

特集 統合失調症の身体合併症プロジェクト

統合失調症患者における糖脂質代謝異常に対する
介入調査からみえてきたもの

菅原 典夫

統合失調症の患者は一般人口に比べ約15年、平均余命が短く、心血管疾患による若年死亡が主たる原因になっている。肥満などを含む糖脂質代謝異常は、患者群における有病割合が高く、心血管疾患による死亡リスクを上昇させることも明らかにされており、余命延伸を目的とする介入の重要な標的であると考えられる。これまで統合失調症患者の肥満や糖脂質代謝異常について、薬物療法から非薬物療法までさまざまなアプローチで介入研究が実施されてきた。本稿ではこれらの先行研究について概説し、本邦における現状と介入研究の結果から浮かび上がる課題を考察する。

<索引用語：統合失調症、肥満、メタボリック症候群、介入研究>

はじめに

統合失調症に罹患した患者集団は、一般人口に比べ平均余命が短く、近年のメタ解析によるとその差は14.5年と報告されている⁹⁾。これらの患者の死因について、縦断的観察研究の結果は自殺などの外因死ではなく自然死が多いこと、特に心血管疾患によるものが多いことを示している^{2,22)}。この背景として、糖脂質代謝異常の関与が考えられており、メタボリック症候群 (metabolic syndrome: MetS) の高い有病割合も報告されている^{17,25)}。この代謝異常のリスク因子とされる肥満は^{10,21)}、心血管疾患を介した死亡リスクを上昇させることが明らかにされており³⁴⁾、余命延伸を目的とする介入の重要な標的であると考えられる。

これまで統合失調症患者の肥満や糖脂質代謝異常について、薬物療法から非薬物療法までさまざまなアプローチで介入研究が実施されてきた。本稿ではこれらの先行研究について概説し、本邦に

おける現状と介入研究の結果から浮かび上がる課題を考察する。

I. 薬物療法による介入研究

薬剤はそれぞれ異なる薬理学的プロフィールをもつことが基礎実験により示されており、臨床における副作用についても薬剤ごとに出現頻度が異なっている (表1)⁷⁾。米国の国立精神保健研究所 (National Institute of Mental Health: NIMH) により行われた Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) 試験においても、olanzapine による体重増加や中性脂肪の増加が他の薬剤より多く、代謝系副作用による中断率が最も高いことや、risperidone によるプロラクチン増加が最も多いことが報告されている¹⁴⁾。こうしたことから、体重増加や代謝異常のリスクが高い薬剤から低いものへの変更による予防や改善の可能性がある。2010年に Cochrane Database of

表1 精神疾患患者にて使用される向精神薬の体重増加傾向

薬剤クラス	体重減少	体重への作用は相対的に中立	体重増加
抗うつ薬	bupropion	citalopram	影響大
	fluoxetine	duloxetine	amitriptyline
		escitalopram	imipramine
		nefazodone	mirtazapine
		sertraline	
		venlafaxine	中程度 nortriptyline paroxetine
抗てんかん薬/ 気分安定薬	topiramate	lamotrigine	影響大
	zonisamide	oxcarbazepine	lithium valproate
			中程度 carbamazepine gabapentin
抗精神病薬	(すでに他剤で加療されていた患者にて減少)	amisulpride	影響大
	aripiprazole	aripiprazole	chlorpromazine
	molindone	asenapine	clozapine
	ziprasidone	fluphenazine	olanzapine
		haloperidol	
		lurasidone	中程度
		perphenazine	iloperidone
		ziprasidone	quetiapine risperidone thioridazine zotepine

(文献7より改変して引用)

Systematic Reviews から出されたメタ解析では¹⁹⁾、報告数や症例数の少なさとといった制約はあるものの、olanzapine から aripiprazole や quetiapine に変更した研究を統合したところ、空腹時血糖の低下や、有意ではないものの平均 1.94 kg の体重減少を認め、薬剤の変更が脂質代謝異常の管理に有効たり得ると報告している。しかし、精神症状が安定した慢性期の統合失調症での薬剤変更は、再発・再燃のリスクに加え、新たな副作用を生じる可能性もあり、利益/不利益を当事者・家族らに説明のうえ、その価値観も反映した意思決定が必要だろう。

また、縦断的観察研究からの知見では、抗精神病薬による治療が統合失調症患者における死亡リ

スクを下げるとする一方で⁶⁾、別の研究において、世界保健機構 (World Health Organization : WHO) によって規定された 1 日投与量 (defined daily dose : DDD) をもとに慢性期の患者における死亡のハザード比を検討したところ、低~中等量 ($0 < DDD \leq 1.5$) のリスクが低く、無投薬 ($DDD = 0$) と高用量 ($DDD > 1.5$) におけるリスクが上昇する U 字型であることが示されている²⁹⁾。こうした生命予後への影響から、処方単剤化も含め³³⁾、抗精神病薬投与の適切な用量への調整を検討すべきである。

抗精神病薬変更のほか、補助療法的薬物介入については、Mizuno, Y.らによる 2014 年のメタ解析において¹⁸⁾、placebo に対する体重減少効果を

表2 精神疾患患者の肥満に対する介入研究について、エビデンスの質と介入の効果

指標	介入法	研究数	エビデンスの質	介入の効果
body mass index	行動療法	29	medium	mixed
	行動療法+metformin	1	medium	beneficial
	metformin	4	high	beneficial
	topiramate	2	medium	beneficial
体重	行動療法	37	high	beneficial
	行動療法+metformin	1	medium	beneficial
	metformin	4	high	beneficial
	nizatidine	3	medium	none
	topiramate	3	medium	beneficial

(文献 15 より改変して引用)

topiramate, metformin, sibutramine, aripiprazole や reboxetine に認め、統合に用いた報告数が最も多い metformin については、その効果を平均 3.17 kg としている。また、metformin と rosiglitazone にインスリン抵抗性の改善, aripiprazole, metformin や sibutramine では脂質の改善を確認したとしている。なお、同解析では、臨床的に有意な体重変化を $\geq 7\%$ として、これを達成するための number needed to treat (NNT) を⁴⁾、体重減少について metformin=3, aripiprazole=9, 体重増加の予防については reboxetine と betahistine の併用=4, reboxetine=7, metformin=10 と報告しており、補助療法的薬物介入の診療場面における高い有効性が期待される。

II. 非薬物療法による介入研究

薬物療法による介入は、抗精神病薬の変更や補助療法的介入とともに、副作用の出現や精神症状の悪化というリスクを伴うため、介入法の第一選択として考慮すべきは非薬物療法になるだろう。運動や栄養指導といった視点から行動変容を図る非薬物介入に関する 2012 年のメタ解析では³⁾、体重減少効果について平均 3.04 kg, 体重増加の予防効果については平均 3.23 kg, body mass index (BMI) についても、減少効果について 0.89, 予防効果についても 0.96 の介入効果を認めている。こうした効果は他の糖脂質代謝指標である総コレス

テロール, LDL-コレステロール, 中性脂肪においても確認されている。しかし、追跡調査を行った結果の解析では、体重については 3.48 kg の効果が持続していた一方、BMI についての介入効果が消失しており、介入後の効果持続については、検討課題があると考えられる。

また、栄養指導や運動療法は、一定以上の時間や人的資源を要するため、実際の臨床現場においては、簡便なアドバイスを身体的な健康について行うことも現実的な選択肢であり、精神疾患以外の領域において、患者の行動変容に有効であるとする報告がある²³⁾。現時点で、精神疾患を有する患者に対する健康状態についての簡易なアドバイスの効果について、エビデンスは確立していないもの³⁰⁾、医療現場の人的資源や時間の制約を考慮した際には、現実的かつ魅力的な方法であると考えられる。

統合失調症や双極性障害などの精神疾患における肥満に対する介入研究について McGinty, E. E.らが検討した結果からエビデンスの質が中等度以上であったものを表 2 に挙げる¹⁵⁾。行動療法についての報告が多いことや、BMI と体重減少について行動療法と metformin の併用, metformin や topiramate が一貫して好ましい効果を示していることがうかがえる。

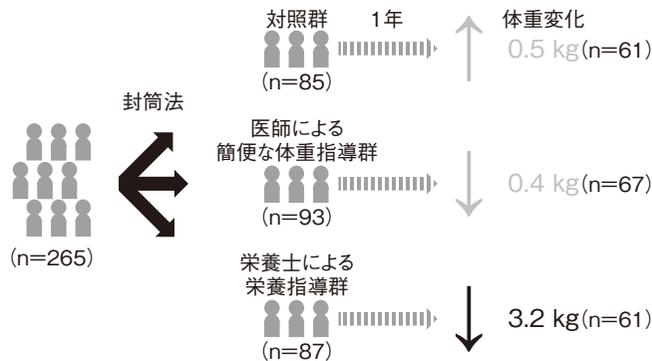


図 栄養士による栄養指導介入研究の概要
(文献 28 より改変して引用)

Ⅲ. 本邦の現状とこれまでの取り組み

本邦では、MetSの改訂版米国コレステロール教育計画成人治療委員会 (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III: NCEP-ATPIII-A) 基準による有病割合について、外来患者では34.2%と諸外国並みでありながら、入院患者では13.0%と低い数値が報告されている^{17,24)}。この背景として、諸外国と比べ、精神科の人口10万人あたり精神科病床数が突出して多い²⁰⁾、在院日数も長いことから¹²⁾、給食や作業療法を含む入院生活が与える影響が強くなることが推測される。入院患者の地域移行を進めるにあたり、こうした現状を認識のうえ、退院前後における栄養指導などの積極的な取り組みが求められる。日本人を対象にした2017年のネットワークメタ解析では¹¹⁾、体重増加に関して、blonanserin, haloperidol, risperidone および placebo の olanzapine に対する優位性が確認されたが、これらと海外報からの知見との間に¹³⁾、大きな違いは認められない。

また、身体モニタリングについて、本邦の精神科医を調査したところ、心電図については過半の医師が定期的に行っていないと回答したほか、血糖値の検査については、MetSの有病割合とは相反し、外来患者における実施頻度が入院患者のそれを下回る結果であった²⁶⁾。本邦においても海外と同様に、統合失調症患者の身体疾患に関して

は、十分に診断されていない可能性がある⁵⁾。また、診断を受けた後であっても、適切な治療につながらない場合もあり¹⁶⁾、現時点で身体モニタリングそのものが精神疾患を有する患者の健康状態を改善するというエビデンスはない³¹⁾。しかし、本邦では入院・外来患者ともその過半が採血を伴う身体検査を希望しており²⁷⁾、現場で診療にあたる医師としては、そうした価値観を反映した意思決定が望まれる。

2011年より始動した日本精神科病院協会と日本臨床精神神経薬理学会による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委員会は、こうした本邦の現状を背景に、2014~2015年にかけて、わが国の保険診療制度で実施可能な強度(毎月1回で1年間)の栄養士による個別の栄養指導を実施した場合、どの程度の効果を有するかについて、統合失調症の外来患者を対象として、ランダム化比較対照試験(RCT)を実施(図)した²⁸⁾。この調査では、対象者を封筒法により、①対照群、②医師による簡便な体重指導、③栄養士による栄養指導の3群に割り付けを行い、介入を行った。当初、栄養指導による時間的・心理的負担による脱落増加を懸念したが、実際の脱落率には差を認めなかった。調査終了後のper protocol解析にて3.2 kgの体重減少を確認し、体重減少 \geq 7%のNNTについても対照群に対して $5.6 \approx 6$ と、診療上、薬物的介入と比肩し得る有用な効果が見

込まれることが示された。今後、診療場面での普及を念頭にした課題として、集団指導による効果の検証や、本研究の選択除外基準により対象とならなかった特性を有する集団での実施、介入終了後の効果持続に関する検討などが挙げられる。栄養指導が統合失調症患者においても一定の効果を有することは上記の結果からも明らかであるが、1年の介入で体重減少 $\geq 7\%$ を達成したのは26.2%、体重減少 $\geq 5\%$ としてみても37.7%であり、いまだその過半は十分な効果を得ていないともいえる。統合失調症患者の糖脂質代謝異常に対する介入法は、主に糖尿病患者への教育を基礎に構築され、食事や運動に関する心理教育に、体重や血糖値のモニタリングを組み合わせたものが多い。しかし、統合失調症は、その症状として認知機能障害を有しているうえ³²⁾、糖脂質代謝異常はさらなる認知機能の低下と関連している^{1,8)}。統合失調症患者における糖脂質代謝異常に取り組むに際しては、一般の糖尿病患者に対する対応に加えた配慮が必要かもしれない。そのため、栄養指導や、今回はその効果を確認できなかった医師による簡便なアドバイスといった非薬物療法の効果を高めるため、今後も精神疾患の特性を考慮した介入法開発も進めるべきと考える。

おわりに

本稿では、これまで行われてきた統合失調症患者の肥満や糖脂質代謝異常についての薬物、非薬物の介入について概説し、いずれの介入においても、一定の効果があることを確認した。しかし、薬剤変更は再発・再燃のリスクに加え、新たな副作用を生じる可能性があるうえ、非薬物療法においても、体重減少 $\geq 7\%$ など一定以上の効果を得ることができるのは過半を下回っており、いまだ改善の余地があるものと思われる。こうした現状で統合失調症患者の肥満や糖脂質代謝異常に対峙する医師は、利益/不利益を当事者・家族らに説明のうえ、個々の患者特性や価値観も反映した意思決定を行う必要がある。

利益相反

本稿について著者の利益相反はない。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委員会は調査にあたり、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、吉富薬品株式会社より寄付金を受けている。

文 献

- 1) Bora, E., Akdede, B. B., Alptekin, K. : The relationship between cognitive impairment in schizophrenia and metabolic syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, 47 (6) ; 1030-1040, 2017
- 2) Brown, S., Kim, M., Mitchell, C., et al. : Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 196 (2) ; 116-121, 2010
- 3) Caemmerer, J., Correll, C. U., Maayan, L. : Acute and maintenance effects of non-pharmacologic interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic abnormalities : a meta-analytic comparison of randomized controlled trials. *Schizophr Res*, 140 (1-3) ; 159-168, 2012
- 4) Citrome, L. : Compelling or irrelevant? Using number needed to treat can help decide. *Acta Psychiatr Scand*, 117 (6) ; 412-419, 2008
- 5) Crump, C., Winkleby, M. A., Sundquist, K., et al. : Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia : a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry*, 170 (3) ; 324-333, 2013
- 6) Cullen, B. A., McGinty, E. E., Zhang, Y., et al. : Guideline-concordant antipsychotic use and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 39 (5) ; 1159-1168, 2013
- 7) De Hert, M., Correll, C. U., Bobes, J., et al. : Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*, 10 (1) ; 52-77, 2011
- 8) Friedman, J. I., Wallenstein, S., Moshier, E., et al. : The effects of hypertension and body mass index on cognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 167 (10) ; 1232-1239, 2010
- 9) Hjorthoj, C., Stürup, A. E., McGrath, J. J., et al. :

Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 4 (4) ; 295-301, 2017

10) Itoh, H. : Metabolic domino : new concept in lifestyle medicine. *Drugs Today (Barc)*, 42 (Suppl C) ; 9-16, 2006

11) Kishi, T., Ikuta, T., Matsunaga, S., et al. : Comparative efficacy and safety of antipsychotics in the treatment of schizophrenia : a network meta-analysis in a Japanese population. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 13 ; 1281-1302, 2017

12) 厚生労働省 : 平成 26 年 (2014) 患者調査 (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/index.html>) (参照 2018-10-19).

13) Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., et al. : Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia : a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 382 (9896) ; 951-962, 2013

14) Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., et al. : Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 353 (12) ; 1209-1223, 2005

15) McGinty, E. E., Baller, J., Azrin, S. T., et al. : Interventions to address medical conditions and health-risk behaviors among persons with serious mental illness : a comprehensive review. *Schizophr Bull*, 42 (1) ; 96-124, 2016

16) Mitchell, A. J., Lawrence, D. : Revascularisation and mortality rates following acute coronary syndromes in people with severe mental illness : comparative meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 198 (6) ; 434-441, 2011

17) Mitchell, A. J., Vancampfort, D., Sweers, K., et al. : Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders : a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, 39 (2) ; 306-318, 2013

18) Mizuno, Y., Suzuki, T., Nakagawa, A., et al. : Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, 40 (6) ; 1385-1403, 2014

19) Mukundan, A., Faulkner, G., Cohn, T., et al. : Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic prob-

lems. *Cochrane Database Syst Rev*, (12) ; CD006629, 2010

20) OECD Health Statistics 2017 (<http://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm>) (参照 2018-10-23).

21) Oguri, M., Fujimaki, T., Horibe, H., et al. : Obesity-related changes in clinical parameters and conditions in a longitudinal population-based epidemiological study. *Obes Res Clin Pract*, 11 (3) ; 299-314, 2017

22) Olfson, M., Gerhard, T., Huang, C., et al. : Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*, 72 (12) ; 1172-1181, 2015

23) Rose, S. A., Poynter, P. S., Anderson, J. W., et al. : Physician weight loss advice and patient weight loss behavior change : a literature review and meta-analysis of survey data. *Int J Obes*, 37 (1) ; 118-128, 2013

24) 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 (1-3) ; 68-73, 2016

25) Sugawara, N., Yasui-Furukori, N., Sato, Y., et al. : Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan. *Schizophr Res*, 123 (2-3) ; 244-250, 2010

26) 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

27) 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

28) 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

29) Torniainen, M., Mittendorfer-Rutz, E., Tanskanen, A., et al. : Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 41 (3) ; 656-663, 2015

30) Tosh, G., Clifton, A. V., Xia, J., et al. : General physical health advice for people with serious mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*, (3) ; CD008567, 2014

31) Tosh, G., Clifton, A. V., Xia, J., et al. : Physical

health care monitoring for people with serious mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*, (1) : CD008298, 2014

32) van Os, J., Kapur, S. : Schizophrenia. *Lancet*, 374 (9690) ; 635-645, 2009

33) Weinmann, S., Read, J., Aderhold, V. : Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia : system-

atic review. *Schizophr Res*, 113 (1) ; 1-11, 2009

34) Zheng, W., McLerran, D.F., Rolland, B., et al. : Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med*, 364 (8) ; 719-729, 2011

Lessons from Interventions for Metabolic Abnormalities among Patients with Schizophrenia

Norio SUGAWARA

Department of Clinical Epidemiology, Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry

The life expectancy of people with schizophrenia is approximately 15 years less than that of the general population, with cardiovascular disease being the major cause of premature death. Metabolic abnormalities including obesity, which are prevalent among people with schizophrenia, have been known to raise mortality risk due to cardiovascular disease, and could be target of interventions for extending life expectancy.

To date, several studies including pharmacologic and non-pharmacologic interventions have been conducted for metabolic abnormalities among patients with schizophrenia. The aim of this narrative review is to elucidate the efficacy of pharmacologic and non-pharmacologic interventions for metabolic abnormalities.

< Author's abstract >

< **Keywords** : schizophrenia, obesity, metabolic syndrome, intervention >
