

=====< 日本近代向精神薬療法史(10) >=====

向精神薬の長期大量多剤併用療法と副作用

風 祭 元

近代向精神薬療法の導入と同じ頃から、わが国の精神科医療は大きく変化した。太平洋戦争開始直前(1940年)にはわが国の精神科病院は165、精神科病床は約24,000床であったが、1950年に精神病患者の自宅監置を禁じる精神衛生法が制定されて、戦後の復興とともに民間立精神科病院の設立が始まり、戦後10年経った1955年には260病院、約44,000床と増加した。この頃から向精神薬が医療に導入されるようになり、精神科病院は1960年には506病院、1970年には896病院、約25万床となった。しかし、精神病(特に統合失調症)患者の早期受診や退院後の社会生活を支援する体制や施設はほとんどなかったため、精神科医療は入院収容中心のものとなった。この頃、抗精神病薬にはChlorpromazine, Levomepromazine, Haloperidol, Carpipramineなど、抗うつ薬としてImipramine, Amitriptylineなどの三環系薬剤、抗不安薬としてChlordiazepoxide, Diazepam, 睡眠薬としてNitrazepamなどが用いられて、主な向精神薬が出揃った。経済復興の波に乗った製薬会社は新製品の利点を強調して自社製品の使用を医師に勧めた。医師も、それまで用いていた薬物で効果が不十分だった患者に対して新しい薬を付加して用い、当初は抗コリン性副作用の改善のために少量を用いていた抗パーキンソン薬(抗パ薬)の併用が常態化し、その用量も次第に増加した。当時は、社会保険診療報酬のうえで、精神科病院の入院料や心理社会的治療の報酬は極めて低く設定されており、薬物を大

量に使用すれば使うほど、いわゆる薬価差益(薬剤の購入価格が診療報酬上の薬価基準価格よりも大幅に低い)によって病院の収入が増すという事情も加わって、向精神薬の多剤大量処方傾向が加速された。

一方、薬理学研究の進歩によって、それぞれの向精神薬の脳内受容体に対する作用の強さが異なることが知られ、また、患者の示す精神症状の基底にある病態生理が次第に明らかにされてきた。例えば、精神運動興奮や幻覚は中脳辺縁系のドパミン経路の過活動によって起こり、意欲減退や自閉などはセロトニン受容体の活性異常が関与するらしいことなどである。それらの知見に基づいて、患者の示す精神症状に応じて、作用機序の異なる複数の薬を用いようという、薬の「標的症候(target symptom)」という概念が生じた。

わが国の精神科領域での多剤併用処方の問題点と定式化されるようになった背景については、以前から筆者¹⁻⁴⁾が詳しく論じているが、以上に述べた事情の他に、わが国古来からの漢方医学の影響(「多くの薬の組み合わせの妙が名処方」)や、他科における多剤併用の著効の経験(結核に対する三者併用療法など)など、さまざまな多元的な理由があったと思われる。

Chlorpromazineをはじめとする抗精神病薬は主に脳内のドパミン神経系のうち中脳一皮質経路の活性を抑制して精神病症状の改善をもたらすと考えられているが、同時に大脳基底部の黒質一線条体経路の活性を阻害してパーキンソンニスムなどの錐体外路症状を引き起こす。この副作用は投与初期に強く起こりやすく、しばし

ば患者の治療拒否や non-compliance の大きな原因となった。この副作用を予防したり改善するためには、抗コリン性の抗パ薬の投与が有効であるので、いつの間にか、抗精神病薬投与の際には抗パ薬を最初から併用処方する慣例が生じた。しかし、抗コリン性の抗パ剤はそれ自身で口渇や便秘などの副作用が強いので、欧米諸国では、1960年代頃から、抗精神病薬療法で抗パ剤をすべての患者に併用する必要はなく、強い副作用が起こった時のみ一時的(p.r.n)に処方すべきだとの考えが強かったが、わが国では抗パ剤の同時処方が慣習的に行われるようになった。

1. わが国の多剤大量処方の歴史

わが国で、向精神薬同士の併用は、向精神薬の導入当時から臨床的に試みられていた。例えば1960年に発行された和田・田中の「最近の精神科薬剤治療とその実際」⁹⁾には、すでに Chlorpromazine・Reserpine (Cp・Rp) の併用療法、Meprobamate と他剤の併用療法の項目がある。しかし、同書には Cp と Rp による強い錐体外路症状についての詳しい記載があるが、その際の対処法としては、投薬中止、イソミタール静注、アトロピン投与があげられており、抗パ剤については触れられていない。向精神薬導入前に、Trihexyphenidyl (アーテン) はパーキンソン病治療剤として使われていたが、精神科医が Cp の副作用治療薬として用いることは広く行われてはいなかった。

1960年代になって、極めて多種類の抗精神病薬が導入された。この時代は薬効の科学的な評価法も確立されておらず、医薬品の宣伝についての規制もほとんどなかったもので、製薬会社は自社製品を競って医家に売り込み、また、一般向けにテレビや新聞雑誌などのマスメディアで派手に宣伝した(アリナミン、グロンサン、アスパラ、チオクタンSなど)。向精神薬についても、各製薬メーカーは自社の新製品の利点を強調し、露骨な販売戦略(病院行事への多額の

寄付、病院で新製品採用の際の無料納入など)を用いたので、医師は従来の薬剤で効果が不十分な患者に、新薬を次々に上乘せして用い、初診患者にも、よりよい効果を求めて効きそうな複数の薬を併用処方する傾向が生じた。また、薬原性錐体外路症状は抗コリン性抗パ剤を併用すれば抑制されることがわかり、抗パ剤でも筋固縮(rigidity)には Trihexyphenidyl (アーテン) が有効; 振戦 tremor には Promethazine (ピレチアなど) がより有効といわれ、副作用防止のために2種以上の抗パ剤の併用処方も日常的に行われるようになった。1970年前後から全国的な学園紛争の余波で精神科における研究活動と学会での討議が停滞し、若手の精神科医が薬物療法についての研修を受ける機会が乏しかったといった事情もあった。

2. 1970～1990年代の向精神薬併用処方の実態

向精神薬療法の中でも併用処方が目立ったのは抗精神病薬である。1970年頃から、わが国の精神科における薬物処方の実態調査の報告が行われるようになった。現在でもよく引用される酒井ら⁹⁾ (1974)、伊藤ら^{7,8)} (1974)、三好ら⁹⁾ (1979)、坂本ら¹⁰⁾ (1989)などの報告が発表された。これらの諸報告では対象や調査の方法などによって成績に若干の差異はあっても、当時、わが国の精神科で治療を受けていた統合失調症患者に対しては、抗精神病薬が平均2～3剤が処方され、70～90%に抗パ剤が併用されていた。これらのデータとわれわれの調査¹¹⁾の一部の要約を表1に示した。

わが国で新規抗精神病薬 Risperidone が承認されて使用可能になった1996年の直前の1995年に行われた全国21精神科施設の患者2,169名の処方実態調査¹¹⁾では、向精神薬(抗パ剤を含む)の平均処方剤数は 4.7 ± 2.2 剤、統合失調症圏の患者では 5.2 ± 2.1 剤で、多剤併用の傾向は変わらなかった。統合失調症患者では1,407名中1,092名(77%)が2剤以上の抗精神

表1 わが国の精神科病院処方調査のまとめ

発表者	患者数	抗精神病薬 (%)				平均剤数	抗パ剤併用%
		1剤	2~3剤	4剤以上			
伊藤ら (1979)	2,274	22.5	68.1	8.8	—	85.7	
三好ら (1979)	693	21.9	56.7	8.1	1.9	71.7	
坂本ら (1989)	1,146	21.9	59.3	7.3	2.1	82.4	
川上ら (1997)	1,407	11.1	63.5	12.8	2.3	89.1	

(文献11より)

病薬を処方され、3剤併用が25%、4剤併用が9%を占めていた。統合失調症の89.1%は抗パ剤を併用(抗パ剤2剤併用が26.7%)し、72.7%が睡眠薬を同時処方されていた。使用されている抗精神病薬はHaloperidol (Hp)が51.3%で最も多く、Levomepromazine (Lp) 36.8%、Chlorpromazine (Cp) 31.1%が続いていた。また、併用の組み合わせで最も多いのはHp+Cp、Hp+Lp、Hp+Cp+Cpなどであった。身体疾患治療薬(降圧薬、下剤など)も72.7%に処方されているが2剤前後である。気分障害患者での向精神薬の平均処方剤数は3.9±1.8剤で、抗うつ薬の他に、約76%が睡眠薬、約50%が抗不安薬を併用処方されていた。新規抗精神病薬の導入以来、精神神経学会や臨床精神神経薬理学会などが中心となって、多剤処方を矯正する努力が始められている。しかし、現在、わが国の精神科病院に入院している患者の約40%は、在院5年以上の長期入院患者で、これまで、通常は数種の抗精神病薬と、抗パ剤、睡眠剤などの併用投与が行われてきており、処方の急激な変更によって病状が変化することも少なくないので、単剤化や減量は思ったほど簡単ではないのが実情である。

現実には、精神科病院への新入院患者(初発・再発を問わず)は精神症状が重く、行動異常を鎮静させるためには短期間はいくつかの薬の併用は止むを得ないことも少なくないが、今後は、できれば初診患者には単剤処方を原則とし、併用が行われた場合には、単剤化や減量を常に念頭に置き、多剤併用大量処方を漫然と続けるこ

とのないよう努めるべきであろう。

これまでの精神科薬物療法は、どのような症状にはどの薬が効くかという研究が主で、症状が安定した患者に対して、どのように薬物療法を維持し、ときには減量や中止すべきかというのストラテジーの研究に乏しかったことは反省しなければならない。

3. 向精神薬の副作用研究の歴史

薬物は普通は生理的物質ではないので、ほとんどがその薬が目的とする主作用の他にさまざまな副作用(有害反応)を持つ。

ChlorpromazineやReserpineが治療薬として用いられるようになって、まず自律神経系の副作用(鼻閉、口渇、便秘など)、代謝内分泌系の副作用(乳汁漏、無月経、肥満など)、薬疹、黄疸などと、パーキンソニスム、ジストニア、アカシジアなどの中枢神経系の副作用が報告された。さらに、稀ではあるが重篤な副作用として、悪性症候群、顆粒球減少症、けいれん発作など、自律神経遮断剤の副作用を中心として、現在知られている有害反応の大部分が1960年代までに報告され、それらを総説的に記述した単行書¹²⁾、伊藤と三浦¹⁵⁾、酒井と木下¹⁶⁾などが発刊された。

精神疾患という病気の特徴から、一部の患者さんに対する薬物療法はinvoluntarilyに行われることがあるという事情もあって、向精神薬療法については、効果の研究と並んで副作用の起こる機序やその予防の研究が精力的に行われた。最初は投与初期に起こる副作用が問題とさ

表2 神経伝達物質受容体遮断作用と副作用

受容体	主要な副作用
ドパミン	錐体外路症状 (パーキンソニスム, ジスキネジア) 内分泌症状 (プロラクチン上昇, 月経異常)
アセチルコリン	眠気, 記憶障害 口渇, 鼻閉, 目の調節障害, 便秘, 尿閉, 射精障害
アドレナリン	起立性低血圧, 頻脈
ヒスタミン	眠気, めまい, 錯乱

(文献 15 より一部改編して引用)

れたが, 服薬が長期的に行われるようになって, 慢性あるいは非可逆性の副作用が注目されるようになった。八木¹⁶⁾は向精神薬の副作用に関する文献数の消長から1950年代は錐体外路症状, 1960年代は各種の臓器に起こる身体症状, 1970年代は遅発性ジスキネジア, 1980年代は悪性症候群がそれぞれの時代の副作用研究の中心であったと述べている。

神経薬理学的研究の進展につれて, 副作用発現の機序は, 各種の受容体遮断作用と密接に関連することが明らかになった。表2は, 各種の受容体遮断作用と副作用の関連の概要を示したものである。副作用の発生はこの他に薬剤側の要因, 個体の感受性, 環境因子など多くの要因によって左右される。

4. わが国における副作用(特に抗精神病薬の長期投薬による)の研究の歴史

向精神薬の副作用のうちで, 精神科医療の実地で最も問題なのは, 抗精神病薬の長期連用によって起こる非可逆性の副作用である。ここではわが国の精神科医療で多くみられる遅発性ジスキネジア, 悪性症候群, 多飲水症候群(水中毒), 巨大結腸症についてのわが国における研究の歴史を述べる。

1) 遅発性ジスキネジア (Tardive dyskinesia; TD)

1952年にクロルプロマジンが導入されて, パーキンソニスムのようなhypertonic-hypokineticな錐体外路性副作用が起こること

が知られていたが, この対極にあるhypotonic-hyperkineticな不随意運動が副作用として起こることを初めて報告したのはSchnöcker M¹⁶⁾(1957)である。彼はこの症状を“Ein eigentümlichen Syndrom in oral Bereich bei Megaphen Applikation”(メガフェン投与中の口部の特異な症候群)と呼んだ。1959年にはSigwald Jら¹⁷⁾が4例を報告し, dyskinésie facio-bucco-linguomasticatoriceと名づけた。1960年代になってUhrbrandとFaubye¹⁸⁾, Hunterら¹⁹⁾, Craneら²⁰⁾により多くの症例報告が続いた。tardiveという用語は通常の英和辞典には載っていないが, ラテン語の“tard”に由来し, 現在では英語圏で広く用いられている。

わが国では, 1966年に宮本ら²¹⁾が入院患者の19.4%にみられた口唇不随意運動をMogue-mogue運動と名づけて報告したのが最初で, その後八木など²²⁾による報告が相次いだ。1970年ころから外国の文献が紹介され始め, 1971年の風祭²³⁾の1960年代以前の外国文献の紹介により注目されるようになった。わが国でも多くの研究が行われ, 主な研究成果は渡辺・江原編著の「遅発性ジスキネジアの臨床」²⁴⁾にほぼまとめられている。

2) 悪性症候群 (malignant syndrome)

悪性症候群は抗精神病薬などの投与によって起こる高熱, 錐体外路症状, 意識障害を主症状とし, しばしば血清CK上昇を伴って, ときには致死的な転帰をとる症候群である。Ayd FJ²⁵⁾がfatal hyperpyrexiaの名で1956年に最初に報

告し、Delay JとDeniker P²⁶⁾が1965年に“*syndrome neurovégétatif malin*”と名づけた。この症候群は主にフランスで研究が進められ、英語で“*Neuroleptic malignant syndrome*”として紹介された。北米では1980年代になってから大きく注目されて研究された。

わが国では1974年に古賀ら²⁷⁾、大塚ら²⁸⁾によって症例報告と概念の紹介が行われ、その後報告例が急増し、当初はフランス語で「サンドロ・マラン」と呼ばれた。同様の症状群が抗パ薬の断薬や、麻酔科領域でも起こる(悪性高熱症)ことが知られ、疫学や病態の研究が盛んに行われた。1986年から3年間、厚生省悪性症候群研究班が組織され、本症候群についての知見が集積された。その成果を基礎にして、山脇が「悪性症候群」²⁹⁾を発行し、全国の精神科医が本症候群の診断・予防・治療に留意するようになった。悪性症候群の際にはベットサイドの臨床症状の他に、血中クレアチンキナーゼ(CK)高値、白血球増多症などの臨床検査所見の異常が特徴的であることが知られて、早期診断が比較的容易になり、ドパミン作動薬のBromocriptineや末梢性筋弛緩薬のDantroleneが治療に用いられるようになって、わが国で、本症候群による重篤な死亡症例は少なくなった。

3) 病的多飲水と水中毒

病的多飲水(Pathological water drinking (polydipsia))は、強迫的に多量の水(1日量10~15リットルに及ぶ)を摂取する状態で、そのために水分過剰状態から低ナトリウム血症、脳浮腫状態が起こり、その結果生じる嘔吐、けいれん、意識障害などの症候群が「水中毒(water intoxication)」といわれる。もともと多飲水や多尿は糖尿病や尿崩症の症状として知られていたが、それ以外の精神病的な強迫的飲水はpotomaniaといわれていた。

精神科で向精神薬が用いられ始めた1970年代から欧州では本症状群の報告があり、すべてが必ずしも向精神薬の副作用とは考えられてい

なかったが、現在では、大部分が抗精神病薬の長期大量服用患者に起こることがわかってきた。その要因の1つとして、薬原性の「抗利尿ホルモン不均衡症候群(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone; SIADH)」が考えられている。

わが国の精神科領域での最初の水中毒の症例報告は1975年の大宮司ら³⁰⁾の躁うつ病患者の症例であると思われる。その後、1980年代になって、吉田ら³¹⁾、浜副ら³²⁾、堀ら³³⁾による報告が相次いだ。1986年に村木³⁴⁾が病態生理について詳しく述べ、1988年に松田³⁵⁾が247例という多数の多飲水症の報告を行った。その後、多飲水症についてのスクリーニングの基準が示されて、以後、本症候群の病態生理、治療、看護などについての研究が行われるようになったが、現在でも長期入院患者の多い精神科病院では重大な問題である。

4) 巨大結腸症とイレウス

向精神薬(特に抗精神病薬、抗うつ薬、抗パ薬)の投与によって起こる消化器系の急性副作用には、悪心、嘔吐、口渇、便秘などがある。これらの薬物の年余にわたる長期投薬によって起こる特有な副作用が、下部消化管に起こる巨大結腸症とその結果起こる慢性便秘、イレウスである。これらは欧米の成書には詳しい記載がほとんどない、これは、強い抗コリン作用を有する多量の抗精神病薬や抗うつ薬を抗コリン性抗パ剤と併用して長期の投薬が行われている、わが国の精神科病院にいわば特有な副作用である。

欧米でも、Phenothiazine系薬物の内服によって起こる急性の腸管拡張についての報告は1960年頃から散見されるが、わが国で、精神科病院入院患者におけるイレウスが注目されるようになったのは、1970年代の栗岡³⁶⁾、羽田ら³⁷⁾の報告以後である。その後、羽田ら³⁸⁾、三好ら³⁹⁾、堀ら⁴⁰⁾などによって臨床的所見が詳しく研究された。1997年に羽生ら⁴¹⁾は松沢病院の長期入院患者のうち、麻痺性イレウスと診断された22例(8例は結腸切除術施行)について詳しい大腸運

動機能検査を行った結果を報告した。全例が統合失調症患者で抗精神病薬と抗パ剤を服用しており、86.4%に大腸通過時間延長、73%に巨大結腸症がみられた。切除結腸の組織学的検査では全例にAuerbach神経叢の変性と萎縮が認められた。わが国の精神科病院の長期入院患者の大多数は高度の便秘を訴えて大量の下剤を常用しており、人口の高齢化に伴ってこの副作用は増加しているが、このような長期大量投薬が行われない欧米での研究が少ないので、研究と報告があまり多くないが、病院精神医学の実地では注目される副作用^{42,43)}である。

文献

- 1) 風祭 元：精神科長期薬物療法の再検討—主に非可逆性副作用の視点から。精神経誌 76：663-667, 1974
- 2) 風祭 元：精神病院における向精神薬療法—わが国における現状と課題。精神経誌 99：808-815, 1997
- 3) 風祭 元：わが国の精神科医療における長期大量多剤投与とその副作用。精神医学 39：1181-1187, 1997
- 4) 風祭 元：多剤併用療法の功と罪。臨床精神医学 32：615-619, 2003
- 5) 和田豊治, 田中善立：最近の精神科薬剤治療とその実際。金原出版, 1960
- 6) 酒井正雄, 森口祥子, 斉藤 惇：精神科薬物療法についての調査—横浜市医療扶助患者の場合—。精神医学 16：661-689, 1974
- 7) 伊藤 斉, 開沢茂雄, 大塚俊男ほか：精神分裂病に対する薬物療法実態調査に関する研究。精神薬療基金年報 6：187-195, 1974
- 8) 伊藤 斉, 藤井康男, 開沢茂雄ほか：薬歴調査システムによる向精神薬療上の実態調査に関する研究。精神薬療基金年報 11：236-244, 1980
- 9) 三好宣明, 金子嗣郎, 小林暉佳ほか：松沢病院における薬物療法の推移（第1報）。精神薬療基金年報 9：258-266, 1979
- 10) 坂本 淳, 小畑信彦, 篠田和雄ほか：東北地方7施設に置ける向精神薬の処方調査—1979年との比較。精神神経誌 91：28-39, 1989
- 11) 川上富美郎, 中嶋照夫, 小山 司ほか：精神科薬物治療における多剤併用の実態調査。精神科治療学 12：795-803, 1997
- 12) Shader RI, DiMascio A：Psychotropic drugs side effects, The Williams & Wilkins, 1970
- 13) 伊藤 斉, 三浦貞則編：向精神薬—その効用と副作用（第2版）。医学図書出版, 1976
- 14) 酒井正雄, 木下 潤：向精神薬の副作用（I）（II）。塩野義製薬, 1978
- 15) 八木剛平：精神分裂病の薬物治療学。金原出版, pp45-88, 1993
- 16) Schönecker M：Ein eigentümlichen Syndrom in oralen Bereich by Megaphen Applikation. Nervenarzt 28：35, 1957
- 17) Sigwald J, Bouttier D, Raymondeaud C et al：Quatre cas de dyskinésie facio-linguo-masticatoire à évolution prolongée secondaire à un traitement par les neuroléptiques. Rev Neurol 100：751-755, 1959
- 18) Uhrbrand L, Faubrye A：Reversible and irreversible dyskinesia after treatment with perphenazine, chlorpromazine, reserpine and electroconvulsive therapy. Psychopharmacologia 1：408-418, 1960
- 19) Hunter R, Earl CJ, Thornicroft S：An apparent irreversible syndrome of abnormal movements following phenothiazine medication. Proc Roy Soc Med 57：758-762, 1964
- 20) Crane GE：Tardive dyskinesia in patients treated with major neuroleptics: a review of the literature. Amer J Psychiat 124 (Suppl 40)：40-48, 1968
- 21) 宮本哲雄, 吉田光雄, 岩田 高ほか：精神障害者に観られる口唇性不随意運動（もぐもぐ運動）。九州神経精神医学 12：591-604, 1966
- 22) 八木剛平：向精神薬による非可逆性錐体外路症状について。神奈川県精神医学会誌 22：9-12, 1971
- 23) 風祭 元：遅発性ジスキネジア—外国における研究。精神医学 13：840-835, 1971
- 24) 渡辺昌祐, 江原 嵩：遅発性ジスキネジア。新興医学出版社, 1991
- 25) Ayd FJ Jr：Fatal hyperpyrexia during chlorpromazine therapy. J Clin Exp Psychopath 17：189-192, 1956
- 26) Delay J, Deniker P：Sur quelques erreurs de prescription des médicaments psychiatriques. Bull Mem Soc Méd Hop Paris 116：487, 1965
- 27) 古賀良彦, 斉藤昌治, 荻田和宏ほか：抗精神病薬による悪性症候群（Syndrome malin）と思われる7例。神奈川精神医学会誌 25：1, 1974
- 28) 大塚宣夫, 古賀良彦, 斉藤昌治ほか：NeurolepticaによるSyndrome malinについて。臨床精神医学 3：961-973, 1974
- 29) 山脇成人：悪性症候群—病態・診断・治療—。

- 新興医学出版, 1989
- 30) 大宮司信, 塚本隆三, 伊藤直樹ほか: 多飲により水中毒を起こした躁うつ病の1例. 精神医学 17: 947-952, 1975
 - 31) 吉田秀夫, 池崎 明, 高橋 良: 抗精神病薬投与によりADH過剰症候群(SIADH)を起こした緊張型分裂病の1症例. 精神医学 25: 511-518, 1983
 - 32) 浜副 薫, 久葉周作, 土江春隆ほか: 抗利尿ホルモン不適合症候群(SIADH)を合併した精神分裂病の1症例. 精神医学 25: 715-721, 1983
 - 33) 堀 彰, 永山幸男, 島藺安雄: 向精神薬の長期服用患者にみられる抗利尿ホルモン分泌の異常. 精神薬療基金年報 15: 325-330, 1984
 - 34) 村木健郎: 精神分裂病者にみられた強迫的飲水及び水中毒. 臨床精神医学 15: 1367-1375, 1986
 - 35) 松田源一: 精神障害者に発生する多飲の臨床的諸特性—水中毒準備状態の早期発見に向けて— . 精神医学 30: 169-176, 1988
 - 36) 栗岡良幸: フェノチアジン系薬剤イレウスの1回復症例—臨床症状, 治療方針および文献的考察. 精神医学 14: 567-571, 1972
 - 37) 羽田 忠, 関 忠盛, 矢野和之: 消化器系に対する精神安定剤の影響, 精神薬療研究年報 4: 230-235, 1972
 - 38) 羽田 忠, 矢野和之, 関 忠盛: 精神病院在院患者にみられる麻痺性イレウスの臨床的・病理的検索. 精神医学 21: 71-73, 1979
 - 39) 三好宣明, 金子嗣郎, 小林暉佳: 松沢病院における薬物療法の推移(第2報). 精神薬療基金年報 10: 258-266, 1981
 - 40) 堀 彰, 大久保健, 吉野邦英: 向精神薬長期服用中の精神科入院患者の腹部単純レントゲン写真所見—巨大結腸症の発生頻度. 精神医学 29: 603-607, 1987
 - 41) 羽生 丕, 大石陽子, 木田孝志ほか: 分裂病入院患者にみられる慢性便秘・麻痺性イレウス・巨大結腸症. 精神医学 39: 23-29, 1997
 - 42) 風祭 元: 抗精神病薬長期投与に伴う慢性便秘・イレウス・巨大結腸症. 精神神経薬理シンポジウム 22: 5-12, 1995
 - 43) 羽生 丕, 風祭 元: 慢性便秘・麻痺性イレウス・巨大結腸症. 臨床精神医学 25: 1183-1188, 1996

*

*

*