

「抗精神病薬治療と身体リスクに関する合同プロジェクト」の背景と成果 ——統合失調症患者さんの健康と命を守るために——

染矢 俊幸

抗精神病薬による薬物療法の進歩は、統合失調症患者の症状改善や社会復帰に多大な恩恵をもたらした。一方、一般人口と比較すると統合失調症患者の平均寿命は10年以上短いことが知られるようになり、肥満や脂質代謝異常といった、不規則な生活習慣や抗精神病薬の副作用によって生じる身体リスクが注目されるようになった。現在、わが国では精神科医療の地域移行を推進しているが、健康意識や健康管理が不十分なままでの「退院促進・地域移行」では、統合失調症患者の身体リスクがさらに高まり、寿命や健康寿命は短縮していく可能性が懸念される。このような背景から、日本精神科病院協会と日本臨床精神神経薬理学会は「抗精神病薬治療と身体リスクに関する合同プロジェクト」を立ち上げ、わが国の抗精神病薬治療に関連する身体リスクの実態調査と啓発活動に乗り出した。本稿では、同プロジェクトから得た知見を紹介し、若干の提言を述べたい。

<索引用語：身体リスク，メタボリックシンドローム，低体重，栄養指導，安静時心拍数>

はじめに

第一世代抗精神病薬の登場によって統合失調症の治療は飛躍的な進歩を遂げ、第二世代抗精神病薬への移行によりさらなる進歩をもたらした。すなわち、統合失調症患者が精神症状の改善のみならず、再発予防や自殺予防、社会復帰など多大な恩恵を受けてきたことは周知の事実である。全国の統合失調症入院患者数を生まれ年ごとで比較すると、1953年生まれまでは、推定患者数の35%が入院を余儀なくされていたのに対して、1960年生まれでは約20%、1975年生まれでは約10%に減少している⁹⁾。これはおそらく1970年代に抗精神病薬を中心とする精神科治療が普及し、1980年以降に発症した世代では治療的介入の一定の成功によって継続的な入院の必要度が大きく低下したことを示唆している。また、抗精神病薬治療は再入院を繰り返すリスクや自殺リスクを軽減し^{7,17)}、

統合失調症患者の生命予後を改善することも知られている。一方で、一般人口と比較すると統合失調症患者の平均寿命は10年以上短く、その差は年々広がっていることが近年報告され⁵⁾、その背景として肥満や脂質代謝異常といった抗精神病薬の副作用、不規則な生活習慣などによる身体リスクが注目されるようになってきている²⁾。さらに統合失調症患者では、各生活習慣病の前段階であるメタボリックシンドローム (metabolic syndrome: MetS) の有病率も高いことが指摘されており⁴⁾、長期的にこれらの病態が心血管系疾患の発症リスクを高め、結果として平均余命の短縮を招く可能性が想定される。生命と健康を脅かすこのようなリスクから患者をどう守っていくかは臨床精神医学における大きなテーマである。

このような背景から、日本精神科病院協会と日本臨床精神神経薬理学会では「統合失調症患者さ

表1 ATPⅢA, JASSO 基準による MetS 有病率

	ATPⅢA	JASSO
外来患者 (523 施設 7,655 回答)	34.2%	22.9%
入院患者 (247 施設 15,461 回答)	13.0%	8.3%
国民健康・栄養調査 (2012 年)	—	15.6% (男性 24.7%, 女性 9.4%)

(文献 11 より引用)

んの健康と命を守るために」という理念のもと、2011 年度に「抗精神病薬治療と身体リスクに関する合同プロジェクト」を発足させた。同プロジェクトでは、わが国における統合失調症の薬物治療に関連する身体リスクの実態を明らかにするとともに、精神科医療従事者や統合失調症患者に対して広く啓発活動を展開し、2012 年 3 月～2013 年 5 月にかけて、日本精神科病院協会加盟の約 1,200 施設に勤務する精神科医、および同施設の外来および入院統合失調症患者に対して身体リスク実態調査と健康意識調査を行った。さらに、2014 年 7 月から約 1 年間にわたり、MetS 予防に関する介入法を検討するために、栄養指導介入調査を実施した。これらの調査結果については、これまでに日本精神科医学会や日本臨床精神神経薬理学会、日本精神神経学会におけるシンポジウム、各種セミナー、研究会などで報告してきたが、本稿では同プロジェクトで得られた知見を総括し、今後のわが国における抗精神病薬治療と患者の身体リスクに関していくつかの提言を行う。

I. MetS の有病率

同プロジェクトにおける実態調査の結果、外来および入院統合失調症患者の MetS 有病率は、米国コレステロール教育プログラム成人治療委員会が提唱する国際基準である National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III for Asian (NCEP-ATPⅢA) によると 34.2%および 13.0%、日本肥満学会 (Japan Society for the Study of Obesity : JASSO) の基準によれば

22.9%および 8.3%であり、いずれの基準でも外来患者は入院患者に比し MetS の有病率が 3 倍近く高いことが示された。JASSO 基準を用いて一般人口を対象に行われた国民健康・栄養調査の結果と比較すると、外来患者は一般人口よりも MetS 有病率が高く、入院患者はむしろ低いという結果であった¹¹⁾ (表 1)。性別および年齢で層別化して比較すると、一般人口では男性が女性の倍以上であり、その割合は年齢とともに増えていくという特徴が認められる。外来患者ではすでに若い世代から MetS 有病率が高く、40 代では一般人口における 60 代以上の有病率と同等であった。その一方、入院患者では一般人口でみられるような 50 歳以上の増加がなく、全体としては MetS 有病率が低いものの、50 代までの有病率に着目すると一般人口より高いことから決して楽観できないことがわかる (図)。また、統合失調症患者は 20～30 代といった若年代からすでに MetS のリスクが高い傾向がうかがえるため、早い段階で対策を講じる必要がある。

II. 生活習慣病の有病率

肥満、高血圧、高 TG 血症、高 LDL 血症、低 HDL 血症、糖尿病といった各生活習慣病についても有病率を調べた結果、やはり外来患者では入院患者よりも各生活習慣病への罹患が 2 倍近く高く¹²⁾、外来患者でそれらの罹患リスクが高いことが浮き彫りになった。

さらに、低 HDL 血症に及ぼす薬剤の影響を明らかにするために、オランザピン、リスペリドン、

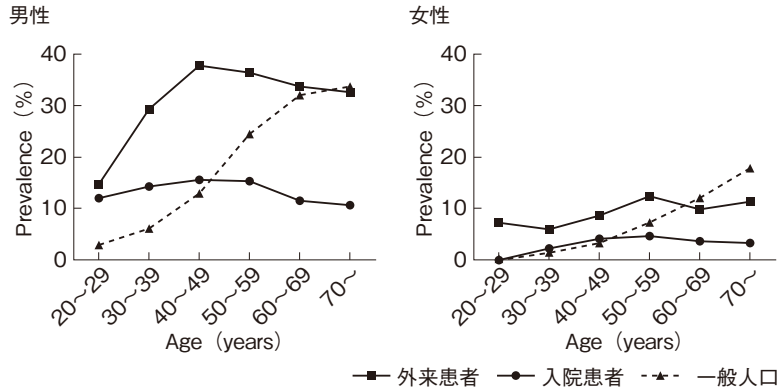


図 年齢・性別でみたメタボリックシンドロームの割合
(文献 11 より引用)

アリピプラゾールを単剤で内服中の入院 674 例、外来 433 例の統合失調症患者を対象に追加解析を行った。BMI で層別化し、年齢、ウエスト周囲径の影響を調整した結果、HDL コレステロール値は BMI 25 以上の入院患者においてのみ明らかな薬剤間差を認め、オランザピン群がアリピプラゾール群と比べて有意に低いという結果が示された⁶⁾。すなわち、低 HDL 血症につながる薬剤の影響が、薬剤間差という形で確かに存在すること、一方で肥満がない群や、肥満があってもある程度の活動性が保たれている外来患者群ではその影響が検出されないことが示された。低 HDL 血症を認めた場合には、肥満の有無や治療環境も考慮しつつ、薬剤変更も含めて検討する必要があることが示唆された。

Ⅲ. 統合失調症患者と低体重

肥満という身体リスクに注目が集まる一方、入院患者では BMI 18.5 未満の割合が 17.5% と約 5 人に 1 人が低体重をきたしており、外来患者 (4.3%) の 4 倍以上という結果が得られた (表 2)。同様に、低コレステロール血症、低 TG 血症、低血糖症についても、やはり入院患者では外来患者より約 2 倍高いことが明らかになった¹⁰⁾。低体重や低栄養の問題は肺炎などの身体疾患合併を伴いやすく、結果として死亡リスクを高めることなどが報

告されており¹⁸⁾、この問題に関する認識を高める必要がある。日本と海外の低体重の割合を検討したデータを用いてメタ解析を行ったところ、低体重者の割合は、日本の統合失調症入院患者群で 17.6%、海外を含む外来患者群では 4.6% であった。海外では長期入院患者群のデータがなく、人種差の交互作用は明確にはできないが、少なくとも日本の入院患者のみに関連する事象として看過できない問題である¹⁵⁾。

Ⅳ. 患者および医師への意識調査

外来および入院患者に対しては食生活、生活習慣、健康に対する意識および知識、体重などのセルフモニタリング、血液検査の希望などの項目を含んだ調査票を用いた意識調査を、医師に対しては体重測定や血液検査を含めた各種モニタリングの頻度を含めた日常臨床での身体リスクに対する意識調査をそれぞれ実施した。その結果、入院患者の 94.1% が月に 1 回以上は体重測定を行っているのに対して、外来患者では受診ごとに行う者が 29.1%、3 ヶ月に 1 回以上でも約半数程度にとどまった¹³⁾ (表 3)。さらに患者の過半数が生活習慣病予防のために定期的な採血を希望すると回答したのに対して¹⁴⁾、医師が月に 1 回以上空腹時血糖、脂質、HbA1c のモニタリングを行う割合は、外来患者でそれぞれわずか 3.9%、3.9%、2.7% であり、

表 2 低体重の割合

	外来患者	入院患者	一般人口
軽度低体重 (BMI \geq 17.0~<18.5 kg/m ²)	2.9%	9.7%	—
中等度~重度低体重 (BMI<17.0 kg/m ²)	1.4%	7.8%	—
低体重全体 (BMI<18.5 kg/m ²)	4.3%	17.5%	8.7%

(文献 10 より引用)

表 3 体重測定の種類

入院	週 1 回	月に 1 回	半年に 1 回	年に 1 回
	17.8%	76.3%	5.2%	0.7%
外来	受診ごと	3 ヶ月に 1 回	半年に 1 回	年に 1 回
	29.1%	24.6%	24.4%	21.9%

(文献 13 より引用)

入院患者でそれぞれ 28.6%, 26.2%, 14.7% という結果であった¹³⁾。つまり、患者の希望に見合わず、外来では身体モニタリングの頻度が低いという現状が浮き彫りとなった。また、統合失調症患者の死因として心血管系イベントの占める割合が大きいことが知られているが³⁾、心電図検査の頻度が外来、入院患者ともに空腹時血糖、脂質、HbA1c などのモニタリング頻度に比して少ないという事実も明らかとなった。

患者の健康意識と MetS の有病率との関連について各調査項目をスコア化して多重ロジスティック回帰分析を行った結果、外来患者では「自身で体重測定を行う」「BMI という言葉を知っている」「定期的な採血検査を希望する」という項目が検出され、このスコアが高いほど MetS 有病率が低いことが示された。入院患者でも「定期的な体重測定を希望する」という項目のスコアが高いほど、同様にして MetS 有病率が低くなっている。すなわち「身体疾患の予防意識」や「身体疾患に対する知識や関心」が高い患者ほど、MetS 有病率が低いことが示された。

V. 栄養指導介入調査

統合失調症に罹患した患者群における MetS について、海外ではこれまでに多くの介入研究とその成果が報告されている。しかしながら、日本の精神科医療の特色に即した介入方法について検討したものはほとんどないため、本プロジェクトで MetS 有病率の高かった外来患者を対象として、MetS の発症予防に関する介入方法の有効性を検討した。2014 年 7 月より約 1 年間にわたり、統合失調症患者をランダムに A 群(無介入群 n=61)、B 群(体重測定介入群 n=67)、C 群(栄養指導および体重測定介入群 n=61) の 3 群に振り分け、介入前後での体重変化、MetS 関連指標への影響を検討した。なお、各群間での比較には一元配置分散分析および Bonferroni の多重比較検定法を用いた。その結果、C 群では A 群および B 群と比べ、体重、BMI の減少が有意であった(表 4)。その他の MetS 関連指標(ウエスト径、血圧、HDL コレステロール、TG、血糖値)では 3 群間で有意な差を認めなかった。A 群と比較して C 群が 7% 以上の有意な体重減少を達成するための効果発現必要症例数(number needed to treat: NNT)は

表 4 介入前後の各変化量

指標	A 群 (n=61)		B 群 (n=67)		C 群 (n=61)		F	df	P value	P value**		
	mean S. D.		mean S. D.		mean S. D.					A 群 vs B 群	B 群 vs C 群	A 群 vs C 群
体重 (kg)	0.5	5.1	-0.4	3.9	-3.2	4.5	11.60	2	<0.001	0.385	0.004	<0.001
BMI (kg/m ²)	0.2	2.0	-0.2	1.7	-1.2	1.8	9.93	2	<0.001	0.261	0.018	<0.001
ウエスト径 (cm)	-0.3	5.2	0.0	6.5	-2.9	8.0	3.50	2	0.032	1.000	0.063	0.076
収縮期血圧 (mmHg)	-2.2	15.9	1.5	15.3	-0.6	15.5	0.97	2	0.380	0.500	1.000	1.000
拡張期血圧 (mmHg)	0.3	11.5	2.0	13.6	0.9	10.8	0.62	2	0.541	0.814	1.000	1.000
HDL コレステロール (mg/dL)	-0.1	6.5	0.0	7.4	2.6	8.6	2.45	2	0.089	1.000	0.149	0.194
TG (mg/dL)	-5.3	88.9	1.9	67.6	-29.9	81.0	2.74	2	0.068	1.000	0.080	0.259
血糖値 (mg/dL)	2.9	32.5	-1.7	21.2	-0.5	27.2	0.36	2	0.699	1.000	1.000	1.000
HbA1c (%)	0.2	0.8	0.1	0.3	0.1	0.4	0.62	2	0.540	1.000	1.000	0.838

(文献 16 より引用)

6であった¹⁶⁾。この結果から栄養士による栄養指導が、体重減少についてはMetSの発症予防にきわめて有効な介入である可能性が示唆された。

VI. 抗精神病薬多剤併用療法と 安静時心拍数との関連

一般人口において安静時心拍数 (resting heart rate: RHR) の増加が全死亡や突然死の相対リスクを上昇させることが明らかとなってきた¹⁾。また、抗精神病薬がRHRを増加させるという報告もある⁸⁾。わが国では、これまでもさまざまな問題が指摘されてきたにもかかわらず、欧米などに比べて3~4剤にまで及ぶ多剤併用療法が依然として多い。多剤併用がもたらす身体リスクに関する報告はほとんどないため、本プロジェクトで得た心電図データより、多剤併用とRHRとの関連を検討した。抗精神病薬内服数により、非内服、単剤、2剤、3剤、4剤以上の5群に分けてRHRを比較したところ、3剤および4剤以上内服群でRHRが有意に増加しており、一般人口を対象とした大規模疫学研究の結果と比較すると、3剤以上内服している患者の死亡相対リスクは1.5~3倍に相当した。

おわりに

最後に、本プロジェクトから得られた知見をまとめ、以下のことを提言する。

- ①外来統合失調症患者はMetSや生活習慣病のリスクが高いこと、入院患者でも50歳未満では一般人口よりリスクが高いことが明らかとなった。統合失調症患者では20~30代の若年層からMetSのリスクが高いことを意識し、対策を講じるべきである。
- ②患者が期待する各種の身体モニタリング頻度と、実際の臨床現場でのモニタリング頻度には乖離が認められた。特に外来での身体モニタリング頻度が低いことが顕著に示された。採血や体重測定など、身体モニタリングの充実を図るべきである。
- ③身体的健康に対する関心や知識が高い患者ほど、MetS有病率が低いことから、身体的健康に関する関心や知識を高めることが喫緊の課題と考えられた。身体的健康の教育プログラムを構築し、治療早期から実践すべきである。
- ④栄養指導および体重測定介入群で、体重とBMIの有意な減少とMetS有病率の低下が確認され、体重手帳のみによる介入群では同様の効果

が得られなかった。肥満やMetS予防のため、栄養指導の有効性を認識して積極的に導入を図るべきである。

- ⑤入院患者では死亡リスクとの関連も指摘されている低体重・低栄養の割合が高かった。原因としては咀嚼あるいは嚥下機能の低下が報告されており、栄養士や歯科医などとの連携による有効な咀嚼・嚥下機能改善プログラムを構築して対処すべきである。
- ⑥抗精神病薬内服数によってRHRを比較すると、3剤以上内服している群においてRHR増加が有意であった。多剤併用の問題点を示す所見として重要であり、3剤以上の薬物併用療法は避けることが望ましい。

現在わが国では精神科医療の地域移行を推進しているが、健康意識や健康管理が不十分なままでの「退院促進・地域移行」は、統合失調症患者の身体リスク、さらには死亡リスクを高める可能性が懸念される。統合失調症患者の地域移行を進めるにあたっては、上述の知見を共有し、身体リスクを軽減するさらなる取り組みが必要である。

利益相反

本稿に関連し、開示すべきCOI関係にある企業
講演料：Meiji Seika ファルマ株式会社、大塚製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、MSD 株式会社、アヅヴィ合同会社、エーザイ株式会社、田辺三菱製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、ファイザー株式会社、持田製薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社

奨学寄付金：大塚製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、MSD 株式会社、アステラス製薬株式会社、エーザイ株式会社、塩野義製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、ファイザー株式会社、持田製薬株式会社

なお、本稿で引用した抗精神病薬治療と身体リスクに関する合同プロジェクトは以下の企業より助成を受けている。

旭化成ファーマ株式会社、アステラス製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、エーザイ株式会社、MSD 株式会社、大塚製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、株式会社ツムラ、塩野義製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、吉富薬品株式会社

文 献

- 1) Adabag, A. S., Grandits, G. A., Prineas, R. J., et al. : Relation of heart rate parameters during exercise test to sudden death and all-cause mortality in asymptomatic men. *Am J Cardiol*, 101 (10) ; 1437-1443, 2008
- 2) Bresee, L. C., Majumdar, S. R., Patten, S. B., et al. : Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia : a population-based study. *Schizophr Res*, 117 (1) ; 75-82, 2010
- 3) Ifteni, P., Correll, C. U., Burtea, V., et al. : Sudden unexpected death in schizophrenia : autopsy findings in psychiatric inpatients. *Schizophr Res*, 155 (1-3) ; 72-76, 2014
- 4) McEvoy, J. P., Meyer, J. M., Goff, D. C., et al. : Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia : baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*, 80 (1) ; 19-32, 2005
- 5) Nielsen, R. E., Uggerby, A. S., Jensen, S. O., et al. : Increasing mortality gap for patients diagnosed with schizophrenia over the last three decades : a Danish nationwide study from 1980 to 2010. *Schizophr Res*, 146 (1-3) ; 22-27, 2013
- 6) Ono, S., Sugai, T., Suzuki, Y., et al. : High-density lipoprotein-cholesterol and antipsychotic medication in overweight inpatients with schizophrenia : post-hoc analysis of a Japanese nationwide survey. *BMC Psychiatry*, 18 (1) ; 180, 2018
- 7) Reutfors, J., Bahmanyar, S., Jönsson, E. G., et al. : Medication and suicide risk in schizophrenia : a nested case-control study. *Schizophr Res*, 150 (2-3) ; 416-420, 2013
- 8) Sarlon, J., Habich, O., Schneider, B. : Elevated rest heart rate in psychiatric patients and different effects of psychotropic medication. *Pharmacopsychiatry*, 49 (1) ; 18-22, 2016
- 9) 染矢俊幸, 保谷智史 : 統合失調症在院患者数の減少に関する考察—推計値とその後の実数推移との比較から—。日本精神科病院協会雑誌, 33 (9) ; 877-884, 2014
- 10) Sugai, T., Suzuki, Y., Yamazaki, M., et al. : High prevalence of underweight and undernutrition in Japanese inpatients with schizophrenia : a nationwide survey.

BMJ Open, 5 (12) ; e008720, 2015

11) Sugai, T., Suzuki, Y., Yamazaki, M., et al. : Difference in prevalence of metabolic syndrome between Japanese outpatients and inpatients with schizophrenia : a nationwide survey. *Schizophr Res*, 171 ; 68-73, 2016

12) Sugai, T., Suzuki, Y., Yamazaki, M., et al. : High prevalence of obesity, hypertension, hyperlipidemia, and diabetes mellitus in Japanese outpatients with schizophrenia : a nationwide survey. *PLoS One*, 11 (11) ; e0166429, 2016

13) Sugawara, N., Yasui-Furukori, N., Yamazaki, M., et al. : Psychiatrists' attitudes toward metabolic adverse events in patients with schizophrenia. *PLoS One*, 9 (1) ; e86826, 2014

14) Sugawara, N., Yasui-Furukori, N., Yamazaki, M., et al. : Attitudes toward metabolic adverse events among patients with schizophrenia in Japan. *Neuropsychiatr Dis*

Treat, 12 ; 427-436, 2016

15) Sugawara, N., Maruo, K., Sugai, T., et al. : Prevalence of underweight in patients with schizophrenia : a meta-analysis. *Schizophr Res*, 195 ; 67-73, 2018

16) Sugawara, N., Sagae, T., Yasui-Furukori, N., et al. : Effects of nutritional education on weight change and metabolic abnormalities among patients with schizophrenia in Japan : a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res*, 97 ; 77-83, 2018

17) Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Majak, M., et al. : Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 74 (7) ; 686-693, 2017

18) Wirth, R., Streicher, M., Smoliner, C., et al. : The impact of weight loss and low BMI on mortality of nursing home residents : results from the nutritionDay in nursing homes. *Clin Nutr*, 35 (4) ; 900-906, 2016

Background and Results of the Joint Project on Antipsychotic Treatment and Physical Risk : To Protect the Health and Lives of Patients with Schizophrenia

Toshiyuki SOMEYA

Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Advances in antipsychotics for pharmacotherapy have greatly benefited patients with schizophrenia by improving their psychotic symptoms and social recovery. On the other hand, the average life expectancy of patients with schizophrenia is much shorter than that of the general population by 10 years or more. Physical risks caused by their unhealthy lifestyle and side effects of antipsychotics, such as obesity and glycolipid metabolism abnormalities, are of concern. Currently, the Japanese mental health care system is being shifted from hospital-based to community-based. However, promoting discharge or community transition without sufficient health consciousness and health management will likely increase the physical risks and shorten the healthy life expectancy of these patients. Therefore, the Japan Psychiatric Hospital Association and Japanese Society of Clinical Neuropsychopharmacology launched “The Joint Project on Antipsychotic Treatment and Physical Risk” to survey the physical risks related to current antipsychotic treatment in Japan. They have also initiated educational activities. In this report, I will summarize the findings from the project and make some recommendations.

<Author’s abstract>

<**Keywords** : physical risk, metabolic syndrome, underweight, nutrition education, resting heart rate >
