

D-cycloserine により暴露療法の効果が なぜ増強するのか？

— 認知行動療法家のための神経科学 —



貝谷久宣

Hisanobu Kaiya / 医療法人和楽会パニック障害研究センター所長

蜂須 貢

Mitsugu Hachisu / 昭和大学薬学部臨床精神薬学

はじめに

筆者は、エビデンスを重視する精神療法家は神経科学を学び、脳機能を十分に理解して認知行動療法に従事する必要があると常々考えている。

本稿では、まず最近注目されている D-cycloserine (DCS) の行動療法における効果増強についての知見を述べる。そして、この治療法の背景となるパブロフの条件反応の基礎的事項を述べ、恐怖条件付け動物実験について概説する。この恐怖条件付け動物実験に関する研究は近年とみに活発になり (図表 1)、認知行動療法家もこれらの成果を見逃すことはできない。じつは、日本におけるこの分野の神経科学の第一人者は、認知行動療法家でもあることはまことに誇るべきことである (Shimizu, et al. 2000)。

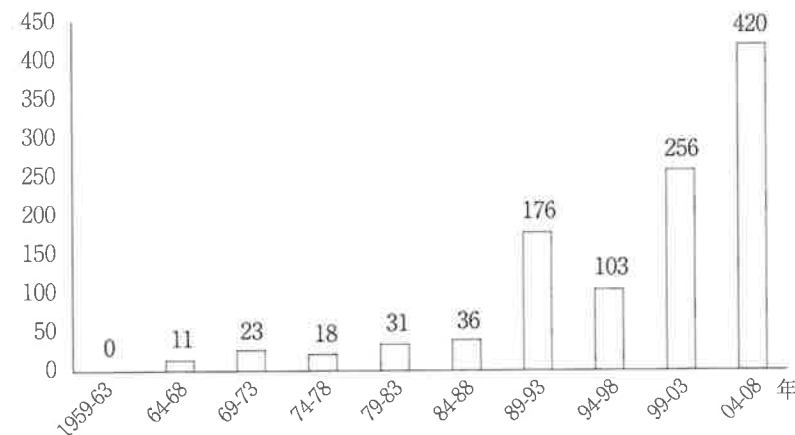
さらに本稿では、扁桃体を中心にした Fear Circuit の行動科学と分子生物学について略説し、なぜ DCS が暴露療法の効果を高めるかについて述べる。

そして最後に、DCS 以外の薬物による認知行動療法を補完する治療の可能性についても述べる。

DCS による認知行動療法の効果増強

本書に寄稿している Hofmann, et al. (2006) はスピーチ恐怖が前景にある社交不安障害患者 27 名に認知行動療法を施行した。それは 1 回の教育セッションと 4 回のビデオによるフィードバックを含む暴露療法セッションであった。各セッション 1 時間前に DCS またはプラ

図表 1 fear conditioning、neurotransmitters、animal experiment を key word として PubMed で検索したときの 5 年ごとの論文数



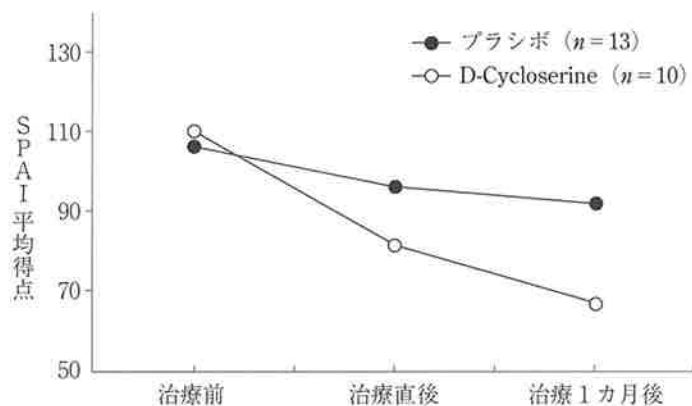
シボが無作為に投与され盲検的に症状が評価された。その結果、薬物が投与された群では有意に効果が優れていた。とりわけ、治療終了 1 カ月後で効果の差が際立っていた (図表 2)。

この研究以外にも DCS の効果はかなり広く確かめられているので、後にくわしく述べる。

恐怖条件付け学習の基礎理論

ラットにベルを鳴らし (conditioned stimulus: CS、条件刺激)、ケージの床から電気ショックを与えると (unconditioned stimulus: US、無条件刺激)、恐怖反応としてフリージングが起きる。または、通電していない別ケージに逃げる (レスポナント条件付け)。このような処置を繰り返していると、ベルを鳴らすだけで恐怖反応や回避が生じるようになる。すなわち、恐怖条件付けが成立し (acquisition、習得)、その記憶が保持され、この条件付けは完成したことに

図表2 社交不安障害の認知行動療法—D-Cycloserineの補完効果

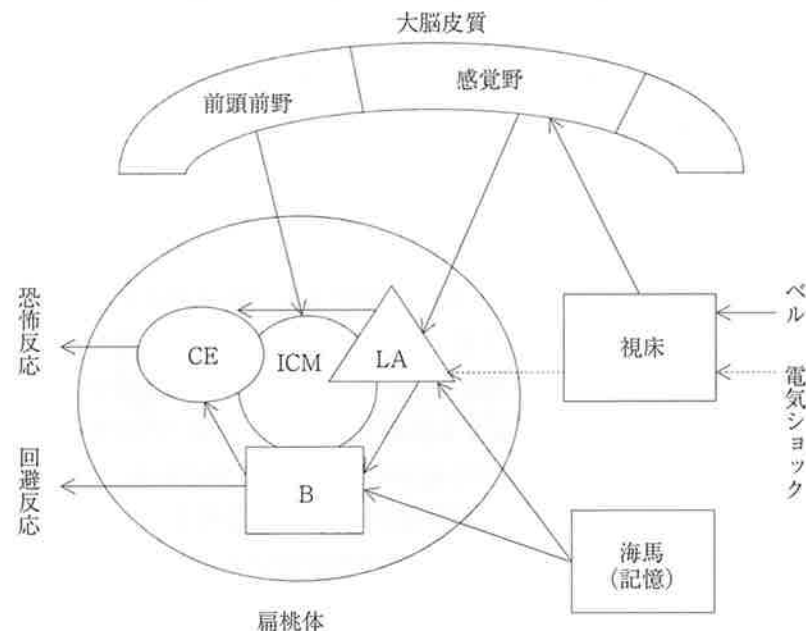


SPAI: Social Phobia and Anxiety Inventory
 Hofmann, S. G., et al. (2006)

なる (consolidation、固定)。その後、恐怖条件付けが固定している状態にベルを鳴らすだけで、電気ショックを与えない処置を続けると、ベルを鳴らしても恐怖反応や回避は生じなくなる (extinction、消去)。

このモデルをパニック障害の広場恐怖の行動療法に当てはめてみる。電車の中でパニック発作が起こると、それからパニック発作を恐れて電車に乗ることができなくなる。この場合、パニック発作はUSであり、電車に乗る行為はCSである。暴露療法はCSだけを与え、USがないことを繰り返し経験させ、消去を起こさせる処置である。すなわち、電車に乗せ (暴露) パニック発作がないことを確認することにより、電車 (CS) - パニック発作 (US) 恐怖条件付け反応を消去し、不安なしで電車に乗ることができるようにするのである。

図表3 恐怖条件付け機構の脳内サーキット



B: 扁桃体基底核
 CE: 扁桃体中心核
 ICM: 扁桃体間神経細胞群
 LA: 外側扁桃体

恐怖条件付け機構の脳内サーキット

恐怖条件付けの脳内の主要な部位は扁桃体である (図表3)。上記の聴覚刺激条件付けでは無害な音に恐怖が起こることを学習する。ペアーにして与えられたベル音 (CS) と電気ショック (US) の刺激は外側扁桃体 (LA) に入力する。このときに機能する主な神経伝達物質はグルタミン酸であり、電気生理学的には神経細胞を興奮させる。

CSとUSがペアーで与えられると、LAの神経細胞の発火が増加する。これはCSとUSの連合を促進する作用である。それゆえ、外側核は恐怖の連合記憶の形成に最も重要な神経核である。結果的に、ベル音とLA間に意味のある連絡路が形成され、電気ショックが与えられなくても音が鳴るだけでLAの神経細胞が活性化される。次いで、LAは扁桃体中心核（CE）に直接信号を送り、さらに、CEは恐怖症状を引き起こす脳神経核を興奮させる。

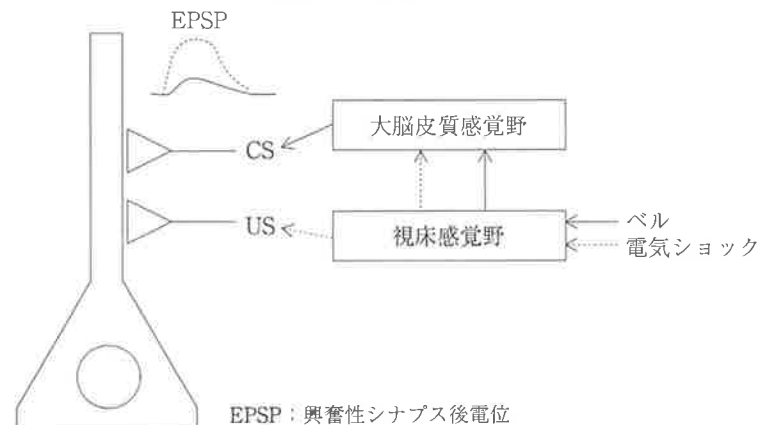
他方、間在神経細胞群（ICM）の神経細胞は抑制性神経伝達物質GABA（γアミノ酪酸）で作動しており、LAから刺激を受け入れると、CEの興奮を抑制的に調節する。この経路とは別にLAから基底核（B）を経由してCEに達する回路がある。Bには、ベル音と電気ショックに関係する記憶情報を海馬から受け取る経路があり、LAから入力した刺激はこの情報にも影響され、CEに達する。ICMは前頭前野内側部からのグルタミン性興奮性刺激を受け、GABA神経細胞を活性化し、扁桃体に抑制的に作用することも知られている。この回路は後に述べる認知行動療法の主要な作用機序になると考えられる。

恐怖条件付けの分子機構

ベル音CSは、主に聴覚皮質-扁桃体路を経由し、扁桃体LAに入力する（図表3）。一方、電気ショックUSは主に視床-（感覚皮坐）-扁桃体路を経由してLAに達する。ベル音CSだけではLAの神経細胞に大きな興奮を呼び起こすことはないが（図表4、実線で示された小さな興奮性シナプス後電位：EPSP）、電気ショックUS刺激が同時に与えられると、EPSPは強くなる（図表4、破線で示される）。これをHebbの理論という。

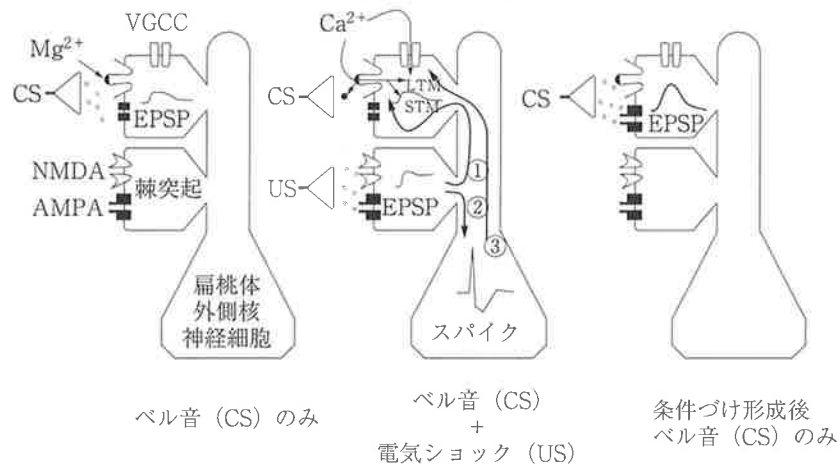
USが与えられると、CSによる興奮性が高まる仕組みが近年詳し

図表4 Hebbの理論



く解明されてきた（図表5）。恐怖条件付けがなされていないと、CS刺激のベルの音だけが提示されるとグルタミン酸がLA内のシナプス間隙に放出される。すると、グルタミン酸はその受容体であるNMDA受容体やAMPA受容体と結合する。このように、CS刺激だけでは弱いEPSP興奮性シナプス後電位をLAの神経細胞に誘発するだけである（図表5左）。しかし、CSとUSが同時に与えられると、USにより生じたEPSPはCSを受けているNMDA受容体を活性化し、カルシウムイオンが神経細胞内に入りやすくする（図表5中央、矢印①）。NMDA受容体を介して流入したカルシウムは後シナプスに長期増強（LTP）を短期間生じさせる。これが繰り返されると長期記憶となる。さらにまた、USによりLAの神経細胞内にスパイクが生じたときに起こる逆伝播活動電位によりCSを受けているシナプス後膜上のVGCCが賦活される（図表5中央、矢印②、③）。恐怖条件付けが完成すると、おそらくCSを受ける側で長期増強に引き続くAMPA電流が増加して、CSだけでLA神経細胞は簡単に興奮するようになる（図表5右）。

図表 5 恐怖条件付けの分子機構



CS: 条件刺激 (例、ベルの音)
 US: 無条件刺激 (例、電気ショック)
 EPSP: 興奮性シナプス電位
 VGCC: voltage-gated calcium channels
 NMDA: N-methyl-D-aspartic acid
 AMPA: D, L- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
 LTM: 長期記憶
 STM: 短期記憶

強化と再強化の分子機構

恐怖条件付けが成立するという事は条件反射学では固定が生じたという。すなわち、長期記憶が形成・保持されることである。長期記憶が形成されるには、電気生理学的には long-term potentiation (長期増強電位) が高まること、形態学的には神経細胞の樹状突起が増え、シナプスが増加すること、神経化学的にはタンパクが新生することが必要である。

長期記憶として保持されている情報を特定し、意識化する作用を

retrieval 再起というが、再起によって生じた記憶の痕跡は不安定で、それが貯蔵される前に再固定が必要である。再固定されると US なしでもまた恐怖反応が起きるので、不安障害にとって重要な機構である。再固定には NMDA 受容体の賦活とノルアドレナリン β 受容体 beta-adrenergic receptor の刺激による cyclic adenosine monophosphate response element binding protein (CREB) の誘導が必要である。

消去の分子機構

消去は、名前が示すように古い記憶が訂正されるのではなく、新しい記憶が形成されるのである。恐怖の消去には扁桃体、内側前頭前野、海馬が主要な役割を果たす。CS が呈示されつづけると、外側核の神経細胞の発火は低下する。一方、内側前頭前野は海馬のコントロールのもとに扁桃体の神経細胞の発火を抑制する。恐怖条件付けの長期記憶の消去を調節しているのは内側前頭前野である。前頭前野の破壊やタンパク合成阻害で消去が起こらなくなる。慢性ストレス下では前頭前野の樹状突起が萎縮し、消去機能が低下する。

内側前頭前野が不安障害の改善に大きな意義をもつことを示す別の研究がある。筆者らは薬物なしで6カ月間、パニック障害の認知行動療法を行った。そして、臨床的に効果が認められた11名でその前後にPET スキャンを施行し、脳内の糖代謝を測定した。その結果、両側の内側前頭前野において糖代謝は有意に増加していた (Sakai, et al., 2006)。

恐怖形成と同じように消去においても、グルタミン酸受容体のひとつである NMDA 受容体の活性化が大きな働きをしている。NMDA 受容体の遮断薬は消去を阻止する。反対に部分的アゴニストである DCS は消去を促進することが知られている。DCS は般化した CS に

対しても消去作用がある。

CSに対する恐怖反応を上手に消去できないと恐怖が持続する。この背後には消去過程がうまく作動していないことがある。不安の治療には二通りがある。第一は、情動的、心的外傷的記憶の固定を破壊することであり、第二は、嫌悪刺激の消去を促進することである。第二の方法は熱心に研究されている。DCS以外にも、消去を促進する物質が動物実験ではわかっている。それらは、ヨヒンビン、 α_2 adrenergic receptor antagonist、L型 VGCC アゴニスト、cannabinoid receptor 1 agonist、mu-opioid receptor blockers などであり、ヒトにおいて研究をする価値があるといわれている。

DCS の作用機序

NMDA 受容体は恐怖条件付けモデルにおいて、恐怖記憶の習得、固定、消去のいずれにも関与している。NMDA 受容体遮断薬が恐怖記憶の獲得を阻止するが、恐怖の表出には影響しないとされている。以上のことから、臨床的に NMDA 受容体の機能の都合がよい状況は、恐怖の獲得や固定においては抑制的に作用し、消去する場合には刺激的に作用することである。DCS は NMDA 受容体の部分的アゴニストであるから、NMDA 受容体の効果が強く出すぎるとは好ましくないと考えられる。ただ、DCS の補完療法はそれを投与するタイミングも臨床効果を増強するうえで非常に大切なポイントであることを示唆する動物実験も見られる (Lee, et al., 2006)。

不安障害における DCS 併用曝露療法効果促進作用に関する二重盲検試験

ヒトの不安障害において曝露療法に DCS を併用した二重盲検試験の報告は、クモ恐怖症、ヘビ恐怖症、高所恐怖症など特定の恐怖症が 3 報告、強迫性障害 (OCD) が 3 報告、社交不安障害 (SAD) 2 報告、パニック障害、心的外傷後ストレス障害および健常人における全般性不安障害モデルが各 1 報告、計 11 報告がある (図表 6)。

ヒトで DCS が用いられた最初の試験は Ressler, et al. (2004) により報告された高所恐怖症の例である。DSM- IV で高所恐怖症と診断された 28 例に、下が見下ろせるガラス・エレベータに乗った経験をしてもらうバーチャル高所暴露を行い、50mg と 500mg の DCS をセッション開始 2～4 時間前に投与し、2 回の治療セッションを行い、曝露療法 1 週間後および 3 カ月後に評価した。その結果、バーチャル高所暴露のみの群と比べ DCS 併用群では 3 種の高所恐怖症評価において有意な高所恐怖症スコアの低下を認め、この効果は曝露療法 1 週間後、さらに 3 カ月後でも継続していた。この試験では DCS 50mg と 500mg を用いたが、両群間に効果の差は認めなかった。また副作用もとくに認められていない。この後の多くの試験ではこの結果を参考に DCS 50mg を用いるケースが多い。

特定の恐怖症のうち、クモ恐怖症 (Guastella, et al., 2007a) では、100 例を 50mg 群と 500mg 群に分け治療セッション 90 分前に DCS を投与し評価した。また、ヘビ恐怖症 (Guastella, et al., 2007b) では記憶獲得直後 50mg DCS 投与群と 500mg DCS 投与群、さらに 2 回の治療セッションの 2～3 時間前に 50mg DCS を投与した群の 3 群において試験を行った。これらに対してはいずれも認知療法がよい効果を示したので、DCS による促進効果は認められなかった。このこと

図表6 不安障害に対して曝露療法にDCSを併用した臨床論文一覧

疾患名	例数	用量	投与タイミング	効果
強迫性障害				
Wilhelm, et al. (2008)	23例	100mg	1時間前 (10セッション)	有効: YBOCSを有意に低下、1カ月後も有効 ヨシ、2回/week)
Kushner, et al. (2007)	32例	125mg	2時間前	有効: 寛解までの曝露セッション回数を減少 OCDのイライラを減少
Storch, et al. (2007)	24例	250mg	4時間前 (12セッション)	無効: 投与時間と投与回数が問題
社交不安障害				
Guastella, et al. (2008)	56例	50mg	1時間前 (2~5セッション)	有効: LSASを有意に低下、1カ月後も有効
Hofmann, et al. (2006)	27例	50mg	1時間前 (2~5セッション)	有効: SPAIを有意に低下、1カ月後も有効
パニック障害				
Otto, et al. (2009)	31例外来	50mg	1時間前 (3~5セッション)	有効: PDSSを有意に低下、1カ月後も有効 患者が感じる臨床的有意変化76.9% vs 33.3%
PTSD				
Heresco-Levy, et al. (2007)	11例	50mg (25mg×2回/ 日4週間投与)	曝露療法、認知 療法なしプラセボ と実薬群のクロス オーバー試験	無効: CAPS, MISS, HAMAをDCS群、プラセボ 群とも有意に低下、両者に差はなし
特定の恐怖症				
クモ恐怖症:				
Guastella, et al. (2007)	100例	50mg, 500mg	90分前	無効: クモ恐怖症の高い健常人を用いた
ヘビ恐怖症:				
Guastella, et al. (2007)	計238例			
	97例	50mg	記憶獲得直後	無効: DCS群、プラセボ群とも有効
	44例	500mg	記憶獲得直後	無効: 同上
	97例	50mg	2~3時間前 (2セッション)	無効: 同上、健常人と患者では恐怖消去機構 が違う?
高所恐怖症:				
Ressler, et al. (2004)	28例	50mg, 500mg	2~4時間前 (2セッション)	有効: バーチャル高所曝露、1週と3カ月後フォロー 50mgと500mgに差はなかった
健常人ボランティア 全般性不安障害 モデル				
Bailey, et al. (2007)	48例	50mg		ガス吸入時にManikin taskを行い判断力を評価 7.5%CO ₂ 不安惹起に対し無効、低不安に対し有効

について Gustella, et al. (2007a, b) は、病的でない恐怖症の不安消去に対してはDCSの消去促進効果を得るのは難しいのではないかと考察している。また、健常人ボランティアにCO₂を吸入させ不安惹起させた全般性不安障害モデルでは、7.5% CO₂ 吸入群と対照の空気吸入群に分け、Manikin task による判断力評価を行った。その結果、対照の空気吸入群にDCSを併用した場合のほうが判断力促進効果が認められた。Bailey, et al. (2007) はこの結果に対し、低不安に対してはDCSがよく効くと結論している。

強迫性障害 (OCD) に対しては3報告のうち2報告でDCS併用の有効性が認められている。Wilhelm, et al. (2008) は23例のOCD患者に対し暴露妨害療法が効果を示すが、それに対しDCS 100mg 併用でさらにYBOCS (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) スコアやBDI (Beck Depression Inventory) スコア (うつ病評価尺度) を有意に低下させ、1カ月後のフォローアップでも有効であることを示している。この試験ではセッションの1時間前に100mg DCSを投与し、2回/週で10回のセッションを行っている。Kushner, et al. (2007) は32例のOCD患者でセッションの2時間前に125 mg DCSを投与し、同様に2回/週で10回のセッションを行った結果、SUDS (OCDの主観的評価尺度) が50%減少するまでの暴露妨害セッション回数が減少することを認め、DCSの効果促進作用を報告している。副作用はDCS群で軽度の消化器症状、めまい、疲労感、不安感など各1例ずつ認められているが、プラセボ群でもイライラ感、解離感や唇の渇きなどが各1例ずつ認められている。さらに、Storch et al. (2007) は24例のOCD患者に対して暴露妨害セッションの4時間前にDCSを250mg投与し、1回/週で12回のセッションを行った。その結果、この試験ではDCS投与のいずれのポイントでも暴露妨害法単独と差はなかった。その理由としてDCSの投与時間や用量および1回/週で12セッションの回数などが指摘されている。

社交不安障害 (SAD) では2つの報告があり、いずれも DCS の有効性が認められている。Guastella, et al. (2008) は56例の SAD 患者に人前でスピーチをする暴露療法を5回行い、そのうち2~5セッションの1時間前に50mg DCSを投与した。その結果、LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale) スコアがDCS投与3回目から有意に低下し、1カ月後でも有意であったと報告している。Hofmann et al. (2007) は27例の SAD 患者に Guastella et al. (2008) と同様、スピーチ暴露療法を5回行い、その2~5セッションの1時間前に50mg DCSを投与した。その結果 SPAI (Social Phobia and Anxiety Inventory) スコアが5回のセッション終了後スピーチ暴露療法のみと比べ有意に減少し、1か月フォローアップ後においては SPAI および LSAS とも有意であった。

パニック障害と心的外傷後ストレス障害 (PTSD) に関しては各1つずつ報告がある。Otto, et al. (2009) は31例の外来パニック障害患者 (広場恐怖を伴うものと伴わないものを含む) に対し過呼吸によるめまいや感覚異常、顔面紅潮などの曝露療法を5回行い、その3~5セッションの1時間前に50mg DCSを投与した。その結果7項目のパニック障害重症度スケール (PDSS) を暴露療法のみと比べ有意に低下し、1カ月後も有意であった。一方、Heresco-Levy, et al. (2002) は11例の PTSD 患者に対しプラセボおよび DCS 50mg (25mg×2回/日) 4週間投与を2週間のウォッシュアウト期間をおいてクロスオーバー二重盲検試験を行った。この試験は従来の暴露療法への併用ではなく、DCS単独の作用を見ており、4週間の投与によりプラセボ群、DCS群とも CAPS (Clinical-Administered PTSD Scale)、MISS (the Mississippi Scale for Combat-Related PTSD, civilian version)、HAMA (Hamilton Rating Scale for Anxiety) を有意に低下させたが、両者に差はなかった。この試験の場合、服薬されていた三環系抗うつ薬、非定型抗精神病薬、SSRI、ベンゾジアゼピンなどはそのま

ま継続している。著者らは DCS 併用群がプラセボ群と差がつかなかったことについて、例数が少なかったことをあげているが、種々の薬剤が継続使用されていることもプラセボ群と差が得られなかった原因と考えられる。

DCS の薬物動態と副作用

DCS は抗結核薬として約30年間臨床使用されており安全性は確認されている。添付文書では通常500~1000mg/日、1日2回の服用となっている。DCSの生物学的利用率 (BA) は高く、主に尿から排泄され、血中半減期は約10時間である。ヒトに250mgを投与した場合、1~2時間で最高血中濃度に達し、16.9 μ g/ml (6.0~26 μ g/ml) であったと報告されている。抗結核薬として使用する添付文書には5%以上または頻度不明の副作用として、めまい、頭痛等、0.1~5%未満として振戦、眠気、反射亢進、関節痛、記憶力減退、不眠等が挙げられている (添付文書、明治製菓)。しかし、健常人や統合失調症患者で抗結核療法よりは低用量である15~500mgの DCS が使われた例ではとりたてて有害な副作用は認められなかったという (D'Souza, et al., 2000; Van Boreckel, et al., 1996)。

おわりに

NMDA 受容体部分作動薬である DCS は動物実験でパブロフの条件付恐怖や文脈的条件付恐怖 (恐怖体験をした場所を条件刺激とする) の恐怖消去を促進することが多数報告されている (Ledgerwood et al., 2005; Walker, et al., 2000)。これは「条件付け学習の基礎理論」

で述べたように光や音を提示し、あるいは電気刺激を受けた場所に戻し、電気刺激を加えない（恐怖を与えない）状態に繰り返し置くことにより、提示された光や音あるいは電気刺激を受けた場所が安全であるということを学習し、恐怖症状（Freezing）を示さなくなると考えられている。この学習に対しDCSは促進的に働く。その環境や刺激（光や音）が危険（恐怖）であると思い出し（Retrieve）ても、床から電気刺激が来ないので安全であると学習する時間がReconsolidation window（再強化期間）と呼ばれ、この間にDCSを作用させると恐怖消去が促進されると考えられている。

Reconsolidation windowは危険であることを思い出してから数時間以内といわれている（Duvarci, 2004）。臨床の暴露療法はこれと同様のことを行っていると考えられ、暴露療法セッションの1～2時間前にDCSが投与され、有効な結果が得られたのはDCS投与がこのReconsolidation window内であったと考えられる。しかし、暴露療法セッションの4時間前にDCSを投与したStorch, et al. (2007)のOCDの例で有効性が得られなかったのは投与時間が早すぎ、DCSの効果がReconsolidation windowの外になってしまった可能性が考えられる。また動物実験であるが、長期にDCSを投与すると効果が得られなくなることが報告されている。すなわちQuartermain, et al. (1994)はマウスへの1回のDCS投与で学習の促進を認めるが、15日間の連続投与では促進効果を認めないという。このようにDCSの恐怖消去作用には暴露療法などの認知行動セッションとDCS投与のタイミングや投与回数が重要と考えられている。

臨床では不安障害に対して三環系抗うつ薬やSSRI、ベンゾジアゼピンなどいろいろな薬剤が使われているが、DCSとの薬力学的相互作用に注意する必要がある。実際、動物実験でイミプラミンはDCSの恐怖消去作用を抑制することが報告（Wener-Seidler & Richardson, 2007）されている。また、ベンゾジアゼピンは学習や記憶獲

得を抑制する作用をもっている（Scaife, et al 2005）。このようにDCSは長年抗結核薬として臨床応用されており、安全性は確立されているので、曝露療法などの認知行動療法の補助薬としての有用性が確立され、臨床応用されれば、曝露療法などの認知行動療法の時間短縮および費用節減につながるため有用性が高いと考えられる。

文献

- Bailey, J.E., Papadopoulos, A., Lingford-Hughes, A., Nutt, D.J. (2007). D-Cycloserine and performance under different states of anxiety in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 193 (4), 579-85.
- Blair, H.T., Schafe, G.E., Bauer, E.P., Rodrigues, S.M., LeDoux, J.E. (2001). Synaptic plasticity in the lateral amygdala: a cellular hypothesis of fear conditioning. *Learn Mem*, 8 (5), 229-42.
- D'Souza, D.C., Gil, R., Cassello, K., Morrissey, K., Abi-Saab, D., White, J., Sturwold, R., Bennett, A., Karper, L.P., Zuzarte, E., Charney, D.S., Krystal, J.H. (2000). IV glycine and oral D-cycloserine effects on plasma and CSF amino acids in healthy humans. *Biol Psychiatry*, 47 (5): 450-62.
- Duvarci, S., Nader, K. (2004). Characterization of fear memory reconsolidation. *J Neurosci*, 24 (42): 9269-75.
- Garakani, A., Mathew, S.J., Charney, D.S. (2006). Neurobiology of anxiety disorders and implications for treatment. *Mt Sinai J Med*, 73 (7): 941-9.
- Guastella, A.J., Dadds, M.R., Lovibond, P.F., Mitchell, P., Richardson, R. (2007). A randomized controlled trial of the effect of D-cycloserine on exposure therapy for spider fear. *J Psychiatr Res*, 41 (6): 466-71. Epub 2006 Jul 10.
- Guastella, A.J., Lovibond, P.F., Dadds, M.R., Mitchell, P., Richardson, R. (2007). A randomized controlled trial of the effect of D-cycloserine on extinction and fear conditioning in humans. *Behav Res Ther*, 45 (4): 663-72.
- Guastella, A.J., Richardson, R., Lovibond, P.F., Rapee, R.M., Gaston, J.E., Mitchell, P., Dadds, M.R. (2008). A randomized controlled trial of D-cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder. *Biol Psychiatry*, 63 (6): 544-9.
- Heresco-Levy, U., Kremer, I., Javitt, D.C., Goichman, R., Reshef, A., Blanaru, M., Cohen, T. (2002). Pilot-controlled trial of D-cycloserine for the treatment of post-traumatic stress disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 5 (4): 301-7.
- Hofmann, S.G., Meuret, A.E., Smits, J.A., Simon, N.M., Pollack, M.H., Eisenmenger, K., Shiekh, M., Otto, M.W. (2006). Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63 (3): 298-304.

Kushner, M.G., Kim, S.W., Donahue, C., Thuras, P., Adson, D., Kotlyar, M., McCabe, J., Peterson, J., Foa, E.B. (2007). D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 62 (8): 835-8.

Ledgerwood, L., Richardson, R., Cranney, J. (2005). D-cycloserine facilitates extinction of learned fear: effects on reacquisition and generalized extinction. *Biol Psychiatry*, 57 (8): 841-7.

Lee, J.L., Milton, A.L., Everitt, B.J. (2006). Reconsolidation and extinction of conditioned fear: inhibition and potentiation. *J Neurosci*, 26 (39): 10051-6.

Norberg, M.M., Krystal, J.H., Tolin, D.F. (2008). A meta-analysis of D-cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy. *Biol Psychiatry*, 63 (12): 1118-26.

Otto, M.W., Tolin, D.F., Simon, N.M., Pearlson, G.D., Basden, S., Meunier, S.A., Hofmann, S.G., Eisenmenger, K., Krystal, J.H., Pollack, M.H. (2009). Efficacy of d-Cycloserine for enhancing response to cognitive-behavior therapy for panic disorder. *Biol Psychiatry*. [Epub ahead of print].

Quartermain, D., Mower, J., Rafferty, M.F., Herting, R.L., Lanthorn, T.H. (1994). Acute but not chronic activation of the NMDA-coupled glycine receptor with D-cycloserine facilitates learning and retention. *Eur J Pharmacol*, 257 (1-2): 7-12.

Quirk, G.J., Garcia, R., Gonzalez-Lima, F. (2006). Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear. *Biol Psychiatry*, 60 (4): 337-43.

Ressler, K.J., Rothbaum, B.O., Tannenbaum, L., Anderson, P., Graap, K., Zimand, E., Hodges, L., Davis, M. (2004). Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry*, 61 (11): 1136-44.

Sakai, Y., Kumano, H., Nishikawa, M., Sakano, Y., Kaiya, H., Imabayashi, E., Ohnishi, T., Matsuda, H., Yasuda, A., Sato, A., Diksic, M., Kuboki, T. (2006). Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *Neuroimage*, 33 (1): 218-26.

Scaife, J.C., Langley, R.W., Bradshaw, C.M., Szabadi, E. (2005). Diazepam suppresses the acquisition but not the expression of 'fear-potentiation' of the acoustic startle response in man. *J Psychopharmacol*, 19 (4): 347-56.

Shimizu, E., Tang, Y.P., Rampon, C., Tsien, J.Z. (2000). NMDA receptor-dependent synaptic reinforcement as a crucial process for memory consolidation. *Science*, 290 (5494): 1170-4.

Storch, E.A., Merlo, L.J., Bengtson, M., Murphy, T.K., Lewis, M.H., Yang, M.C., Jacob, M.L., Larson, M., Hirsh, A., Fernandez, M., Geffken, G.R., Goodman, W.K. (2007). D-cycloserine does not enhance exposure-response prevention therapy in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 22 (4): 230-7.

van Berckel, B.N., Hijman, R., van der Linden, J.A., Westenberg, H.G., van Ree, J.M., Kahn, R.S. (1996). Efficacy and tolerance of D-cycloserine in drug-free schizophrenic

patients. *Biol Psychiatry*, 40 (12): 1298-300.

Walker, D.L., Ressler, K.J., Lu, K.T., Davis, M. (2002). Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration or intra-amygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *J Neurosci*, 22 (6): 2343-51.

Werner-Seidler, A., Richardson, R. (2007). Effects of D-cycloserine on extinction: consequences of prior exposure to imipramine. *Biol Psychiatry*, 62 (10): 1195-7.

Wilhelm, S., Buhlmann, U., Tolin, D.F., Meunier, S.A., Pearlson, G.D., Reese, H.E., Cannistraro, P., Jenike, M.A., Rauch, S.L. (2008). Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 165 (3): 335-41.

添付文書「サイクロセリンカプセル 250」明治製菓株式会社。