

統合失調症外来患者への対面式アンケートによる抗精神病薬の併用及び副作用発現の調査

廣澤伊織,* 荻野未央, 真野泰成, 田島正教, 大内かおり,
加藤芳徳, 小瀧 一, 旭 満里子, 山田治美

A Face-to-face Questionnaire Survey on the Use of Multiple Antipsychotics and the Manifestation of Side Effects in Outpatients with Schizophrenia

Iori HIROSAWA,* Mio OGINO, Yasunari MANO, Masataka TAJIMA, Kaori OHUCHI,
Yoshinori KATO, Hajime KOTAKI, Mariko ASAH, and Harumi YAMADA
*School of Pharmacy, International University of Health and Welfare, 2600-1 Kitakanemaru,
Otawara, Tochigi 324-8501, Japan*

(Received April 6, 2011; Accepted August 22, 2011; Published online September 2, 2011)

We investigated the use of multiple antipsychotics and the manifestation of side effects in outpatients with schizophrenia and compared the results of patients who received 1 antipsychotic (monotherapy) with those of patients who received more than 1 antipsychotic (multidrug therapy). To achieve this, we visited 8 community life-support centers and conducted a face-to-face questionnaire survey with 47 outpatients. Sixteen (34%) of these patients had received monotherapy and 31 (66%), multidrug therapy. Complaints involving the central nervous system, anticholinergic symptoms, metabolic symptoms (weight gain, increase in blood glucose, etc.), and extrapyramidal symptoms were seen across the patients. The average incidence of side effects was 2.2 per person in the monotherapy group and 4.8 in the multidrug-therapy group. The number of nonantipsychotic drugs used concomitantly in the monotherapy group was also smaller than that used in the multidrug-therapy group (2.3 and 5.0 per person, respectively). Further, we analyzed the 47 patients as described above; 20 patients received typical antipsychotics (TA group), 10 patients received atypical antipsychotics (AA group), and 17 patients received both typical and atypical antipsychotics (MIX group). The average incidence of side effects in the TA, AA, and MIX groups was 2.8, 3.2, and 5.5 per person, respectively, and the number of nonantipsychotic drugs used concomitantly was 2.2, 3.2, and 6.1, respectively. On the basis of our results, it can be suggested that monotherapy with an atypical antipsychotic can reduce both the number of nonantipsychotic drugs used concomitantly and the average incidence of side effects.

Key words—schizophrenia; antipsychotic; multidrug therapy; face-to-face questionnaire

緒 言

統合失調症の治療は、抗精神病薬による薬物療法が中心であり、¹⁾ この抗精神病薬は大きく定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬に分類されている。この中で、1950年代から使用されている定型抗精神病薬は、陽性症状に対し非常によく効果を発揮するが、陰性症状に対してほとんど効果を発揮しないこと、錐体外路症状（以下、EPS: extrapyramidal symptom）や抗コリン作用の副作用が生じ易いこと、また多剤併用投与を招くなどの問題が指摘されている。²⁾ これに対し、1980年代後半に開発された

非定型抗精神病薬は、EPSが生じ難く、陽性症状に加えて陰性症状にも効果があるとされており、³⁾ 原則として、単剤で効果を発揮するため、現在では非定型抗精神病薬を主体とした単剤療法が推奨されている。^{2,4)}

しかしながら、わが国では依然として抗精神病薬の多剤併用療法が継続しており、⁵⁾ 今までに、診療録を基にした調査報告などにより、統合失調症の入院及び外来患者における多剤併用投与の実態や、多剤併用による副作用発現リスクの増加、またそれに伴う患者のQOL (Quality of life) やコンプライアンスの低下など、抗精神病薬の多剤併用による問題点が明らかにされてきた。⁶⁾ さらに、日本における統合失調症の患者約73万人⁷⁾のうち、入院患者は

国際医療福祉大学薬学部

*e-mail: hirosawa@iuhw.ac.jp

約 20 万人，外来患者は約 53 万人と約 7 割の患者が外来にて治療を行っており，⁸⁾ 統合失調症の治療では外来における薬物治療の重要性が増していると考えられる。しかしながら，現在外来にて治療中の患者を対象に，実際に服用している薬剤と副作用について，特に服用時点における患者からの直接の副作用情報を，対面にて聞き取り調査した報告はない。

そこで，本調査では，統合失調症の外来患者における副作用発生状況や抗精神病薬の多剤併用に関する問題点を明らかにし，統合失調症の薬物治療の適正化を図るために，統合失調症外来患者を対象に，抗精神病薬の使用状況，抗精神病薬以外の服用薬剤（以下，併用薬）の使用状況及び副作用の発現状況について対面式アンケートを行った。

方 法

1. 調査期間及び対象患者 2007 年 6 月-8 月の期間に，地域作業所及び就労訓練所の 7 施設に通う，統合失調症患者 47 名を対象とした。これら対象者は，外来通院にて薬物治療中であり，また症状はアンケートに対応できる状態にコントロールされていた。なお，アンケート調査は，書面を用いて調査の趣旨と倫理的配慮を説明し，協力の同意を得た者を対象として行った。

2. 統合失調症患者における「抗精神病薬」の使用状況のアンケート調査 統合失調症患者が実際に服用している薬剤や発現している副作用を把握するために，あらかじめ作成した質問用紙を用い，無記名にて対面式アンケート調査を行った。

アンケート内容は，(1)性別，年代，(2)現病歴（発症年齢，入院回数，現在行っている治療法），(3)薬剤の切り替えの有無，服薬コンプライアンス等の薬の服用状況，(4)現在の服用薬剤及びその処方，(5)現在困っている随伴症状・副作用とした。アンケートの回答方法は選択肢形式と記述形式を併用し，服用薬剤情報については，お薬手帳，又は医療機関で患者に渡される薬の説明書を持参してもらい，それらを調査して回答を得た。

本調査では，1 患者に処方された抗精神病薬 1 品目を 1 剤としてカウントし，全患者 47 名における定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の使用状況を調査した。

3. 抗精神病薬の単剤群と多剤併用群における併

用薬の使用状況と副作用発現状況の調査 本調査では，抗精神病薬が 1 剤のみ処方されている患者を「単剤群」，抗精神病薬が 2 剤以上処方されている患者を「多剤併用群」とし，抗精神病薬の単剤群と多剤併用群における併用薬の使用状況と副作用発現状況の比較を，以下の方法で行った。

併用薬の使用状況について，1 患者当たりの併用剤数（剤）は，1 患者が使用する抗精神病薬を除く併用薬 1 品目を 1 剤としてカウントし，平均値を算出した。各併用薬の使用率（%）は，併用薬の使用患者数を全患者数で除して算出した。

副作用発現状況は，Table 1 に示すように，21 項目の副作用から選択してもらい，その他の症状については自由記載とした。副作用発現件数（件）は，1 患者に発現した副作用を項目別にその件数をカウントし，平均値を算出した。次に，副作用 21 項目を薬理的成因機序別に①抗コリン性副作用（口渇，目のかすみ，便秘），②EPS（筋肉のこわばりや硬化，筋肉の震え，顔や腕の不随意運動），③代謝系副作用（体重増加，糖尿病，血糖値の上昇，中

Table 1. Contents of the Questionnaire on Side Effects
■副作用について，現在どのような症状で困っているか。（複数選択可）

症 状	分 類
1. 口渇 2. 目のかすみ 3. 便秘	抗コリン症状
4. 筋肉のこわばりや硬化 5. 筋肉の震え 6. 顔や腕の不随意運動	EPS
7. 体重増加 8. 糖尿病 9. 血糖上昇（糖尿病以外） 10. 中性脂肪の上昇	代謝系副作用
11. 頭痛 12. もやもや感やイライラ感 13. 物忘れ	精神系副作用
14. 発作 15. 心拍数の増加 16. 血圧の低下 17. 発熱 18. 眠気 19. 生理不順 20. 吐き気 21. その他（自由回答）	その他の副作用

性脂肪の上昇), ④精神系副作用 (頭痛, もやもや感やイライラ感, 物忘れ), ⑤その他の副作用 (①-④以外) の5つに分類し, 副作用発現率についての検討を行った. 副作用発現率 (%) は, 副作用の発現者数を全患者数で除して算出した.

統計解析は, 1患者当たりの併用剤数及び副作用発現件数の解析には χ^2 検定, 併用薬の使用率と副作用発現率の解析には Student's *t*-検定を用いた. いずれの検定においても, 危険率5%未満の場合を有意差ありと判定した.

4. 抗精神病薬の定型群, 非定型群, 混合群における併用薬の使用状況と副作用発現状況の調査

本調査では, 全患者47名を, 定型抗精神病薬のみを使用しているものを「定型群」, 非定型抗精神病薬のみを使用しているものを「非定型群」, 定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬を併用しているものを「混合群」と定義し, 定型群, 非定型群及び混合群における併用薬の使用状況と副作用発現状況の比較を, 3.と同様の方法で行った. さらに, 「既にEPSを発現している患者」及び「抗パーキンソン病薬併用患者」を抽出し, どちらか一方でも当てはまる患者の人数を「EPS発現患者総数」として算出し, 各群で比較した.

結 果

1. 統合失調症患者における「抗精神病薬」の使用状況の調査 全患者47名の男女比は, 男性30名 (64%), 女性17名 (36%) であった. 年齢は20代が7名 (15%), 30代が14名 (30%), 40代が13名 (28%), 50代が9名 (19%), 60代が4名 (8%) であり, 30歳代から40歳代の患者が最も多かった.

調査期間中に処方されていた全抗精神病薬は21品目, 全処方剤数は114剤であった. その中で, 定型抗精神病薬は16品目, 処方剤数は78剤 (処方率68%), 非定型抗精神病薬は5品目, 36件 (処方率32%) であった (Fig. 1).

抗精神病薬以外の薬を併用している患者は47名中46名 (98%) であり, なんらかの副作用を1つ以上訴えた患者も46名 (98%) であった.

2. 抗精神病薬の多剤併用における併用薬の使用状況と副作用発現状況の調査 全患者47名の単剤群と多剤併用群の比率は, 単剤群34% (16名,

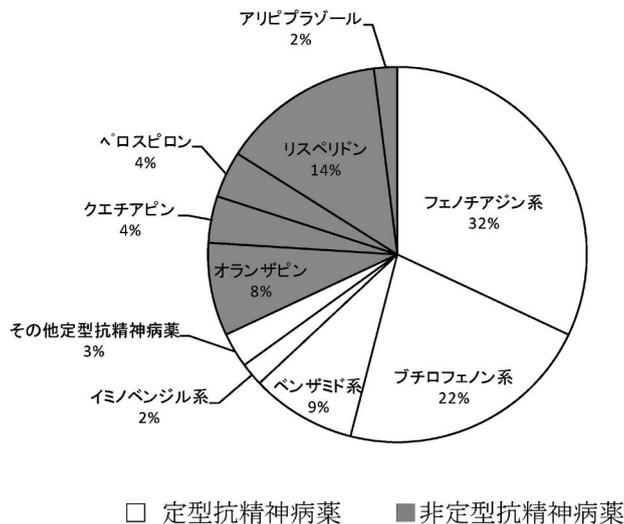


Fig. 1. Prescription Rate of Typical and Atypical Antipsychotics

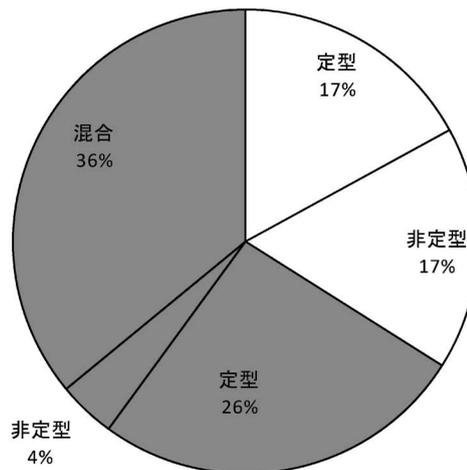
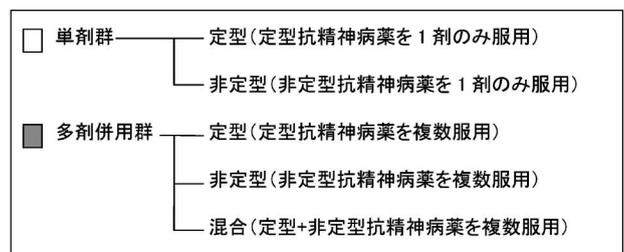


Fig. 2. Rate of Antipsychotic Use in Monotherapy and Multidrug-therapy Groups (n=47)

内訳は, 定型抗精神病薬単剤群8名, 非定型抗精神病薬単剤群8名), 多剤併用群66% (31名, 内訳は, 定型抗精神病薬多剤併用群12名, 非定型抗精神病薬多剤併用群2名, 定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の併用群17名) であった (Fig. 2).



併用薬の1患者当たりの使用剤数は、単剤群 2.3 ± 1.5 剤（平均値 \pm 標準偏差）、及び多剤併用群 5.0 ± 3.0 剤であり、多剤併用群のほうが有意に多かった ($p < 0.001$)。さらに、併用薬の使用率について、抗パーキンソン病薬の使用は単剤群 38%、多剤併用群 87% ($p < 0.001$)、また抗不安薬では単剤群 25%、多剤併用群 61% ($p < 0.05$) となり、ともに多剤併用群のほうが有意に高かった (Fig. 3)。睡眠薬、抗てんかん薬及び下剤に関しては、単剤群と多剤併用群に有意な差は認められなかった。

また、1患者に発現した副作用発現件数は、単剤群 2.2 ± 2.5 件、及び多剤併用群 4.8 ± 3.0 件となり、多剤併用群が有意に多かった ($p < 0.001$)。副作用発現率は、代謝系副作用が単剤群 38% に対し多剤併用群 74% ($p < 0.05$)、精神系副作用が単剤群 43% に対し多剤併用群 77% ($p < 0.05$) となり、両者の差は有意であった (Fig. 4)。しかし、抗コリン症状、及び EPS については、多剤併用群の方が多い傾向を示したが、有意な差はみられなかった。

3. 抗精神病薬の定型群、非定型群、混合群における併用薬の使用状況と副作用発現状況の調査
全患者 47 名の定型群、非定型群及び混合群の患者の割合は、定型群 43% (20 名)、非定型群 21% (10 名) 及び混合群 36% (17 名) であった。

併用薬の使用剤数は、混合群 6.1 ± 3.1 剤、定型群 3.2 ± 1.9 剤、非定型群 2.2 ± 1.7 剤となり、混合群と非定型群間でその差は有意 ($p < 0.001$) であったが、定型群と非定型群間では有意な差はみられなかった。また、併用薬の使用率では、抗パーキン

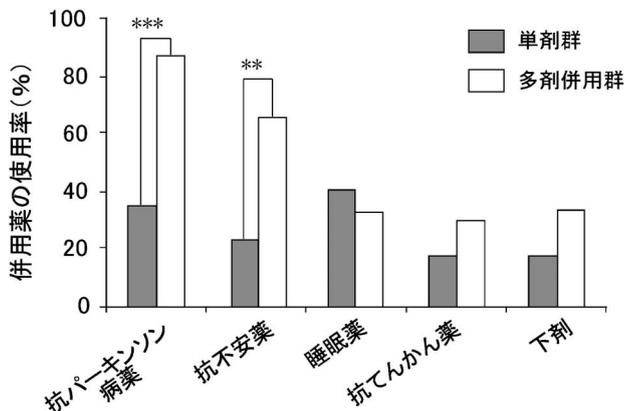


Fig. 3. Prescription Rates of Concomitant Drugs in Monotherapy and Multidrug-therapy Groups
** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. monotherapy group.

ソン病薬が定型群 80%、非定型群 20%、混合群 76% となり、定型群と非定型群間 ($p < 0.001$)、及び混合群と非定型群間 ($p < 0.01$) でそれぞれ有意差が認められた (Fig. 5)。睡眠薬の使用率においても、定型群 65%、非定型群 10%、混合群 76% となり、定型群と非定型群間 ($p < 0.01$)、及び混合群と非定型群間 ($p < 0.001$) でそれぞれ有意差がみられた。一方、下剤の使用率は定型群 15%、非定型群 10%、混合群 53% となり、混合群と非定型群間の差は有意 ($p < 0.05$) であったが、定型群と非定型群間では有意差は認められなかった。

次に、副作用発現状況では、副作用発現総件数が定型群 3.20 ± 2.38 件、非定型群 2.80 ± 2.70 件、及び混合群 5.47 ± 3.45 件となり、混合群と非定型群

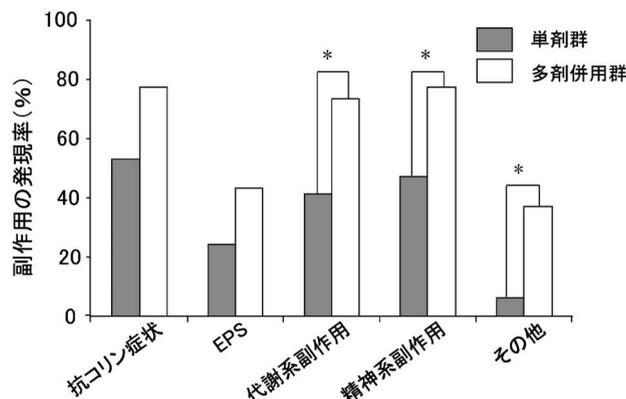


Fig. 4. Incidence Rate of Side Effects in Monotherapy and Multidrug-therapy Groups
* $p < 0.05$ vs. monotherapy group. EPS: extrapyramidal symptom.

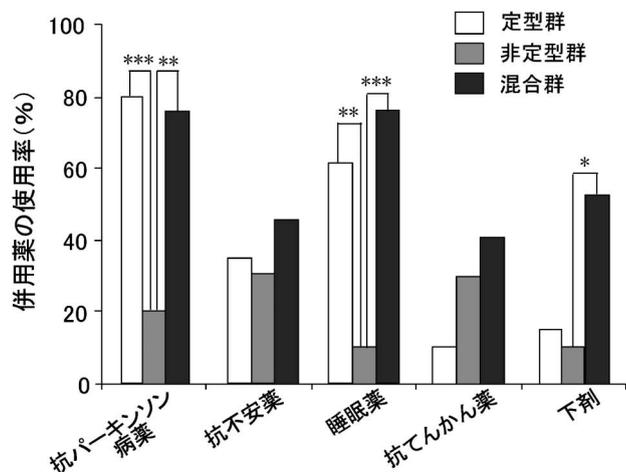


Fig. 5. Prescription Rate of Concomitant Drugs in Typical Antipsychotic, Atypical Antipsychotic, and Mixed Groups
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. atypical antipsychotic.

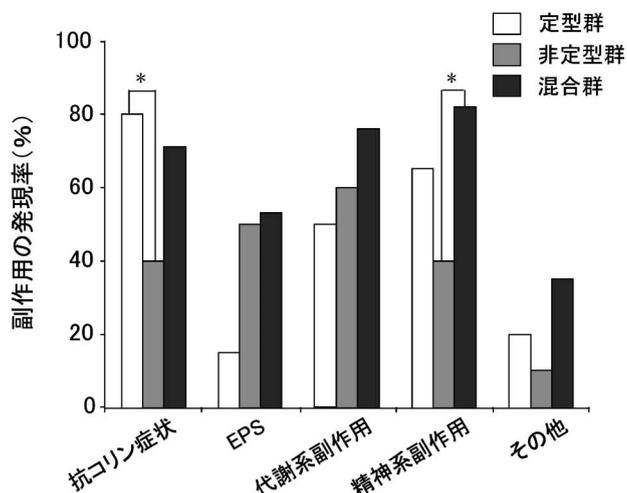


Fig. 6. Incidence Rate of Side Effects in Typical Antipsychotic, Atypical Antipsychotic, and Mixed Groups
* $p < 0.05$ vs. atypical antipsychotic. EPS: extrapyramidal symptom.

で有意な差がみられた ($p < 0.05$) が、定型群と非定型群間では差は認められなかった。副作用発現率については、抗コリン症状が定型群 (80%)、混合群 (71%)、非定型群 (40%) の順に多く、定型群と非定型群間でのみ有意差 ($p < 0.05$) が認められた (Fig. 6)。精神系副作用は混合群 (82%)、定型群 (65%)、非定型群 (40%) の順に多く、混合群と非定型群との間に有意差 ($p < 0.05$) が認められたが、定型群と非定型群の間に有意差はなかった。しかし、代謝系副作用及び EPS の発現率は、定型群、非定型群及び混合群間に差はみられなかった。

そこで、「既に EPS を発現している患者」及び「抗パーキンソン病薬併用患者」を抽出し、どちらか一方でも当てはまる患者の人数を「EPS 発現患者総数」として算出した。その結果、EPS 発現患者総数から求めた EPS 発現率は、定型群 80%、非定型群 50%、混合群 88% となり、非定型群が他の 2 群に比べ有意に EPS 発現患者総数が低い値となった ($p < 0.001$) (Table 2)。

考 察

本研究では、外来通院中の統合失調症患者における抗精神病薬の使用状況と副作用の発現についてアンケート調査を実施した。本研究は 47 症例の結果からの考察となるが、外来患者における服用の実態と副作用発現の現状が明確にできたと考える。

統合失調症の治療は、Freeman ら (1967 年) に

Table 2. Incidence Rate of Extrapyramidal Symptoms in the Typical Antipsychotic, Atypical Antipsychotic, and Mixed Groups

	定型群	非定型群	混合群
対象人数	20	10	17
EPS 発現患者数	3 (15%)	5 (50%)	9 (53%)
抗パーキンソン病薬併用患者数	16 (80%)***	2 (20%)	13 (76%)**
EPS 発現患者総数	16 (80%)***	5 (50%)	15 (88%)***

** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. 非定型群.

より抗精神病薬の多剤併用療法が単剤療法に比べ有意な治療効果がみられないこと⁹⁾が報告され、欧米諸国においては多剤併用療法が衰退していった。一方わが国では、1980 年代よりこの多剤併用の問題が注目され、1998–2005 年に報告された国内の多剤・大量療法からの単純化・単剤化の症例報告で成功率は 71% (375/527 例) に達している。¹⁰⁾しかし、多くの処方調査した報告では、定型抗精神病薬を中心とする多剤併用療法が継続して行われているのが現状である。⁵⁾ 今回のアンケート調査においても、対象患者から収集した全抗精神病薬のうち、68% が定型抗精神病薬であり、さらに抗精神病薬の多剤併用患者の割合は 66% を占めており、依然として抗精神病薬の多剤併用療法が継続していることが示された。

これまで多くの研究者により、統合失調症患者を対象に抗精神病薬の多剤併用療法の問題点についての処方調査が行われてきた。それらの調査結果では、抗精神病薬の多剤併用療法は、服薬コンプライアンスを低下させる、⁶⁾ 死亡率を増加させる¹¹⁾などの問題点が指摘されている。また、抗精神病薬が増えることで様々な副作用が生じ易くなり、副作用の対処に必要な薬も増え、その結果、薬が雪だるま式に増えてしまう危険性も報告¹²⁾されている。今回の調査においても、併用薬剤数は多剤併用群においては平均 5.0 剤であり、単剤群の 2.3 剤に比べて有意に多かった。また、抗パーキンソン病薬や抗不安薬の使用率も、多剤併用群が単剤群を上回っていた。このことから、抗精神病薬を単剤で使用することで、併用薬剤数や抗パーキンソン病薬、抗不安薬の併用を減らすことができると考えられる。また副作用発現件数に関しては、多剤併用群で平均 4.8 件と、単剤群の 2.2 件に比べて多く、副作用発現率も

多剤併用群が単剤群を上回っていたことから、抗精神病薬の単剤化により副作用発現率が減少し、患者のQOLが改善できると考えられる。

非定型抗精神病薬は、定型抗精神病薬に比してEPSを誘発させ難いことが特徴¹³⁾であるが、これは単剤で治療されることを原則としており、定型抗精神病薬と併用した場合に、非定型抗精神病薬のEPSが少ないという特徴は消失することが報告されている。¹⁴⁾ 三澤ら(2005年)の処方調査では、定型抗精神病薬のみの処方及び非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬の併用処方は非定型抗精神病薬のみの処方に比べて、副作用及び併用薬の増加が認められたことを明らかにしている。⁵⁾ われわれの調査からも、定型群と混合群は非定型群に比べて、併用薬の使用の増加のみならず副作用発現の増加をまねく危険性があることが明らかとなった。

一方、ほとんどの副作用項目において定型群と混合群は非定型群より、その発現率が高い結果であったが、代謝系副作用とEPSの発現率に関しては、有意な差はなかったものの、非定型群と混合群が定型群と比べて高い傾向を示した。非定型抗精神病薬は体重増加や血糖・中性脂肪上昇などの代謝関連の副作用を生じ易い¹⁵⁾ため、非定型群と混合群において、定型群よりも代謝系副作用が高い値を示したと思われる。EPS発現率は定型群が最も少なく、非定型群、混合群が多かったのに対し、EPSの治療薬である抗パーキンソン病薬の使用率は非定型群が最も少なく、定型群、混合群が多いという結果であった。このことから、定型群の患者は、定型抗精神病薬の副作用としてEPSが発症したため、本調査時において抗パーキンソン病薬が処方され、そのためEPSを発現していないと考えられた。そこで、抗パーキンソン病薬の併用率がおおむねEPS発現率を反映する¹⁶⁾とされていることから、本調査では、仮定上のEPS発現患者として、「既にEPSを発現している患者」と「抗パーキンソン病薬併用患者」のどちらか一方でも当てはまる患者の人数を算出し、EPS発現率の再検討を行った結果、非定型群の50%に対し、定型群80%及び混合群88%と大きく上回っていた。この結果は、非定型抗精神病薬を使用することで、抗パーキンソン病薬の併用及びEPSの発現を減少させることを示すと考えられる。

天正ら(2008年)は「薬物治療の継続に最も重

要な要因は何か」について統合失調症患者にアンケート調査した結果、外来患者のコンプライアンスを上げるためには、まず薬の味や大きさ、色、形よりも薬の数や種類、服用回数に目を向けるべきであると報告している。¹⁷⁾ この点からも、統合失調症の薬物治療においては抗精神病薬の単剤化が重要であることが考えられる。しかし、本調査においても、抗精神病薬の多剤併用療法が行われている患者は多く、またそれら患者において併用薬の使用や副作用発現が多いという実態が示された。入院患者に比べ症状や副作用が比較的安定していると思われる外来患者においても、統合失調症患者の薬物治療がまだ単剤化になっていない問題点を示している。今後、非定型抗精神病薬の単剤化により併用薬及び副作用を軽減することで、患者のコンプライアンス向上につながり、外来での治療の適正化や、それに続く社会生活の復帰につながると考えられる。

謝辞 当アンケート調査にご協力頂いた、クラブハウスはばたき、クッキングハウス、社会福祉法人てしま福祉会・咲笑、社会福祉法人かがやき神戸、及び社会福祉法人木の芽福祉会・みかげ障害者地域生活支援センター、社会福祉法人JHC板橋会サン・マリーナ、及び柊の家のスタッフに感謝申し上げます。

REFERENCES

- 1) Yoshio T., Kurosawa M., Sugimura K., Nakagawa M., Ide M., Uno J., Miyamoto N., Umeda K., Miwa T., Tensho M., *Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.*, **10**, 1721-1731 (2007).
- 2) Yamamoto Y., Kitamura S., Morimoto K., Furukawa K., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **45**, 197-200 (2009).
- 3) Oshibuchi H., Tomitaka S., Ishigooka J., *Yakkyoku*, **56**, 2747-2751 (2005).
- 4) Fujii Y., *Jpn. J. Clin. Psychiatry*, **30**, 1039-1045 (2001).
- 5) Misawa H., Kato Y., *J. Jpn. Assoc. Psychiatric Hosp.*, **24**, 74-77 (2005).
- 6) Ueda H., Sakai A., *Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.*, **6**, 1343-3474 (2002).
- 7) Ministry of Health, Labour and Welfare: <<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/02/index.html>>, cited 29 August, 2011.

- 8) Ohtsuka M., Takeuchi N., *Yakkyoku*, **56**, 2762–2769 (2005).
- 9) Freeman H., *Psychopharmacol. Bull.*, **4**, 1–27 (1967).
- 10) Miyamoto S., Morokawa Y., *Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.*, **9**, 2177–2187 (2006).
- 11) Waddington J. L., Youssef H. A., Kinsella A., *Br. J. Psychiatry*, **173**, 325–329 (1998).
- 12) Sato K., Endo Y., Nagai T., *The Pharmaceuticals Monthly*, **51**, 949–953 (2009).
- 13) Ichikawa J., Meltzer H. Y., *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, **249**, 90–98 (1999).
- 14) Kato N., Kamijima K., Koyama T., “Shinki Kouseisinbyoyaku no subete,” Sentan Igaku Sha, Tokyo, 2004, pp. 164–176.
- 15) Nagamine T., *Yakkyoku*, **56**, 2721–2730 (2005).
- 16) Nakajima S., Watanabe K., *Brain21*, **8**, 280–285 (2005).
- 17) Tensho M., Saitoh K., Hashimoto Y., Sawa Y., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **44**, 767–769 (2008).