末梢血で終末糖化産物 (Advanced glycation end-products; AGEs) が上昇することを突き止めた。また、ビタミンB6による抗AGEs療法の治験を行うなど精力的に臨床展開を進めてきた。本稿では、統合失調症とAGEsの関連につ

いてこれまでの知見を総括し、ビタミンB6の治療可能性についても記述する。なお、全ての研究は、「臨床研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則って実施されている。

II 研究戦略

統合失調症は遺伝的近親度が高まるにつれて罹患率が上昇し、一卵性双生児の発症一致率は約50%に達する。遺伝率は、報告によって多少のばらつきはあるが0.6から0.8と高い値が推定されており、発症に遺伝要因の関与が強く示唆される⁴⁾⁵⁾。しかしながら、統合失調症の症状や経過は個々の患者によって大きく異なり、統合失調症に特異的な遺伝子変異を同定することは困難を極めている。例えば、大規模なゲノムワイド関連解析 (Genome wide association study, GWAS) でさえ見出される候補遺伝子のオッズ比は、いずれも1.5未満と低く、期待されたほどの成果は得られていない⁶⁾⁷⁾。その理由として、一つ一つの効果は弱いものの頻度の高い変異が疾患と関連するという common disease common variants 仮説 (CDCV 仮説) に則っていることが指摘されている。そこで我々は、稀では

* 別刷請求先: 新井 誠 〒156-8506
東京都世田谷区上北沢2-1-6
東京都医学総合研究所統合失調症プロジェクト
E-mail: arai-mk@igakuken.or.jp

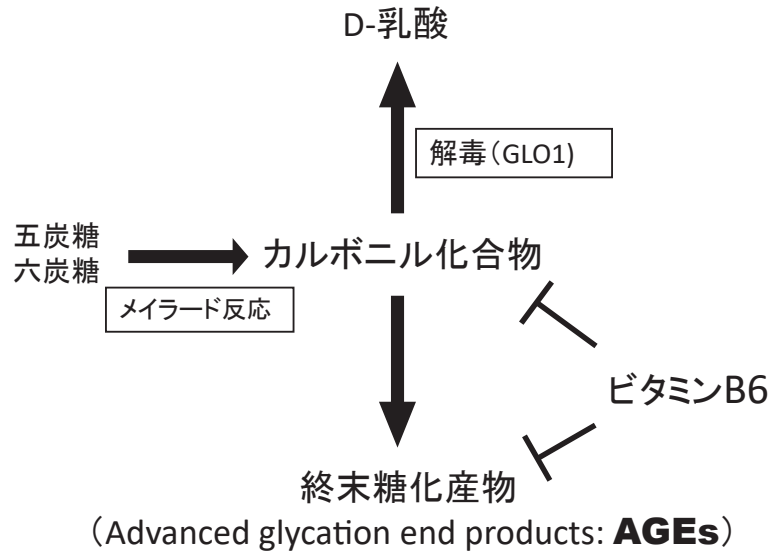


図1 終末糖化産物の産生と抑制

あるが効果の大きい遺伝子変異が発症に深く関与するという common disease rare variant 仮説 (CDRV 仮説) に則った戦略をたてた。生物学的に比較的均一な一群である多発家系の患者に着目することで異種性の問題を克服し、共有される効果の高い稀な変異を手掛かりにして疾患に関連するバイオマーカーを見出し、そこから一般の統合失調症に敷衍できる病態の確立を目指すこととした。さらに、バイオマーカーを糸口にして、病態に根差した新規治療薬の開発にチャレンジした。

III AGEs の蓄積

AGEs は生体にとって有害な分子であり、これまでに糖尿病⁸⁾⁻¹⁰⁾、慢性腎不全¹¹⁾、心血管障害¹²⁾など様々な身体疾患との関連が報告されてきた。生体内における AGEs の病的な蓄積の理由として、糖類から非酵素的な反応 (メイラード反応) を経て生じるカルボニル化合物の産生増加や、あるいはカルボニル化合物の解毒システムの破綻が明らかにされている。生体における AGEs の病的な蓄積、および、それによって惹起される様々な代謝の異常をカルボニルストレスと呼ぶ¹¹⁾ (図1)。

IV AGEs の消去

ビタミンB6には3種類のサブタイプ (ピリドキサミン, ピリドキサル, ピリドキシン) が存在し、そのうちピリドキサミンだけが生体内から AGEs を消去することができる (図1)。それぞれのビタミンB6

は生体内で濃度的な平衡を保っているため、ピリドキサミンの増減はピリドキサル, ピリドキシンの増減と連動する。ビタミンB6は小腸で吸収され、肝臓にあるリン酸化酵素によって活性化され、リン酸化ビタミンB6になる。特にリン酸型ピリドキサルは、ドーパミン, γ -アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid: GABA) やセロトニンなどの神経伝達物質の合成経路において補酵素として働き、神経伝達物質の脳内バランスを制御する可能性がある。Glyoxalase I (GLO1) は、ビタミンB6以外の重要な AGEs 消去分子である。GLO1は、抗酸化物質であるグルタチオンの存在下でカルボニル化合物を無害な乳酸に代謝する GLO1解毒回路の律速酵素であり、GLO1活性の低下は直接的に AGEs の蓄積を引き起こすことが知られている (図1)。

V 多発家系への着目と GLO1

我々は CDRV 仮説に則り、効果の高い稀な疾患関連遺伝子変異を同定するために、統合失調症多発家系の患者Aに着目した。同時に、GLO1タンパクをコードする遺伝子 (Glyoxalase 1, GLO1) と不安との関連が報告されたことから¹³⁾、解析の対象遺伝子を GLO1に絞り、PCR産物をダイレクトシーケンシングすることで網羅的に変異探索を行った。その結果、GLO1の第1エクソンにフレームシフトという稀な変異を同定した¹⁴⁾。フレームシフトを生じていた患者Aでは、mRNA発現量と蛋白発現量が健常人の50%にまで低下し、酵素活性も半減していた。この事実から、

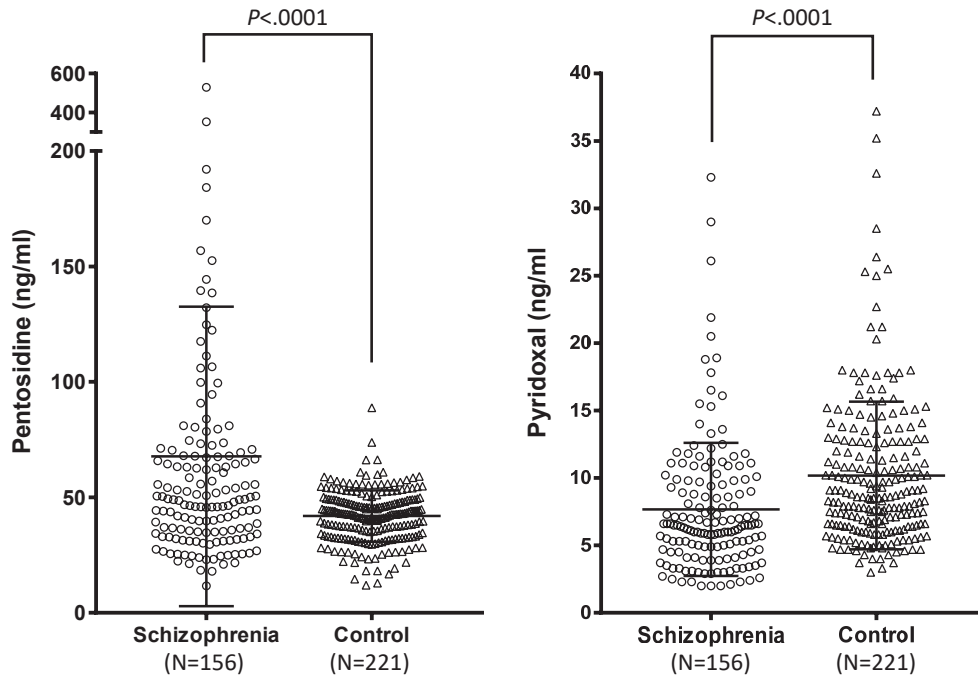


図2 統合失調症における AGEs とビタミン B6

患者AではGLO1活性の低下によって、カルボニル化合物の解毒システムが破綻し、AGEsが蓄積してビタミンB6が枯渇すると予想した。そこで、代表的なAGEsであるペントシジンの濃度をHigh performance liquid chromatography (HPLC)で測定した結果、患者Aでは健常人の3倍に達することが判明した。また、検出可能な唯一のビタミンB6であるピリドキサルは著しく低下しており、AGEs抑制分子であるピリドキサミンの濃度も連動して顕著に低下していることが示唆された¹⁴⁾。

Ⅶ 統合失調症におけるAGEsとビタミンB6

次に、患者Aで同定されたペントシジンの蓄積、ビタミンB6の低下が、統合失調症を健常者から区別するバイオマーカーとして機能する可能性を検証するために、統合失調症患者45名と健常者61名における血漿ペントシジン濃度とビタミンB6濃度を測定した。なお、血漿ペントシジンは糖尿病や腎機能障害で上昇することが知られているため、該当者は解析から除外した。その結果、患者群のペントシジン濃度(平均±標準偏差 [standard deviation, SD])は 68.4 ± 43.4 ng/mlであり、健常者群のペントシジン濃度(平均±SD)である 39.6 ± 7.8 ng/mlと比較して有意に上昇していた($p < .001$)。また患者群と健常者群における血清ピリドキサル濃度(平均±SD)はそれぞれ $7.5 \pm$

7.6 ng/ml, 11.1 ± 7.3 ng/mlであり、患者群で有意に低下していた($p < .001$)。AGEsの蓄積とビタミンB6の低下は患者Aに限定された現象ではなく、一部の統合失調症(約2割)に存在することが確認され¹⁴⁾、その後、新たにリクルートした統合失調症患者156名、健常者221名において再現性を検証したところ同様の結果が得られた。以上から、AGEsの蓄積とビタミンB6の低下は一部の統合失調症に対する疾患バイオマーカーであることが明らかになった¹⁵⁾(図2)。

Ⅶ カルボニルストレス性統合失調症の臨床特徴

次に、AGEsが蓄積する統合失調症の臨床特徴を明らかにするために、糖尿病と腎機能障害を除外した163名の統合失調症患者を対象に、カルテ調査によって臨床経過を評価した。また、統合失調症の精神症状評価尺度であるPositive And Negative Syndrome Scale (PANSS)を用いて臨床症状との関連を精査した。対象となる患者を代表的なAGEsであるペントシジンとビタミンB6(血清ピリドキサル)によって、AGEs高値かつビタミンB6低値を示すカルボニルストレス群(26名)と、両者とも正常を示す非カルボニルストレス群(67名)とに分類し臨床因子を比較検証したところ、カルボニルストレス群では、入院患者の割合が高く、入院期間が4.2倍と長期に及び、投与されている抗精神病薬の量が多いことが示された¹⁶⁾

表1 カルボニルストレス性統合失調症の臨床特徴

	非カルボニル ストレス群	カルボニル ストレス群	<i>p</i> value
患者数	67	26	
ペントシジン (ng/ml)	41.5 ± 11.6	123 ± 85.6	<.0001
ピリドキサール (ng/ml)	9.5 ± 5.7	3.4 ± 1	<.0001
年齢	46.9 ± 14.7	51.4 ± 11.7	0.15
性別 (男性/女性)	28 / 39	17 / 9	0.06
入院患者 / 外来患者	16 / 51	21 / 5	<.0001
生涯入院期間 (年)	4.2 ± 9.2	17.4 ± 16.9	<.001
抗精神病薬量 (mg/day, CP equivalent)	773.8 ± 652.4	1143.9 ± 743.6	0.02

文献16より和訳・改変して引用

備考：ペントシジンのカットオフ値, 62.9 ng/ml (健常者+2SD, 2014年時点までに集積したデータから算出)；ピリドキサール (ビタミンB6) のカットオフ値, < 6 ng/ml (男性), < 4 ng/ml (女性)。

略語：CP, Chlorpromazine

(表1)。この臨床特徴は Kane らが定義する治療抵抗性統合失調症¹⁷⁾に類似していると考えられた。さらに163名中、PANSS 面接の同意が得られた49名の患者群で、ビタミンB6と精神症状との関連性を検討したところ、PANSS のトータルスコア、陽性症状スコア、総合精神病理スコアとビタミンB6が負に相関した。この結果は、年齢、抗精神病薬投与量、治療環境 (入院・外来) などの交絡因子を調整しても変わらないことから¹⁶⁾、ビタミンB6の低下は精神症状の悪化と関連することが示唆された。

Ⅷ AGEs 蓄積型統合失調症とピリドキサミン 大量補充療法

現在のところ治療抵抗性統合失調症の治療においてクロザピンを凌駕する治療薬はないが¹⁷⁾⁻¹⁹⁾、一方で無顆粒球症や糖代謝異常など致死的な副作用を生じることが稀ではない²⁰⁾。我々の研究結果は、治療抵抗性に類似した臨床特徴を示す AGEs 蓄積型統合失調症に対して、抗 AGEs 剤であるビタミンB6の効果が期待されることを示しており、安全性の面でクロザピンよりも有益であることが予想された。そこで、ビタミンB6の AGEs 蓄積型統合失調症における効果を検証するため、本邦の精神科領域における初の医師主導型治験を実施した²¹⁾。以下に医師主導型治験の概要ならびに結果、考察を記す。

A 対象者

0歳から65歳までの東京都立松沢病院に入院中の患者で、DSM-IVの統合失調症あるいは統合失調感情障害の診断基準を満たした患者を対象とした。また、AGEs 蓄積型のバイオマーカーとして血漿ペントシジ

ン値を採用し、新井らの先行研究¹⁴⁾から算出された高値の定義 (55.2 ng/ml) を上回る患者をリクルートした。糖尿病や腎機能障害の合併、5年以内の悪性腫瘍の既往、試験開始直近の修正型電気痙攣療法の既往を有する患者は除外した。治験のプロトコールは東京都立松沢病院の治験審査委員会承認され、全ての患者からインフォームドコンセントを得たうえで実施した (臨床試験登録番号：UMIN000006398)。

B 試験デザイン

24週、単群非盲検のオープン試験で、治験前から内服している抗精神病薬は原則として用法・用量を変更せず継続した。非臨床試験において薬効を示した曝露量を得るためには、治験薬1,800 mg/日 (600 mg tid) 以上が必要と考えられ、公差600 mg/日の用量群を設定した。1日投与量が多いこと、ならびに治験薬の半減期を考慮し、1日3回投与とした。以上から、ピリドキサミン (ビタミンB6) は1,200 mg/day, 1,800 mg/day および2,400 mg/day の3用量とし、さらに安全性を期して、初回投与量は1,200 mg/day として、増減の可否は治験担当医師によって判断された。

C 有効性・安全性評価

試験前後の PANSS および簡易精神症状評価尺度 (Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS) の変化量を有効性の主要評価項目とした。また、安全性評価項目として、薬原性錐体外路症状評価尺度 (Drug Induced Extra-pyramidal Symptoms Scale: DIEPSS) およびコロンビア自殺重症度評価尺度 (Columbia Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS) を実施した。さらに、バイタルサイン、有害事象出現の有無を注意深く観察し、血液検査や心電図を定期的実施して被

表2 ピリドキサミン治験対象患者の背景情報

被験者	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
年齢 (歳)	64	38	61	63	42	62	50	41	33	42
性別	男性	女性	女性	女性	女性	男性	女性	男性	女性	女性
ペントシジン (ng/ml)	227.9	302.8	89.8	185.2	143.5	89.0	383.2	139.3	75.8	109.0
ピリドキサル (ng/ml)	2.1	6.5	5.0	10.1	2.5	3.5	6.4	4.6	12.2	7.3
GLO1遺伝子型	Frameshift	Glu/Glu	Glu/Glu	Glu/Glu	Glu/Glu	Glu/Glu	Glu/Glu	Glu/Glu	Glu/Glu	Glu/Glu
発症年齢 (歳)	15	19	15	26	16	20	28	20	22	24
入院期間 (年)	46	16	20	20	4	3	3	1	1	6
抗精神病薬量 (mg/day, CP 換算)	2532	2732	1005	530	2505	441	1255	3214	2552	2636

備考：文献21より和訳・改変して引用

略語：GLO1, Glyoxalase 1; CP, Chlorpromazine; Glu/Glu, wild type; Glu/Ala, mutational type

表3 ピリドキサミン治験の結果

被験者	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Pentosidine	-24.7	-32.8	-12.1	-15.0	19.6	-14.3	-79.6	-5.7	-32.8	135.2
PANSS positive	-20.7	17.2	-33.3	18.8	25.0	-57.9	12.5	-16.1	5.3	-3.9
PANSS negative	-5.6	20.8	-60.5	12.2	-8.3	40.0	35.0	-6.7	-4.4	-36.4
PANSS general	-5.5	6.1	-53.6	13.7	22.6	-3.7	-4.7	-5.8	-15.2	-26.8
PANSS total	-9.2	11.8	-51.5	13.9	17.5	-6.1	8.9	-8.9	-6.7	-24.4
BPRS	-15.0	13.0	-52.6	8.8	18.4	-27.9	2.1	-14.5	2.4	-21.3
DIEPSS	0.0	-14.3	-43.8	14.3	0.0	-100.0	-20.0	10.0	-33.3	-85.7

備考：文献21より和訳して引用。数字はベースラインからの変化量；負の値はペントシジンの減少あるいは症状の改善を示す。被験者Fの終了時データは治験中止時のデータで代用。

験者の安全確保に努めた。

D バイオマーカーの測定

血漿ペントシジン値は先行研究と同様に HPLC を用いて測定し、3種類の血清ビタミンB6は株式会社エスアールエルおよび株式会社 LSI メディエンスに委託して測定した。また、全ての被験者で GLO1 の遺伝子型を特定し AGEs 蓄積に対する遺伝的脆弱性を確認した。

E 結果

被験者の背景を表2に示す。10名の被験者のうち、4名は長期入院中であった。10名中1名（被験者F）は、全身状態の悪化によって脱落したため、9名が治験を完了した。治験結果は表3にまとめた。血漿ペントシジン値は被験者全体の平均で26.8%の減少を認めた。また、治験を完了した9名の内2名（被験者C and J）で PANSS および BPRS が顕著に改善し、特に陰性症状への効果が目立った。この2名は疎通性、感情表出が大幅に改善し、作業療法への参加意欲が向上した。なかでも試験開始前には独歩できなかった1名は、陰性症状の改善とともに終了時には独歩可能となるまでに回復した。GLO1にフレームシフト変異を

有する被験者Aでは、血漿ペントシジンの減少とともに精神症状も改善した。興味深いことに、4名の患者で錐体外路症状が改善した。脱落した被験者に確認された錐体外路症状の大幅な改善は、全身状態悪化による抗精神病薬中止の影響と考えられた。

F 有害事象

本治験で生じた有害事象を表4にまとめた。重大な副作用として、ウェルニッケ様脳症が2名に生じたが、いずれも迅速なチアミンの投与により後遺症なく回復した。

G 考察

これまで、幾つかの先行研究でビタミンB6の統合失調症に対する有効性が報告されているが、いずれも AGEs 抑制仮説に則った試験ではなく、ピリドキサミンが使用された試験もない²²⁾⁻²⁸⁾。本治験が非常にユニークである点は、AGEs 蓄積型統合失調症に対して、代表的な AGEs であるペントシジンをバイオマーカーとして被験者をリクルートして抗 AGEs 剤の効果を検証した点にある。その結果、著効した2名に加えて、遺伝的脆弱性を有する AGEs 蓄積患者において AGEs の減少と同時に精神症状の改善を認めてい

表4 ピリドキサミン治験の有害事象

有害事象	件数	重篤度	転帰	治験薬との因果関係
ウェルニッケ様脳症	2	重篤	消失	有
亜昏迷	1	重篤	消失	ほぼ可能性は無いが否定できない
意識消失	1	重篤	消失	可能性あり
肺炎	1	重篤	消失	可能性あり
過鎮静	4	非重篤	消失3, 寛解1	ほぼ可能性は無いが否定できない=3, 無=1
EPS悪化	2	非重篤	消失	可能性あり=1, 無=1

備考：文献21より和訳・改変して引用

略語：EPS, extrapyramidal symptom

る。このことは、抗 AGEs 剤が有効な一群が存在することを示しており、とりもなおさず AGEs が病態に深く関与する統合失調症サブタイプの存在を示唆している。

今回の治験では、全例でペントシジンの減少を認めただけではない。特に、精神症状が著しく改善した被験者2名のうち1名はペントシジンが大幅に増加した。従って、ピリドキサミンには、AGEs 抑制作用とは異なる効果発現機序が存在するかもしれない。また本治験では、大量のピリドキサミン投与によって2名の患者でウェルニッケ様脳症が発生した。これまでのビタミンB6の臨床研究では、ウェルニッケ脳症の報告はなく、予期せぬ副作用であった。ウェルニッケ脳症をきたしたメカニズムとして、ピリドキサミンが大量にピリドキサールに変換され、アミノ基を有するチアミンを枯渇させた可能性が高いと推察されるが、正確な発症機序は不明である。全例にチアミンを併用するプロトコールに変更してからウェルニッケ脳症は発生していないため、予防可能な副作用と考えられる。

H 今後の展望

ピリドキサミンの開発は現在も継続しており、2019年10月の時点で興和株式会社がプラセボ対照比較試験(Phase II b)を実施している。本治験では、目標症例数を80例とし、陰性症状にターゲットを絞った評価を

行っている。結果によってはPhase IIIにステップアップする見込みであり、いよいよ治療薬としての承認が現実味を帯びてくることになる。

IX おわりに

我々は、稀ではあるが効果の大きい遺伝子変異が統合失調症の病態に関連するという仮説にもとづき研究を進めてきた。9年前に多発家系の患者でGLO1のフレームシフト変異を同定したことを端緒に、一部の統合失調症におけるAGEsの蓄積、ビタミンB6の低下が再現性の高い現象であることを確認し、AGEsが蓄積する統合失調症の臨床特徴は治療抵抗性に類似することも明らかにした。さらに、抗AGEs剤であるピリドキサミンが統合失調症の新たな治療薬となる可能性を見出し、開発は現在も進行中である。統合失調症の原因や病態はいまだに未解明であるが、AGEsが蓄積する一部の統合失調症に関して言えば、基礎研究の成果が臨床発展を遂げ、創薬にあと一步のところまで迫っている。これからも独創的な視点に立って研究を進めてまいりたい。

謝辞：本研究に関わっていただいたすべての方々、そして何よりも治験にご協力いただいた患者さんとそのご家族の皆様にご心から感謝申し上げます。

文 献

- 1) Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A, et al: A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. JAMA Psychiatry 71: 573-581, 2014
- 2) Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS: Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. JAMA Psychiatry 72: 1172-1181, 2015
- 3) Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, et al: 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet (London, England) 374: 620-627, 2009
- 4) Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, et al: Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. Lancet (London, England) 373: 234-239, 2009

- 5) Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC : Schizophrenia as a complex trait : evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 60 : 1187-1192, 2003
- 6) Mowry BJ, Gratten J : The emerging spectrum of allelic variation in schizophrenia : current evidence and strategies for the identification and functional characterization of common and rare variants. *Molecular Psychiatry* 18 : 38-52, 2013
- 7) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C : Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511 : 421-427, 2014
- 8) Hanssen NM, Beulens JW, van Dieren S, et al : Plasma advanced glycation end products are associated with incident cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes : a case-cohort study with a median follow-up of 10 years (EPIC-NL). *Diabetes* 64 : 257-265, 2015
- 9) Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, et al : Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 325 : 836-842, 1991
- 10) Thomas MC, Woodward M, Neal B, et al : Relationship Between Levels of Advanced Glycation End Products and Their Soluble Receptor and Adverse Outcomes in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 38 : 1891-1897, 2015
- 11) Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW : Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia : origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney Int* 55 : 389-399, 1999
- 12) Koyama Y, Takeishi Y, Arimoto T, et al : High serum level of pentosidine, an advanced glycation end product (AGE), is a risk factor of patients with heart failure. *J Card Fail* 13 : 199-206, 2007
- 13) Hovatta I, Tennant RS, Helton R, et al : Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. *Nature* 438 : 662-666, 2005
- 14) Arai M, Yuzawa H, Nohara I, et al : Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 67 : 589-597, 2010
- 15) Miyashita M, Arai M, Yuzawa H, et al : Replication of enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 68 : 83-84, 2014
- 16) Miyashita M, Arai M, Kobori A, et al : Clinical features of schizophrenia with enhanced carbonyl stress. *Schizophr Bull* 40 : 1040-1046, 2014
- 17) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H : Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 789-796, 1988
- 18) Lewis SW, Barnes TR, Davies L, et al : Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 32 : 715-723, 2006
- 19) McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al : Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 163 : 600-610, 2006
- 20) Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA : Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 329 : 162-167, 1993
- 21) Itokawa M, Miyashita M, Arai M, et al : Pyridoxamine : A novel treatment for schizophrenia with enhanced carbonyl stress. *Psychiatry Clin Neurosci* 72 : 35-44, 2018
- 22) Ananth JV, Ban TA, Lehmann HE : Potentiation of therapeutic effects of nicotinic acid by pyridoxine in chronic schizophrenics. *Can Psychiatr Assoc J* 18 : 377-383, 1973
- 23) Ban TA, Lehmann HE, Deutsch M : Negative findings with megavitamins in schizophrenic patients : preliminary report. *Commun Psychopharmacol* 1 : 119-122, 1977
- 24) Bucci L : Pyridoxine and schizophrenia. *Br J Psychiatry : the journal of mental science* 122 : 240, 1973
- 25) Lerner V, Kaptan A, Miodownik C, Kotler M : Vitamin B6 in treatment of tardive dyskinesia : a preliminary case series study. *Clin Neuropharmacol* 22 : 241-243, 1999

- 26) Lerner V, Miodownik C, Kaptan A, Cohen H, Loewenthal U, Kotler M: Vitamin B6 as add-on treatment in chronic schizophrenic and schizoaffective patients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 63: 54-58, 2002
- 27) Levine J, Stahl Z, Sela BA, et al: Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biol Psychiatry* 60: 265-269, 2006
- 28) Sandyk R, Pardeshi R: Pyridoxine improves drug-induced parkinsonism and psychosis in a schizophrenic patient. *Int J Neurosci* 52: 225-232, 1990

(R 1. 11. 1 受稿)
