

修士論文

抗精神病薬の副作用による肥満に対するの栄養指導について

A Study of Nutrition Counselling in Schizophrenic Out-patients

With Obesity Induced by Antipsychotic Agents

2003年2月

田川 恵子

Keiko Tagawa

目 次

第Ⅰ章	緒言	2
第Ⅱ章	統合失調症（精神分裂病）患者の肥満	
Ⅱ－１）	統合失調症とその治療	4
Ⅱ－２）	肥満の定義とその判定方法	5
Ⅱ－３）	統合失調症患者における肥満の実態調査	6
第Ⅲ章	統合失調症患者の肥満の成因と対策	
Ⅲ－１）	摂食と消費エネルギーの調節	10
Ⅲ－２）	抗精神病薬の作用	12
Ⅲ－３）	抗精神病薬の副作用による肥満	15
Ⅲ－４）	抗精神病薬のその他の副作用	17
Ⅲ－５）	統合失調症患者と生活習慣病	19
Ⅲ－６）	統合失調症患者の肥満対策および生活習慣病対策	21
第Ⅳ章	自験例報告	
Ⅳ－１）	当院の栄養指導について	23
Ⅳ－２）	対象患者および方法について	27
Ⅳ－３）	結果・考察	27
Ⅳ－４）	結論	44
第Ⅴ章	精神科医師に対するアンケート調査	46
第Ⅵ章	総括	52
謝辞		55
参考文献		56

第 I 章

緒 言

厚生労働省は、21 世紀の我が国を、すべての国民が健やかで心豊かに生活できる活力ある社会とするために「21 世紀における国民健康づくり運動（健康日本 21）」¹⁾ を 2000 年に策定した。さらに、その実効性を高める為に「健康増進法」が 2002 年に制定された。近年、高血圧や糖尿病などの生活習慣病は増加傾向にあり、QOL（Quality of life：生活の質）の面からも、医療制度改革の面からも、国民自らが健康管理をして病気の予防に努めることが求められている。また、社会全体としてそれを支援していくことの必要性を説いている。「健康日本 21」では、9 分野にわたり多数の項目を設定し、それぞれ 2010 年目の達成目標を提示しているが、生活習慣病との関連が深い「栄養・食生活」の分野では、14 項目が設定され、例えば「適正体重を維持している人の増加」の項目は、以下のように記されている。

指標の目安

【肥満者の割合】	現状*	2010 年
1.2a 児童・生徒の肥満児	10.7%	7%以下
1.2b 20 歳代女性のやせの者	23.3%	15%以下
1.3c 20～60 歳代男性の肥満者	24.3%	15%以下
1.4d 40～60 歳代女性の肥満者	25.2%	20%以下

*平成 9 年国民栄養調査

飢えと貧困に喘いでいる国がある一方で、先進国のみならず発展途上国においても肥満者の増加が問題になっている。肥満が様々な疾病と密接に関連しているからであるが、ひとくちに肥満と言っても、栄養の摂り過ぎや食生活の乱れが主な原因でおきる「単純性(原発性)肥満」の他に、内分泌性、中枢性、遺伝性、薬物性などの「症候性（二次性）肥満」もある。肥満の背景は様々であり、体重を適正に保つには厳密に言えば各個人が置かれている状況をよく把握した上で個別に対処する事が必要である。なお、肥満者の大部分（約 95%）は前者であり、残りを後者が占めると言われている。

筆者は神経科内科クリニックで管理栄養士として栄養指導を行っているが、内科系患者のみならず精神障害者も対象にしている。統合失調症（精神分裂病）^{註1)}の完治は今だ困難な状況にあるが、有効な薬の開発が徐々に進み社会復帰が可能なケースも多々出てきている。しかし、服薬による副作用のひとつに体重増加があり、その結果さまざまな疾病に

罹患するリスクが高まっている。副作用としての体重増加は 1960 年代に入ってから指摘されるようになった (Klelt 1960, Amdisen 1964, 平田 1964) が、長い間見過ごされてきた。最近ようやく、その対策が日本においても論じられるようになった背景には、1990 年代に導入された新しい非定型抗精神病薬^{注2)}が、従来の定型抗精神病薬に比べ著しい体重増加をもたらすことが欧米を中心に問題になり、日本の精神医学会でも取り上げられるようになったことがある。患者の QOL を考えれば当然対処すべき医療問題である。

これまでに、統合失調症患者の肥満や健康状態に対するいくつかの実態調査研究が行われ、原因や対策が少しずつ解明されてきた。それらによれば、肥満の割合は男性よりも女性に多く、その発生机序は抗精神病薬が神経伝達物質受容体に作用し、さらにホルモン分泌へも影響を及ぼす結果と考えられている。しかし、全てのことが解明されているわけではない。また、その対策として、薬の減量や変更を行なうこと、運動や食事療法などを勧めること、などが論じられている。しかし、食事療法についての文献は少なく、日本では皆無に近い。外国でも、入院患者を対象にした研究報告はいくつか見られたが外来患者を対象にしたものはなかった。

また、栄養士という職業を改めて考えてみると、職域は広く多様であり、それぞれの専門性を深めることが要求される時代となってきた。臨床の場では、臨床栄養士の必要性が唱えられているが、日本におけるその価値はまだ認められていないのが実情である。そこで、本研究は筆者の栄養指導の自験例をまとめ、外来の患者に対する肥満対策の必要性和栄養指導の有効性について検討し、栄養士が精神科医療においてもチーム医療の一員として果たせる役割が十分にあることを明らかにする目的で行なった。

注1) 日本精神神経学会は、2002 年 6 月に精神分裂病を「統合失調症」という新名称に変更することを決定した。

しかし、政府は法律などの用語変更は、新名称の浸透度を見ながら判断するとしており、用語併用が当分の間、続くと思われる。

注2) 非定型抗精神病薬の定義は 1994 年の国際神経精神薬理会議で以下のように示された。

- ① 分裂病の陰性症状を改善する
- ② 錐体外路症状の出現頻度が低い
- ③ 血清プロラクチンの上昇を引き起こさない

これに対して、従来の抗精神病薬を定型抗精神病薬と呼ぶ

第 II 章

統合失調症（精神分裂病）患者の肥満

II-1) 統合失調症（Schizophrenia）とその治療

最初に、統合失調症（精神分裂病）について簡単に解説する。

Schizophrenia という病名は、1911 年にスイスのブロイラー（Bleuler.E）によって提唱された。ICD-10^{注3)}では、その症状について次のように説明している。

「一般的には、思考と知覚の根本的で独特な歪曲、および感情の不適切さあるいは鈍麻によって特徴づけられる。ある程度の認知障害が経過中に進行することはあるが、意識の清明さと知的能力は通常保たれる。この障害には、正常な人間に個性・独自性・自己方向性などの感覚を与える最も根本的な諸機能の障害が含まれる。(中略)発病は急性で重篤な行動障害を伴っていたり、潜行性で奇妙な考えや振る舞いが徐々に進行したりする。障害の経過も極めて多様であり、決して慢性化や荒廃が避けられないわけではない。ある割合で完全寛解あるいはほぼ完全寛解といった転帰にいたる。」

詳細な原因は不明であるが、思春期青年期に好発し、発症率は約 0.7%で、ありふれた疾患と言える。長く不治の病とされてきたが、1950 年代に抗精神病薬クロルプロマジンが登場して以来、治療は徐々に進歩してきている。現在も薬物治療が主体ではあるが、社会生活技能訓練や心理療法なども併せて行われるようになり、さらには社会的サポート（障害者年金や通院医療費公費負担など）や、働く場としての作業所なども徐々に整備され、入院治療が主体であった時代から通院治療も可能な時代へと移行しつつある。従来、予後については約 1/4 は治癒し、約 1/4 は軽症の欠陥状態、約 1/4 はやや重症の欠陥状態、約 1/4 は治療困難で重篤な人格荒廃にいたるものとされてきた³⁵⁾。

注3) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems（疾病および関連保健問題の国際統計分類）は、世界保健機構(WHO)が作成した分類で、ICD（国際疾病分類）と略す。その最新版（第 10 版）が、1990 年の第 43 回世界保健総会において採択された。一般の臨床、教育、保健サービスなどの場で利用しやすいように、個々の障害に対して臨床的特徴の記述があり、また診断ガイドラインが設けられている。

II-2) 肥満の定義とその判定方法

日本肥満学会は「肥満とは、脂肪組織（体脂肪）の過剰な蓄積である」とし、「肥満症とは、肥満にもとづく合併症をすでに有しているもの、或いは現在では合併症を有していなくても将来発症が予測されるもので、医学的見地から減量を必要とする病態（疾患単位）である」と定義している²⁾。

肥満の判定には様々な方法があるが、国際間でも広く通用するものとして **Body Mass Index (BMI)** による判定方法がある。

BMI : 体重を身長²で除した数値 (Kg/m^2) で表され、体脂肪量とよく相関する。各種の疾病の合併率が最も少ないBMIは 22 であり、日本肥満学会やWHOでは、 $\text{BMI} \geq 25$ を肥満の判定基準にしている。

体脂肪量 : 肥満の判定には体脂肪量も必要であるが測定方法は様々である。比重を利用した体密度法などは正確であるが、大掛かりな設備を必要とする。生体の電気抵抗を利用したインピーダンス法（体脂肪計）はやや正確性に欠けるが、簡便なため一般的に普及しており、男性 25%以上、女性 35%以上を肥満と判定する。

W/H比 : 体脂肪の量のみならず蓄積する部位も疾患の発生と密接な関連をもつことが明らかになっている。すなわち、脂肪が腹部を中心に蓄積したものは上半身肥満（りんご型）と言われ、下半身に脂肪が蓄積した下半身肥満（洋ナシ型）より合併症を伴いやすい³⁾。ウェスト (W) とヒップ (H) を測定してW/H比を算出し、日本人の場合は男性 1.0 以上、女性 0.9 以上を上半身肥満と判定する。

V/S比 : 上半身肥満であっても、腹空内に脂肪が蓄積した内臓脂肪型肥満と、腹壁の皮下に脂肪が蓄積した皮下脂肪型肥満に分類できる。CTスキャン (Computerized axial tomography scan)を用いる方法は、臍の高さでの内臓脂肪の面積 (V) と皮下脂肪の面積 (S) を測定してV/S比を算出し、0.4 以上のものを内臓脂肪型と判定する。

AFI (Abdominal wall fat index) : 超音波を用いて内臓脂肪型の判定をする方法で、剣状突起と臍を結ぶ正中線上をエコーし肝臓前面にあたる腹膜上の脂肪厚の最低値 (P) と皮下脂肪厚の最低値 (S) を測定して、P/S比 (AFI) を算出する。男性 $\text{AFI} \geq 1.0$ 女性 $\text{AFI} \geq 0.7$ を内臓脂肪型と判定する。

なお、BMIが標準内で見かけ上肥満がなくても、内臓に脂肪が沈着していれば「かくれ肥満」と言われ様々な疾患のリスクファクターとなる。

II-3) 統合失調症患者における肥満の実態調査

前述の肥満判定法を用いて、統合失調症の入院患者や外来患者を対象に行われた調査報告がいくつかある^{3) 4) 5) 6) 7)}。(表1)に1997年に秀野ら³⁾が行なった入院患者210名(男性123名、女性87名、平均年齢 47.5 ± 12.1 歳、平均入院期間 10.2 ± 9.9 年、平均BMI男性 23.2 ± 4.2 、女性 23.7 ± 4.7)の実態調査結果をまとめた。

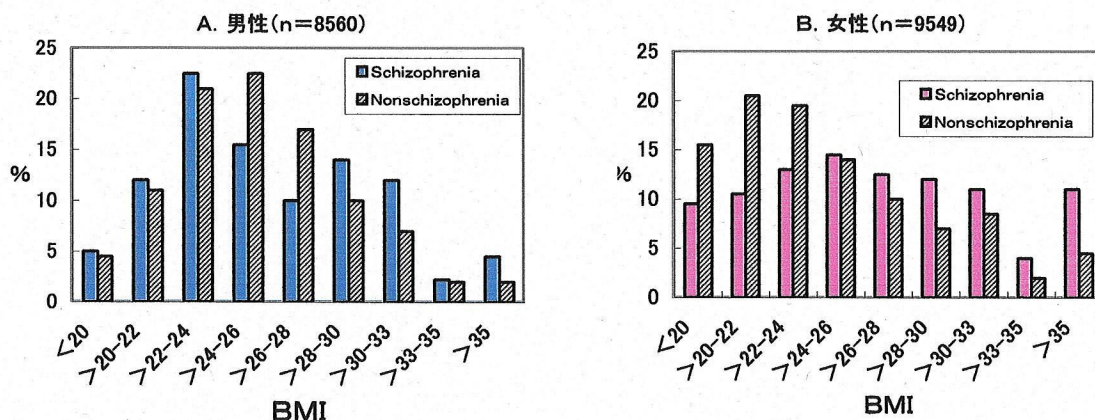
(表1) 統合失調症入院患者の実態調査による肥満者の割合

	判定基準値	男性 (%)	女性 (%)	総合 (%)
肥満	BMI ≥ 26.4	23.6	25.3	24.3
内臓脂肪型 (かくれ肥満者を含む)	AFI ≥ 1.0 (男性)	43.1	—	47.8
	AFI ≥ 0.7 (女性)	—	59.8	
内臓脂肪型肥満	BMI ≥ 26.4 、AFI ≥ 1.0	17.0	—	16.2
	BMI ≥ 26.4 、AFI ≥ 0.7	—	15.0	

(秀野³⁾の文献により作成)

対象とした統合失調症患者と年齢がほぼ一致している一般の人2075名の平均BMIは、男性 23.0 ± 2.7 、女性 21.5 ± 0.8 であり、統合失調症患者の平均BMIと比較すると、男性はほとんど差がないが、女性は有意に高かったと報告している($p < 0.01$)。同じような報告は海外^{6) 7)}でも見られ、一致した所見と言える。

(図1)は1989年にAllisonらが米国で行った調査の結果である。女性の統合失調症患者は非統合失調症患者に比べ、著しい肥満を呈する者の割合が大きいと報告している。



(図1) 年齢調整したBMI分布 (Allisonら⁶⁾による 1989)

National Health Interview Survey (BMI>27 constitutes obesity)

なお、注目すべきこととしてBMIが低い患者も多い。この原因として病気の急性期、あるいは悪化時には食事の摂取量が減少することがあげられている。

次に、同じく秀野らの調査で疾病罹患率と強く相関する内臓脂肪を測定し、男性 AFI>1.0、女性 AFI>0.7 であった内臓脂肪型患者の割合を（表2）に示す。

（表2） 肥満と内臓脂肪型

	BMI < 26.4	BMI ≥ 26.4
内臓脂肪型・男性	34.4%	72.4%**
内臓脂肪型・女性	59.1%	60.0% N.S.

**P<0.01 χ^2 検定（秀野ら³⁾による）

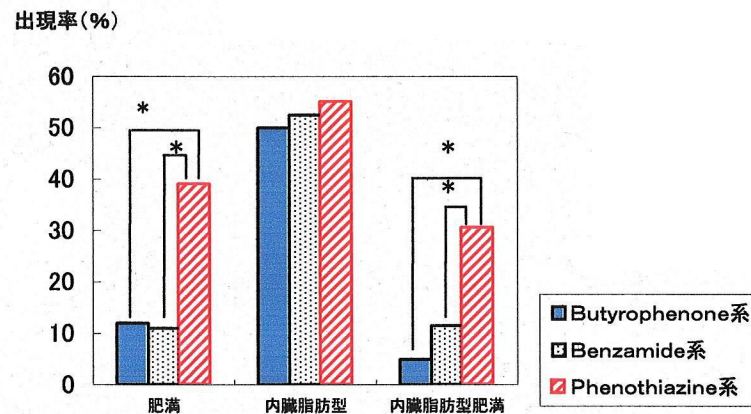
女性は、BMI<26.4で見かけ上肥満が見られなくても内臓に脂肪が蓄積した「かくれ肥満」も多く、BMIだけでは判断しにくいことが分かる。一方、男性の場合は肥満と内臓脂肪型に有意な相関が認められたことから、BMIが高くなればそれだけで疾病罹患のリスクを負い易いと言える。統合失調症患者の肥満は体型的に多くは内臓脂肪型肥満（りんご型）であると言えるが、一方で眼瞼の皮下脂肪沈着に代表されるように顔面の脂肪沈着も顕著な皮下脂肪型も認められる³⁾。いずれにせよ統合失調症患者において脂肪はいろいろな部位に蓄積しやすいと言えよう。

次に、抗精神病薬^{注4)}の種類によって体重増加の程度に違いがあるかどうかについては、使用頻度が高いブチロフェノン系、ベンズアミド系、フェノチアジン系の薬剤のうち、いずれか一系統のみ服用している患者を対象に秀野ら³⁾が行なった調査がある。

注4) 主な抗精神病薬

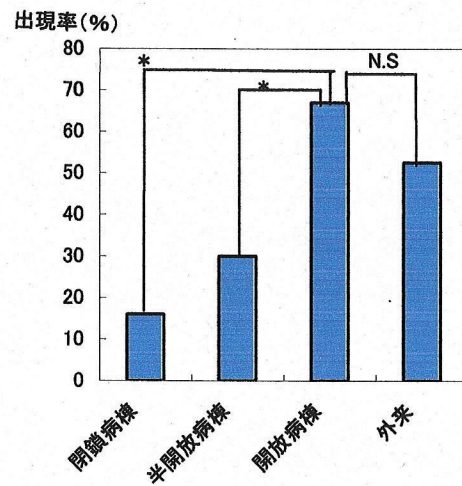
定型	フェノチアジン系	クロルプロマジン・ペルフェナジン・レボメプロマジン・プロペリシアジン等
	ブチロフェノン系	ハロペリドール・ブロムペリドール等
	ベンズアミド系	スルピリド等
	イミノベンジル系	モサブラミン等
非定型	クロザピン類似物質	ジベンゾジアゼピン系……クロザピン ジベンゾチアゼピン系……クエチアピン チエノベンゾジアゼピン系……オランザピン ジベンゾチエピン系……ゾテピン
	リスペリドン類似物質	ベンジソキサゾール系……リスペリドン ベンジソチアゾール系……ジブラシドン・ペロスピロン

肥満および内臓脂肪型肥満の出現率はフェノチアジン系で有意に高かったと報告している（図2）。また、多剤併用の調査においてもフェノチアジン服用群は内臓脂肪型が多かった報告している。



(図2)抗精神病薬と肥満(秀野ら³⁾による)
* $p < 0.05$ Chi-Square

抗精神病薬の投与量、投与期間と体重増加の関連については、男女共になかったという報告が見られた^{3) 4) 5)}。さらに、抗精神病薬の鎮静効果による活動低下と体重増加の関係については、閉鎖病棟より開放病棟の患者の方で肥満の発現率が高く（図3）、また入院患者より外来患者の方で肥満の発現率が高い^{3) 5)}ことから、体重増加は生活の自由度が高まる、つまり自閉性や錐体外路症状が改善して活動量が増えることと関連があり、抗精神病薬の鎮静効果による活動低下が体重増加の主な原因とは考えがたい⁵⁾という報告も見られた。



(図 3) 病棟の種類と肥満 (BMI > 25) の出現率

* $p < 0.05$ χ^2 検定 (秀野ら³⁾による)

その他に、体重増加と年齢との関連については、なかった³⁾というものと、年配者より若年者で有意に高かった^{5) 7)}という報告がみられ一致していない。また、統合失調症は、ICD・10 に従って分類されるが、体重増加と病型間に有意な差は認められなかったと報告されている^{3) 4)}。

第Ⅲ章

統合失調症患者の肥満の成因と対策

Ⅲ-1) 摂食と消費エネルギーの調節

摂取食物のエネルギー量と体内の消費エネルギー量が等しければ体重は一定に保たれるが、エネルギー出納のバランスが崩れれば体重の増加や減少が起きることは言うまでもない。その摂食や消費の調節をするしくみについては様々な説が論じられているが、多くの説は脳および神経を介して調節されるということで一致している。摂食、飲水、呼吸、循環、排尿、生殖など、生命の維持に欠かすことができない営みを調節するのは自律神経であり、それを支配する中枢は間脳の視床下部にある。ラットやネコの視床下部内側核 (VMH) を破壊すると過食症と肥満が起き、(Hetherington&Ranson, 1940)、逆に外側核 (LH) を破壊すると無食症や無飲症が起き体重は次第に減少する (Anand & Brobeck, 1951)。また、LH を電氣的に刺激すると摂食行動が起き、VMH を刺激すると摂食行動が停止する (Larsson, 1954)。これらの事実から、LH を摂食中枢、VMH を満腹中枢と呼ぶようになったことは多くの教科書に紹介されている。これらの中枢に血中グルコースや血中遊離脂肪酸の濃度が伝えられて摂食が調整されるという糖定常説や脂肪定常説などが論じられてきたが、最近では、中性脂肪の情報が脂肪細胞に特有の遺伝子産物 (レプチン) によって伝えられ摂食の調節がされるという説が脚光を浴びている。また、神経伝達物質や神経ペプチドをラットの脳の局所に微量注入する実験を通して、さまざまな食欲調節物質の働きが明らかになってきているが、それらを嶋津⁹⁾ は以下のようにまとめている。

- ①ノルアドレナリン： α_2 受容体を介しては摂食を誘発させる。特に、室傍核 (PVH) に注入した時に作用が最も強い。 β 受容体に働くと逆に摂食を抑制させる。
- ②ドーパミン： D_1 受容体を介すると (LH に注入) 摂食が抑制される。
 D_2 受容体を介すると逆に、摂食を亢進させる。
- ③セロトニン： $5HT_{1B}$ を介すると摂食が抑制され、 $5HT_{1A}$ を介すると促進される。 $5HT_2$ には3つのサブタイプ (ABC) があり、特に $5HT_{2C}$ を介すると摂食が抑制される。
- ④ヒスタミン： H_1 受容体を介して、摂食が抑制される。
- ⑤グルタミン酸：受容体にはNMDA(N-メチル-Dアスパラギン酸)型、カイニン型、AMPA(キスカル酸)型があるが、いずれも著名な食欲亢進をする

⑥ γ -アミノ酪酸 : VMH の GABA 受容体を介すると摂食が亢進され、逆に (GABA) LH の GABA 受容体を介すると摂食が抑制される

その他にもニューロペプチド Y、コレシストキニン、ガラニン、オピオイド、などがあり摂食行動を変化させることが明らかになっている。言い換えれば、これらの神経伝達物質や神経ペプチドの受容体が遮断されても食行動は変化するということになる。さらに、摂食する栄養素の質的選択性が明らかになっている物質もあり、ノルアドレナリンは主に糖質の摂取を増加させ、ガラニンは脂肪の摂取を増加させる傾向があると言われている。なお、副交感神経の伝達物質であるアセチルコリンは摂食に影響を与えない事が明らかになっている。

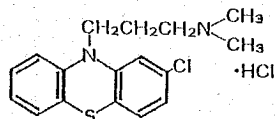
次に、消費エネルギーの調節について考察する。エネルギー代謝は、一般的に基礎代謝量、身体活動による代謝量の増加分および特異動的作用の3者の和とされ、自律神経とホルモンによって調節されている。例えば、糖質を摂取すると交感神経が興奮し、 β_3 受容体を介して骨格筋や褐色脂肪へのグルコース取り込みと消費が促進されるが、取り込みに必要なインスリンは副交感神経の興奮によって分泌される。一方、脂質代謝もインスリンと交感神経の強力な作用によって調節されている。すなわち、インスリンは脂肪合成を促進し、交感神経の興奮によって脂肪の分解と消費が促進する。肥満者には高インスリン血症が多く見られるが、交感神経の活動低下と同時に副交感神経の亢進が寄与した結果とも言える。また視床下部は様々なホルモンの分泌をする脳下垂体をコントロールしているが、なかでも甲状腺刺激ホルモン (TSH) や副腎皮質ホルモン刺激ホルモン (ACTH) の刺激を受けて分泌される甲状腺ホルモンや副腎皮質ホルモン (特に糖質コルチコイド) は、エネルギー代謝に深く関わり、体重に影響を与えることはよく知られている。ちなみに、糖質代謝に主要な働きをしているインスリン、グルカゴンは下垂体ホルモンによる調節を受けないが、神経を介してやはり視床下部の支配下にある。このように、摂食や代謝のコントロールには自律神経やホルモンが深く関わっている。

なお、一時的な多食や減食が体重に影響を及ぼさない仕組み、すなわち正常体重を維持する仕組みとして、余分に摂取したエネルギーを熱として散逸する機構があることも明らかになってきている。食物を摂取すると交感神経の活動が高まり、エネルギー消費もまた高まるので食餌誘導性熱産性と言われている。また、この食餌誘導性熱産性には多様な味覚刺激が必要であるといわれ、食物の美味しさや匂いが、食物の選択や摂取量ばかりでなく、摂取後のエネルギー消費にも影響を与えることが考えられている⁹⁾。

Ⅲ・2) 抗精神病薬の作用

統合失調症は長い間、不治の病とされてきたが、1952年に抗精神病薬としてクロルプロマジンが、続いて1958年にハロペリドール、1964年にスルピリドなどが開発され、治療面で画期的な進歩がもたらされた。抗精神病薬が作用する場所は、神経あるいはその接合部（シナプス）であり、その中でも神経伝達物質の作用発現の場である受容体部分である。そして、抗精神病薬の主な作用機序は神経伝達物質受容体の遮断にあるが、作用に特異性がない為に目的外の神経伝達をも遮断し、臨床効果とともに副作用が出現する。すなわち、鎮静作用に優れた抗精神病薬（フェノチアジン系―クロルプロマジンなど）は眠気や低血圧などの自律神経症状が出現しやすく、抗精神病作用に優れる薬物（ブチロフェノン系―ハロペリドールなど）は錐体外路症状が出現しやすい。しかし、1990年代には従来の定型抗精神病薬に比べ自律神経症状や錐体外路症状をともに起こしにくい非定型抗精神病薬が登場した。日本では1997年リスペリドンが第1号として承認され、2001年にはオランザピンが使用されるようになった。なお、諸外国ではクロザピンも使用されており、治療抵抗性の統合失調症に効果があるとされ、日本への導入も近いと言われている。しかし、これらの新薬は治療効果を進展させたが、同時に新たな副作用をもたらした。オランザピンやクロザピンは特に著しい体重増加が問題となっている。最近ではオランザピン投与で急激に高血糖になった患者が死亡した例も報告され、使用にあたっては注意するように警告されている。

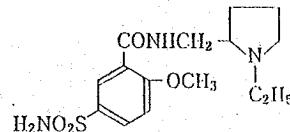
主な抗精神病薬の化学構造式を（図 4）に示す。



一般名：塩酸クロルプロマジン, Chlorpromazine Hydrochloride (JAN)

化学名：3-(2-chlorophenothiazin-10-yl)-N,N-dimethylpropylamine monohydrochloride

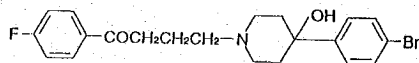
分子式：C₁₇H₁₉ClN₂S・HCl



一般名：スルピリド (Sulpiride)

化学名：N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2-methanesulfamoylbenzamide

分子式：C₁₅H₂₃N₃O₄S (341.43)

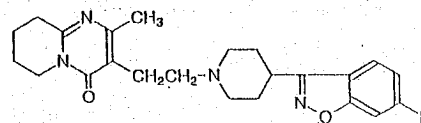


一般名：ブロムペリドール, Bromperidol (JAN)

化学名：4-[4-(p-bromophenyl)-4-hydroxypiperidino]-4-fluorobutylphenone

分子式：C₂₁H₂₆BrFNO₂

分子量：420.32



一般名：リスベリドン (risperidone)

化学名：3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one

分子式：C₂₃H₂₇FN₄O₂

（図 4） 主な抗精神病薬の化学構造式

次に、統合失調症の臨床症状と神経伝達物質との関連をまとめ（表 3）に示す。

（表 3） 統合失調症の臨床症状と神経伝達物質

第 1 群：不安、焦燥、妄想気分、運動興奮	-----ノルアドレナリン性
第 2 群：幻覚、妄想、思路障害、常同症状	-----ドーパミン性
第 3 群：自閉、接触性障害、感情・意欲鈍磨	-----セロトニン性

（大月^{10）}より作成）

クロルプロマジンは強力な抗アドレナリン(α_2)作用があり、ノルアドレナリンの過剰に起因する不安、焦燥などの症状を鎮める効果がある。また、ハロペルドールは抗ドーパミン(D₂)作用が強力であり、ドーパミンの過剰に起因する幻覚や妄想に効果がある。

一方、新しい非定型抗精神病薬は様々な受容体に親和性を持ち、抗うつ、抗不安効果や、感情調整効果、陰性症状への賦活効果もある。リスベリドン、オランザピン、クロザピンは共通して抗ヒスタミン(H₁)、抗セロトニン(5HT_{2A})作用が最強である。これらの作用は、食欲とも関連があることが明らかになっている。（表 4）

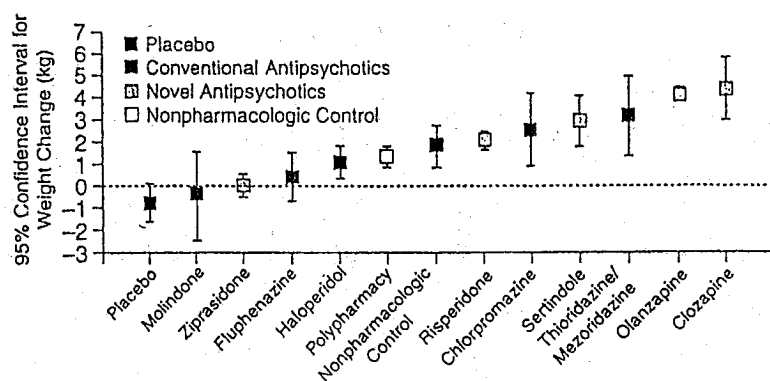
(表 4) 抗精神病薬の薬理作用と関連する確定的な臨床効果 《 》内は作用部位

ノルアドレナリン受容体	
α_1	拮抗薬；低血圧（起立性低血圧含む）
α_2	拮抗薬；抗うつ効果 作動薬； <u>食欲亢進</u>
β_3	作動薬； <u>食欲抑制</u>
ドーパミン受容体	
D ₁ 《視床下部》	作動薬； <u>食欲抑制</u>
D ₂ 《辺縁系》	拮抗薬；抗精神病効果
《線状体》	拮抗薬；パーキンソン症状発現、遅発性ジスキネジア発現
《下垂体》	拮抗薬；内分泌系副作用（乳汁分泌、無月経）
《視床下部》	作動薬； <u>食欲亢進</u>
セロトニン受容体	
5HT _{1A} 《新皮質, 海馬, 視床下部》	作動薬；抗うつ効果、 <u>食欲亢進</u> 、錐体外路症状軽減
5HT _{2A} 《新皮質, 視床下部》	拮抗薬；感情調節効果、抗うつ効果、熟眠効果、 <u>食欲亢進</u>
《線状体》	拮抗薬；錐体外路症状軽減
5HT _{2c}	拮抗薬； <u>食欲亢進</u>
5HT ₃ 《迷走神経背側核》	拮抗薬；制吐作用
ヒスタミン受容体	
H ₁	拮抗薬；鎮静効果、眠気、抗不安効果、抗アカシジア <u>食欲亢進</u>
アセチルコリン受容体	
mACh	拮抗薬；パーキンソン症状軽減、遅発性ジスキネジア悪 化、 <u>口渇</u> 、便秘、尿閉、頻脈、せん妄惹起、認 知機能低下

(原田¹¹⁾ より改変)

III-3) 抗精神病薬の副作用による肥満

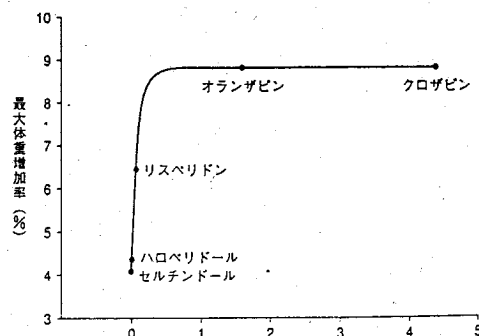
統合失調症患者の肥満は、かつて抗精神病薬の鎮静作用による活動量の低下やエネルギー消費の低下により余剰エネルギーが脂肪として蓄積されると説明されていた。しかし、薬の種類によって体重増加の程度は様々であることから、それだけでは説明できない。(図 5) は、80 件以上の研究から 3 万人を超える患者のデータを Allison ら¹²⁾ が分析した結果である。



(図 5) 任意効果モデルで推定した各薬剤の標準用量投与による
10 週間後の体重変化の 95%信頼区間

プラセボでは体重が約 0.74Kg 減少し、モリドン (定型・ジヒドロインドロン類) でも減少が認められたが、その他の薬剤では体重増加が認められた。5 種類の新しい抗精神病薬 (ジプラシドン、リスペリドン、セルチンドール、オランザピン、クロザピン) の中では、ジプラシドンの体重増加が最も少なく (0.04Kg)、クロザピンが最も大きかった (4.45Kg)。

また、受容体への親和性と体重増加の関係についての調査では、体重増加率の高い薬物ほど H_1 受容体への親和性が高いという結果が得られている (図 6)¹³⁾。



(図 6) 体重増加と H_1 受容体への親和性の相関 (Saches, G.S. and Guille, C. 1999)

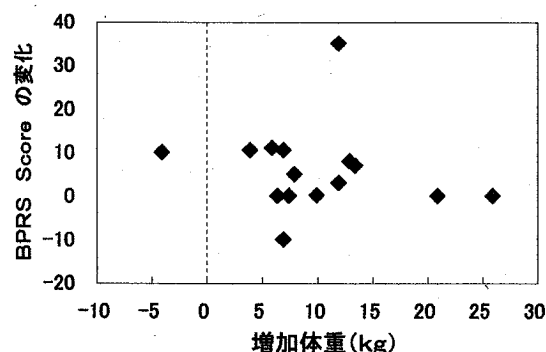
以上のことから、統合失調症患者の治療に使用される薬は、摂食を調整する様々な神経伝達物質の受容体にも作用し、さらに代謝を調整するホルモンにも影響を与えるという副作用によって肥満が発現すると考えられる。しかし、副作用はすべての患者に均一に生じるものではなく、従って肥満もすべての患者に発現するとは限らない。

日本肥満学会は、肥満の定義に「心身の異常（健康障害）を合併する」という一項を加筆している。ヒトの食行動は、大脳皮質連合野の高次機能が視床下部を中心にした摂食調節の神経回路を統御するという形で作働している。つまり視床下部は扁桃体、海馬、辺縁系、大脳皮質などと神経結合をしており、食物を期待できる環境状況の認知、食物と非食物の識別、良否などの外部環境の認知が行われて初めて摂食行動が発動される。従って、肥満は心理的な要因を含む食行動や環境の要因とも大いに関係があると考えられている。

統合失調症患者の肥満の実態、及びその原因について述べてきたが、一方で体重がほとんど変化しない患者や、体重低下する患者がいることにも触れておきたい。

歴史的に概観すれば、精神病になると体重が変化することは古くから知られていた。

Kraepelin は「拒食から大食へと食物の摂り方が変わり、短期間に体重が激変する」と述べ、Bleuler は「急性期には体重が変化しやすく、その原因は不明である。入院患者の多くは体重の変化は健康な人と変わらないが、様々な慢性疾患が高頻度に出現する」と述べている。また、両博士は「食物摂取量と体重は精神病が悪化すると減少し、急性期の症状がなくなれば体重は元に戻るか増加する」と述べている⁶⁾。しかし、1950年代にクロルプロマジンが広く使われるようになると、体重は持続的に増加し、肥満は常態化するようになった。しかしながら、体重増加が治療効果と関連があるかどうかについては、説得力のある文献は見当たらない。Gupta ら¹⁴⁾ は体重の増加度と治療効果に正の相関はなかったと報告している(図7)。



(図7)体重増加治療効果(Gupta1999)
BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

なお、Allison ら⁶⁾は、ラットに抗精神病薬を与え肥満を惹起させる実験で体重増加をしないものも、さらに減少したものさえあったという報告を紹介している。動物の実験結果が人に通用するとは限らないが、抗精神病薬によって起きる体重の変化は個体の特質にも因ることを示唆している。

Ⅲ-4) 抗精神病薬のその他の副作用

抗精神病薬の副作用は体重増加の他に以下のようなものがある。

- ・錐体外路症状（パーキンソニズム、アカシジア、遅発性ジスキネジアなど）
- ・精神症状（過鎮静、認知障害、めざめ現象など）
- ・悪性症候群
- ・自律神経症状（口渇、便秘、尿閉、起立性低血圧など）
- ・内分泌障害および代謝障害（性機能障害、乳汁分泌、水中毒など）
- ・薬物性肝障害
- ・皮膚症状
- ・その他

これらの中で食事と関連があるものは口渇、便秘、水中毒であるが、体重増加と同様に、どの患者にも均一に生じるものではない。小山田ら¹⁵⁾による精神科入院患者の調査では、「多飲」は20%、「病的多飲」は9%、「水中毒」は0.6%にみられたと報告している。同じく精神科入院患者の10.5%に低Na血症を認めたという調査報告¹⁶⁾もあった。

（表5）に、多飲患者に生じやすい症状を示す。

(表 5) 多飲患者に生じやすい臨床症状

多飲による症状	低ナトリウム血症による症状	多飲・水中毒の原因となる 精神症状
多尿 低カルシウム血症 高カルシウム尿症 骨密度の減少 腸管・膀胱の拡大と低緊張 吸収不良 水腎症 うっ血性心不全 など	全身倦怠感 頭痛 嘔吐 食欲不振 精神症状の悪化 嗜眠傾向 全身性けいれん 奇異な行動 など	幻覚・妄想 不安 常同行動 反復行動 強迫行為 嗜癖 依存 など

(Schnur D.B., Kirch D.G.ed¹⁷⁾ を一部改変)

発現機序については、浸透圧調節機構の障害が推測されている。すなわち、浸透圧調節機構は、視床下部－下垂体－腎からなり、抗利尿ホルモンと渇きを介して浸透圧は調節されているが、抗精神病薬によってドーパミン受容体の過感受性が惹起され、口渇感と抗利尿ホルモンの分泌が促進されるのではないかとされている。しかし、薬物療法と多飲や水中毒の関連について、一致した結論は得られておらず未解明なことが多い。

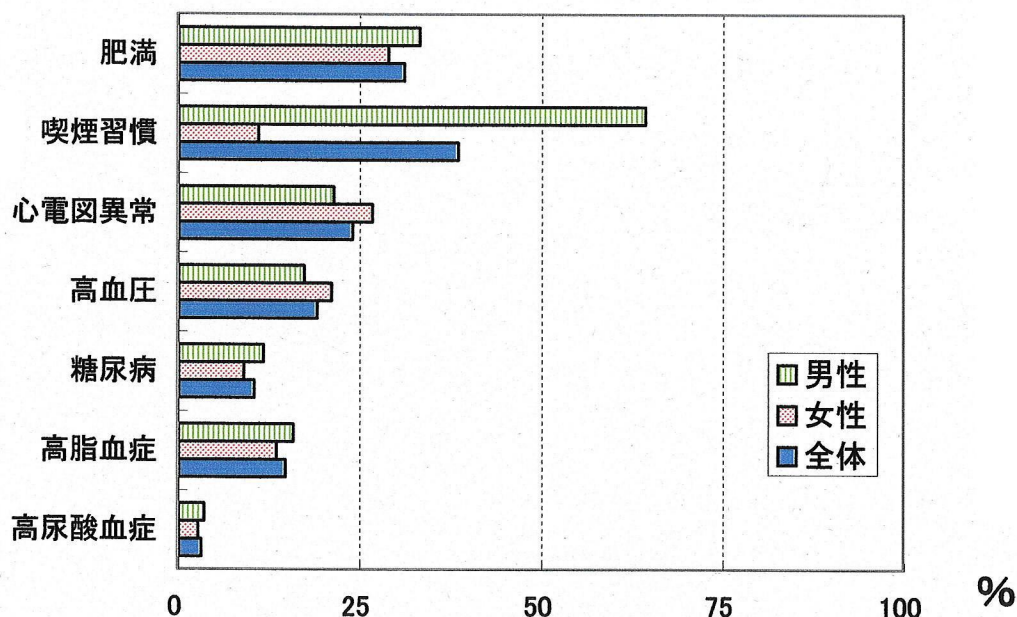
低ナトリウム血症の予防や改善のためには、水分摂取のコントロールを行なうことが重要である。ちなみに、日内体重変動と血清ナトリウム値の変化には関連があるので、朝夕の体重変化を定期的に観察し、次式によって日中の体重増加率 (Normalized diurnal weight gain) を求めることができる。

$$\text{NDWG} = 100 \times (4 \text{ p.m. weight} - 7 \text{ a.m. weight}) / 7 \text{ a.m. weight}$$

NDWG ≤ 1.2% を正常範囲とし、NDWG ≥ 4% ならば血清ナトリウム濃度が 10mEq/L 以上低下していると推測される¹⁸⁾。

Ⅲ-5) 統合失調症患者と生活習慣病

日常生活上の食事、運動、喫煙、飲酒などの習慣は、いわゆる生活習慣病と密接に関連している。本章で論ずる生活習慣病は虚血性心疾患のリスクファクターである高脂血症^{注5)}、糖尿病、高血圧、高尿酸血症、脂肪肝である。1993年に、宮崎県精神福祉センター¹⁹⁾が精神科に入院中の40歳以上の患者4984人（うち51%が統合失調症患者）の健康調査を行なった結果では、一般住民（国民栄養調査などによる）と比べて肥満、喫煙習慣、心電図異常（ST、T波、Q-T間隔の異常）、糖尿病を有する割合が高かったと報告している（図8）。入院患者の場合は食事が適切に管理され、飲酒の機会もないので高血圧、高脂血症、高尿酸血症を有する割合は一般住民と比べて大差なかったと報告している。



(図8) 精神科入院患者の生活習慣病およびハイリスク者の割合
(n=4984)1993年

注 5) 日本動脈硬化学会による高脂血症の診断基準（血清脂質値、空腹時採血）

高コレステロール血症	TC ≥220mg/dl
高 LDL コレステロール血症	LDL-C ≥140mg/dl
低 HDL コレステロール血症	HDL-C <40mg/dl
高トリグリセリド血症	TG ≥150mg/dl

また、橋口ら²⁰⁾の入院患者を対象にした調査では27.7%の患者に胆石が認められ、特に女性の胆石保有率は一般人に比べて有意に高かったという結果を明らかにしている。

さらに、外来患者112名（男性68、女性44）を対象に脂質代謝の調査を行なった渡辺ら²¹⁾の研究では高T-C（総コレステロール）や高TG（中性脂肪）が高率に認められ、その生活背景として独居か同居かを調べたが、関連はなかったと報告している（表6）。

（表6）生活背景別による回帰分析（相関係数）（渡辺ら²¹⁾より）

	男性独居	男性同居	女性独居	女性同居
T-C	0.13	0.13	0.07	0
TG	0.13	0.01	0.04	0.02
BMI	0.19	0.04	0.34	0.66

また、佐藤ら²²⁾が入院患者を対象に調査したところ、HDL-C（高比重リポたんぱくコレステロール）が低値であった患者の割合は男子で11.8%であり、この値は一般男子の出現率の約4倍であると報告している。これらの脂質代謝異常はクロルプロマジンを含むフェノチアジン系の薬物治療で特に認められ、必ずしも肥満を伴わないことから薬物の影響が考えられている。非定型薬のオランザピン、クロザピンではTGが上昇し、体重増加を伴ったが、リスペリドンへの変薬で低下したという報告が見られ²³⁾、やはり薬物の影響が考えられる。一方、口渴による清涼飲料水などの多飲、甘味欲求による菓子類の過食、アルコール摂取などの食習慣の影響もあるであろうことは言うまでもない。

糖尿病に関しては、クロルプロマジン出現後の1950～1960年代に多数の報告がなされ、統合失調症患者全体の2型糖尿病の罹病率は、抗精神病薬を使用しない場合でも一般集団の4倍であることが判明している。実際にクロルプロマジンを投与した患者群の罹病率は17%と高かったという報告²⁴⁾もある。しかしハロペリドール主体の時代になってからは、糖尿病の問題はあまり取り上げられなくなった。その後クロザピン、オランザピン導入後に新たな糖尿病の出現、高血糖発作、糖尿病性ケトアシドーシスの報告が相次いでいる。多くの患者の場合、これらの症状と体重増加は無関係と考えられている。因果関係は不明であるが、これらの抗精神病薬がグルコース輸送蛋白に直接作用するのではないかという説もある。また、筆者の経験上、精神障害者は甘味に対する欲求が高まることから糖質の過剰摂取を招き、そのことが糖尿病を促進させる一因にもなっていると考えられる。さら

に、運動不足も密接な関係があることは言うまでもない。すなわち、統合失調症患者の糖尿病は抗精神病薬と生活習慣の両方の影響によって発症すると考えられる。今後糖尿病との関係についてはもっと解明されなければならない点が多いとされているが、統合失調症患者に限らず、精神疾患をもつ患者は、その病気に特徴的な性格傾向や生活習慣の為に糖尿病になりやすく、糖尿病になっても病識や危機意識が乏しい為に進行も早くなる²⁶⁾とされている。非定型抗精神病薬が導入された今後は、特に糖尿病対策が大きな問題になることが予想されている²⁷⁾。

Ⅲ・6) 統合失調症患者の肥満対策

肥満対策としては原因薬物の変更が第一段階である。できるだけ多剤併用を避け、必要最小投与にする努力が望まれる。その上で、食事療法や運動療法を行なうことが必要であるが、統合失調症の患者では困難な場合が多い。その原因として秀野ら³⁾は、患者自身の肥満の弊害に対する認識が極めて甘く、深刻味を欠いている為、食事療法や運動療法に対する動機や意欲に乏しいことを挙げている。筆者の経験から、このことを完全に否定はしないが、実際に食事療法の指導をしてみると、そうとばかりは言えない患者も多い。すなわち、患者は体重が増加することを不思議に且つ不安に思いながら、どうしたら良いか分からない状態におかれており、具体的に肥満対策をとるチャンスを提供すれば、懸命に取り組む姿勢をみせる患者が多いことを経験している。Allison⁶⁾、Jones⁷⁾ Sachs²⁸⁾、らは「治療開始前に体重増加の可能性について患者に知らせるべきである、患者の服薬拒否を恐れるが為にこの問題を避けるのは不親切である」と述べ、対策として治療開始前に食事のアドバイスをすることも肥満の予防になる、と述べている。秀野ら³⁾も、高度に肥満してしまっただけでは肥満症治療は不可能に近いと警鐘している。しかし、患者の意思に反して強制的な治療を行なうと精神症状の悪化を招くこともあるので、精神的な評価を十分に行った上で計画することが重要であるとも述べている。また、食欲抑制剤や脂肪吸収阻害剤などの使用は、安全性や精神症状悪化などの問題があるため勧めるべきではないと警告している。

このようなことから、入院患者を対象に運動療法、行動療法、食事療法などを行なった体重管理の研究が外国では数例ある。良好な結果が得られたとする報告や²⁹⁾ 得られなかったとする報告もある³⁰⁾。いずれにあっても、その必要性和重要性が説かれている。日本では、高良ら看護師²⁵⁾が、肥満および糖尿病を合併した統合失調症の入院患者に散歩を

継続させる運動療法と間食の指導を実施したところ、1年間で体重が3kg減少し血糖値のコントロールにも有効だったケースを報告している。しかし、武田ら³⁶⁾は6ヶ月間の運動療法により運動持続時間が増大したが、特に肥満の改善にはいたらなかったと報告している。運動療法は有効であるがそれだけでは体重減少は困難と考えられる。

病院栄養士である Janet M.Knox³¹⁾ が行った研究では、6～34ヶ月間にわたる食事療法で対象者の70%が体重減少し18%が増加したと報告している。その中で、Knoxは「抗精神病薬で長期にわたって治療している患者の体重増加は手の施しようがないと決め込むのは間違いだと思う」と述べており共感できる。しかし、入院患者に比べて管理が難しく、さらに肥満しやすいとされている外来患者を対象にした研究報告は見当たらなかった。

第IV章

自験例報告

IV-1) 当院の栄養指導について

著者の勤務するクリニックは 19 床の神経科内科であったが、最近外来専門となった。医師である院長の方針の基にチームワークによって医療が行なわれ、スタッフとしては看護師、薬剤師、鍼灸師、カウンセラー、管理栄養士がいる。外来栄養指導は健康保険法に、「厚生労働大臣が定める特別食^{注6)}」を医師が必要と認めた者等に対し、管理栄養士が医師の指示に基づき、患者ごとにその生活条件、嗜好を勘案し、食品構成に基づく食事計画案又は少なくとも数日間の具体的な献立を示した栄養食事指導箋を交付し、概ね 15 分以上指導した場合に算定する」と定められており、その通りに実施している。栄養指導の内容は POS(Problem oriented system)の概念を生かし、SOAP^{注7)}方式でカルテに記入して医師に報告し、カルテに書ききれないその他の情報は栄養士独自の栄養指導記録表に記入している。筆者の年間栄養指導数は延べ約 400 件で、1 件あたりの指導時間は約 30 分としている。

注6) 特別食：糖尿病食・肝臓病食・腎臓病食・心臓疾患食・妊娠中毒症食・胃潰瘍食・十二指腸潰瘍食・
低残渣食・膵臓食・高脂血症食・高度肥満食・痛風食・先天性代謝異常食・濃厚流動食・
治療乳・術後食・無菌食・検査食

*外来栄養指導の場合の特別食：高度肥満症（肥満度が+40%以上又はBMIが30以上）の患者
に対する治療食を含む

注7) SOAP：S:Subject O:Object A:Assessment P:Plan

以下、栄養指導の流れを概説する。

- ① 医師から患者および栄養士に栄養指導の指示が出される。

(患者から栄養指導を希望する場合もある)

- ② 栄養士は栄養指導を開始する前に、カルテや臨床検査データファイルなどから情報を得ておく。

- ③ 初回目：自己紹介の上身体計測を行なう。

次に以下のことをオリエンテーションし、承諾を得た上で栄養指導を開始する。

- (1) 食生活状況の把握をする為にいくつかの質問をする(表 7)
- (2) 食生活状況を尊重しながら改善点を提案する
- (3) 改善点の実行に際しカウンセリング的支援を行なう
- (4) 食事療法の有効性を高める為に栄養指導は継続的に行なうほうが望ましいが、強制ではない

初回は、(1) の質問調査のみで時間切れとなるケースが多い。

3 日間の食事記録表 (表 8) を渡し次回の予約をとる。

- ④ 2 回目

- (1) 3 日間の食事記録ができた患者にはその評価をする
- (2) 前回に把握した食生活状況を基に作成した食品構成表(図 9)を説明する
- (3) 実際の食事量と目安量を照らし合わせ、具体的な改善方法を提案する

(図 10)

- (4) 次回の予約をする

- ⑤ 3 回目 (初回目から 1~2 ヶ月後)

- (1) 身体計測値や臨床検査データを記入しグラフ化する。(図 11)
- (2) 提案に対して実行できたことや出来なかったこと、又その理由や気持ちなどを聴く
- (3) 患者の気づきを尊重しながら、さらに問題点を明確にし改善方法などを提案する
- (4) 次回の予約をする

以降、上記を繰り返すが、統合失調症の患者とそうでない患者も基本的には同様に行なっている。

表7 栄養指導記録表および質問表

初回指導日		日付		指導記録		備考	
氏名		住所					
生年月日	才	病名			服薬名		
職業		既往症					
家族構成		検査データ	／／／／				
身長		BP			FPG		
(日付)	／／／／	RBC			HbA _{1c}		
体重		Hb			GOT		
体脂肪率		Ht			GPT		
標準体重		TP			γ-GTP		
BUN		Alb			Cr		
総蛋白		TG			BUN		
血糖測定値		TG			UA		
栄養所要量		HDL-c					
指示事項		LDL-c					
		AI					
食意	良好・普通・不良	歯の状態	良い・悪い(虫歯・入歯)	咽嚥	よく噛んでゆっくり食べる		
便秘	する(頻)・しない	下痢	する・しない	普通・早食い			
身体活動	よく動く・普通・動かない	運動	しない・する()	膝下障害	あり・なし		
調理担当者	本人・配偶者・()	食事時間	朝食() 昼食()		夕食()		
朝食	食べない		規則正しい・不規則				
	食べる	ご飯() 杯	味噌汁	その他()			
		パン()	(ジャム・バター・マーガリン)	牛乳	コーヒ-		
昼食	自宅()	外食(給食・市販弁当・)	手弁当				
夕食	食() 副食(肉中心・魚中心・ほぼ半々)	卵	大豆・大豆製品				
及び1日	1回に炊く米の量()	野菜(たくさん食べている・あまり食べていない)	海藻				
果物	よく食べる・時々・あまり食べない	好き嫌い	なし・あり()				
間食	なし・あり(時々・毎日)	種類()	夜食	なし・あり(時々・毎日)	種類()		
外食	なし・あり()	回/日・週/月	種類()				
味付け	控えめ・普通・濃い目	漬物	食べない・食べる(時々・毎回)				
飲みこい程度	たくさん食べる・普通・あまり食べない						
アルコール	飲まない・飲む()	()	毎/日・時々				
タバコ	吸わない・吸う()	本数/毎日					
コーヒー・紅茶	飲まない・飲む	砂糖()	ミルク()				
その他							
評価							

表 8 食事記録表

[illegible]

図 9 指導に使用している食品構成表

Kcal		
☆一日にどれくらい食べれば良いでしょう		
主食 (米・小麦など)	芋類	果物
魚 肉	卵	大豆製品
牛乳・乳製品	野菜・海藻	油脂
砂糖	味噌	嗜好品

図 10 食事の評価および改善方法の提案

食生活アドバイス				
様				
1 日平均摂取量	エネルギー	1900 初加リー	↑	(1700)
	たんぱく質	80 g	↑	(70)
	脂質	67 g	↑	(45)
	糖質	240 g	○	(250)

*数値は概算ですので多少の誤差があります

◎さまざまな食品が食べられていて良いですが、

体重を低下させるためには食べ過ぎです

◎エネルギーバランスは、脂肪の割合が 30%を超えており良くありません

・卵は 1 日に 1 個を目安にする (目玉焼き 2 個→1 個)

・脂肪の少ない食品を選ぶ (鶏もも肉→胸肉、ささみ)

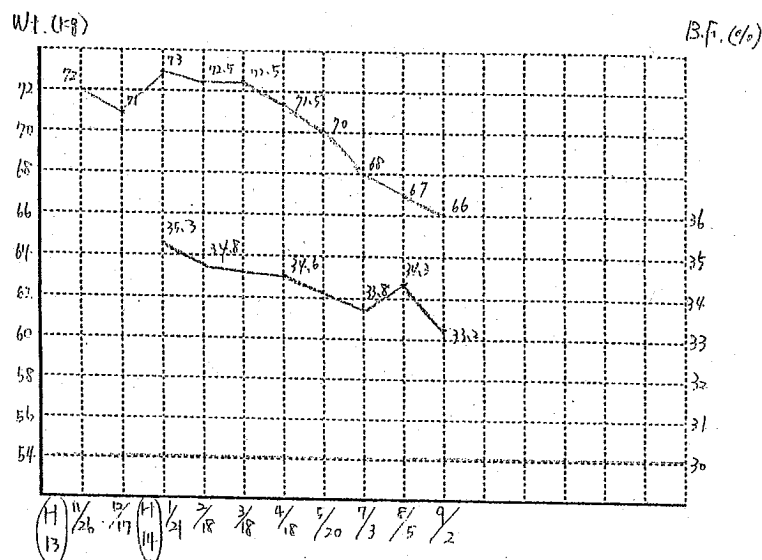
・脂肪の多い食品は油を使った料理にしない

(鶏もも肉の唐揚げ→煮物、焼き物、蒸し物)

・間食はスナック菓子ばかりにならないようにする

果物も食べてみる

・野菜や海藻は倍量をめざしてもっと食べる (特に昼食時)



IV - 2) 対象者および方法について

1995～2002年の8年間に、栄養指導の依頼があった統合失調症の外来患者 39 名（男性 16、女性 23）を対象とし、次のようにグループ分けをした。

①BMI \geq 25 の患者 25 名（男性 10、女性 15）

②BMI<25 の患者 4 名（男性 1、女性 3）

③体重変化の記録が不可能だった 10 名（男性 5、女性 5）（・栄養指導中断（7 名）・他院へ入院（2 名）・本人が来院しない為その母親への指導（1 名））

これらの患者の栄養指導記録およびカルテに記載されたデータをまとめ、統計的な分析を行なった。

IV - 3) 結果・考察

栄養指導開始時における統合失調症患者 39 名の平均年齢および体格を（表 9）に示す。体重は着衣のまま体重計で測定し、冬は約 1 kg、夏は約 0.5 kg を着衣の重量として差し引いて記録した。体脂肪はオムロン体脂肪計（HBF-300）を使用した。

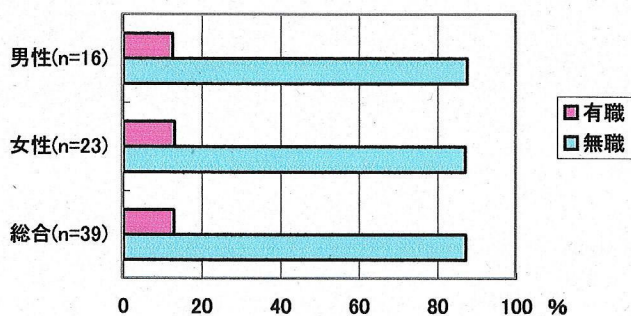
（表 9） 平均年齢および体格

	男性（n=16）	女性（n=23）
平均年齢	44.7 \pm 13.8	45.9 \pm 13.8
平均 BMI	28.9 \pm 5.7	26.7 \pm 3.3
高度肥満者（BMI \geq 30） の割合（%）	31.3	21.7
平均体脂肪率（%）	29.4 \pm 5.9	34.8 \pm 3.7

対象者の年齢は 20 歳から 67 歳までと幅広かった。統合失調症の患者においては女性の方に高度肥満者が多いという実態^{3,4,5,6,7)}があるが、本研究の対象患者においては男性にも高度肥満者が多かった。また、男性の BMI と体脂肪率には相関が認められ($r=0.80$)、女性では認められなかった($r=0.22$)。この結果は本論文の総説 II - 3 に記載した結果と一致し、本研究対象の男性患者は皮下脂肪型ではなく内蔵脂肪型肥満が多いことが推測された。ちなみに、2000 年日本国民栄養調査³²⁾による 40～49 歳*の平均 BMI は男性 23.5 \pm 3.3、女性 22.7 \pm 3.5 であった。また、男性はいずれの年代でも肥満者の割合が増加しており、BMI \geq 30 の高度肥満者の割合は男性 2.3%、女性 3.4%と報告されている。

（*対照に用いた年齢区分は便宜上、本研究の対象者の平均年齢に該当する 40～49 歳を選んだ）

次に、生活活動強度を想定する為に就労および運動について調査したところ、無職が多く、有職者でもパートやアルバイトが多かった（図 12）。男性は、作業所や趣味の教室に通う者もいたが約半数は自宅で過ごすことが多かった。一方、女性は約半数が既婚者で主婦業をし、独身者でも作業所、運動や趣味の教室に通う者がほとんどであった。



（図 12） 栄養指導開始時の就労状況（n = 39）

運動の必要性を感じている患者は少なからずいたが、実際に散歩、水泳、体操、エアロビクスなどを実行していた人は男性 18.8%、女性 21.7%だった。男女共に、運動の有無と BMI には関連が見られなかった。ちなみに、2000 年国民栄養調査における、40～49 歳の運動習慣^{注 8)}がある人の割合は男女共に 22.6%であった。国民全体において運動不足が懸念されており、「健康日本 21」ではこの割合を 35～39%とする数値目標を掲げている。このデータと比較すると本研究の男性患者において運動習慣がある人の割合はさらに少なかった。以上のことから、男性に比べ女性の方がやや活動的であったが、全般的には生活活動強度はⅠ（低い）～Ⅱ（やや低い）が、稀にⅢ（中等度）が想定された。栄養指導の経過中に、運動の少ない患者には何らかの運動をすることを提案したが、そのうち 3～4 割の患者が実行を試み、セルフモニタリングが実行できたケースもあった（表 10）。

注 8) 運動習慣：週 2 回以上かつ 1 回 30 分以上の実施で、1 年以上継続した者（国民栄養調査³²⁾による）

(表 10) 患者が運動増加のために行なったセルフモニタリングの例

(例 1)

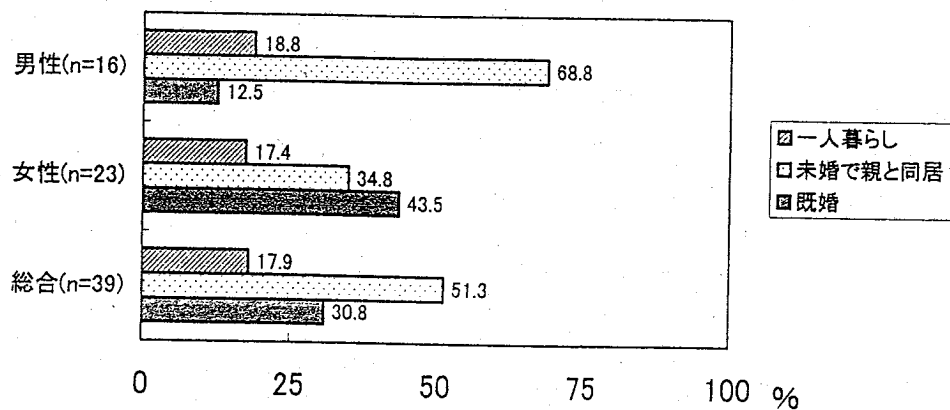
11/15	11/16	11/17	11/18	11/19	11/20	11/21
5分	30分	30分	25分	30分	10分	30分
通院日でした	いさか疲れた	卒を始めて、寒い	いい天気です	買い物です	本屋に行った	今日は寒い日です
11/22	11/23	11/24	11/25	11/26	11/27	11/28
25分	30分	5分	10分	30分	30分	30分
足がすくしい	買い物です	病院が混んでいました	耳鼻科に行きました	買い物です	通院と郵便局通いに	買い物です

(例 2)

努力目標	月日	5/10	11	12	13	14	15	16
歩数記録		1,737	3,159	2,255	3,285	2,253	3,094	4,020
「万歩計は、歩数記録」	5/17	18	19	20	21	22	23	
「歩数記録」	307	2,605	710	561	4,126	2,647	3,104	
	5/24	25	26	27	28	29	30	
	15/22	2,343	2,223	3,007	12,144	3,241	3,240	
	5/31	6/1	2	3	4	5	6	
	2716	724	522	1,742	562	2,903	2,820	

次に、家族状況や食事の形態が肥満や健康状態に影響があるかどうか、また、問題解決に対してその影響があるかどうかを検討した。

まず、男性の家族状況は未婚で親と同居している患者が圧倒的に多かった。一方、女性は既婚で夫やその親と同居している患者が半数近くを占めた。(図 13)



(図 13) 家族状況 (n=39)

未婚で親と同居している男性の BMI は、そうでない患者に比べ高い傾向が見られたが有意差は認められなかった。(表 11)。

(表 11) 家族状況と平均 BMI

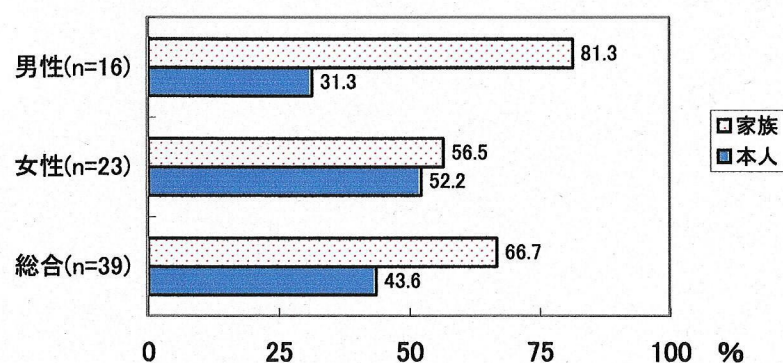
家族状況	男性 (n=16)	女性 (n=23)
既婚	27.3±2.5 (n=2)	27.3±3.0 (n=11)
未婚で親と同居	30.1±6.5 (n=11)	26.2±3.7 (n=9)
一人暮らし	25.7±1.6 (n=3)	26.9±4.2 (n=3)

また、栄養指導によって変化した BMI と家族状況にも関連はなかった。(表 12)。

(表 12) 栄養指導終了時における平均 BMI 変化

家族状況	男性 (n=10)	女性 (n=15)
既婚	-3.1 (n=2)	-1.8 (n=7)
未婚で親と同居	-1.8 (n=7)	-2.6 (n=6)
一人暮らし	-2.9 (n=1)	-1.1 (n=2)

次に、患者の食事を準備する人は、家族と同居している患者の場合は家族が多く、特に男性は家族への依存度が高かった(図 14)。しかし、そのことと BMI は関連がなく(表 13)、BMI の変化とも関連がなかった(表 14)。なお、食事の準備には、食材を購入して調理するばかりでなく、自分で選択して調理済みの食品を買うこと(中食)や、外食することも含めた。



(図 14) 食事の準備をする人 (重複あり) (n=39)

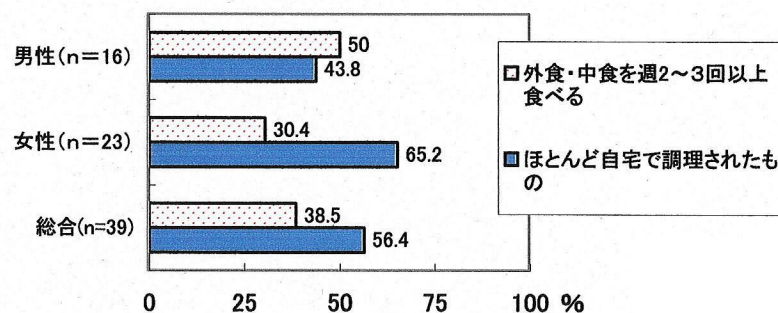
(表 13) 食事の準備をする人別の平均 BMI (重複有り)

食事準備をする人	男性 (n=16)	女性 (n=23)
家族	29.6±6.0 (n=13)	27.5±3.1 (n=13)
患者本人	28.7±4.1 (n=5)	26.9±3.9 (n=12)

(表 14) 栄養指導終了時の平均 BMI の変化

食事準備をする人	男性(n=10)	女性(n=15)
家族	-2.1 (n=9)	-2.1 (n=9)
患者本人	-1.7 (n=1)	-2.0 (n=6)

日本における食事の形態は、急速に外部化が進んでいる。すなわち、外食に加え、調理済の食品を買って食べる、いわゆる中食という形態も増えている。本研究における女性は自宅調理の食事が多いが、男性は外食や中食も多かった(図 15)。これは 2000 年国民栄養調査³²⁾の【外食、中食の頻度が高い人の割合は 40～49 歳の男性で約 56%、女性で約 27%】に近い結果であった。男女共に外食や中食の頻度が高い患者の BMI は自宅調理の食事が多い患者に比べ高い傾向がみられた(表 15)。また、自宅調理の食事が多い患者は外食が多い患者に比べ BMI の低下率が高い傾向がみられた(表 16)。しかし、いずれも有意な差はなかった。



(図 15) 食事の形態

(表 15) 食事形態別の BMI

食事形態	男性 (n=16)	女性 (n=23)
外食・中食が週 2～3 回以上	29.8±6.46 (n=10)	27.3±2.42 (n=8)
ほとんど自宅で調理されたもの	27.4±4.12 (n=6)	26.5±2.88 (n=15)

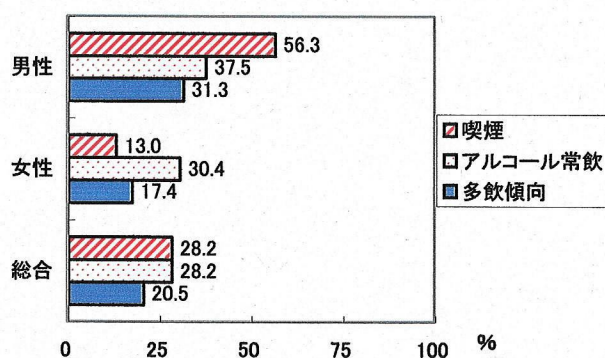
(表 16) 食事形態別のBMI

	男性 (n=10)	女性(n=15)
外食・中食が週 2～3 回以上	-1.94 ± 1.14 (n=5)	-1.86 ± 1.29 (n=3)
ほとんど自宅で調理されたもの	-2.62 ± 1.27 (n=5)	-2.13 ± 2.66 (n=12)

次に、体格や健康に影響をおよぼすと考えられる嗜好品の摂取状況を調査した(図 16)。喫煙率は男性 56.3%、女性 13.0%であり、2000 年国民栄養調査における 40～49 歳の喫煙習慣者の割合^{注 9)} 男性 55.1%、女性 13.6%とほぼ一致した。ただし、「吸いすぎに気をつけている」とか、「できればやめたい」と話す患者もいて、喫煙の悪影響に対する認識は広まっていることが感じられた。

アルコールの摂取は医師から禁止される場合がある為か、多量の飲酒者はほとんどいなかった。飲酒習慣がある患者の割合は男性 37.5%、女性 30.4%であった。2000 年国民栄養調査における 40～49 歳の飲酒習慣者の割合^{注 10)} は、男性 55.8%、女性 11.5%であり、それに比べると女性患者の飲酒者の割合が高いが、本研究において飲酒習慣があると認める基準量が国民栄養調査に比べ低い(ビールの場合、200cc 以上)ことも原因と思われる。

多飲行動は(表 17)の⑤⑥⑫に当てはまり、食事時以外に 1 リットル/日以上のコーヒーや清涼飲料水などを常飲している患者を多飲傾向ありとした。中には口渴感を訴える患者もいたが、医師から水分摂取コントロールの指示が出るほど重症の患者はいなかった。多飲傾向は男性患者の 31.3%に認められた。



(図 16) 嗜好品の摂取状況

注 9) 喫煙習慣者：現在、継続的に（毎日、または時々）吸っている者

注 10) 飲酒習慣者：週 3 日以上かつ 1 回に飲む量が酒で 1 合（ビール大 1 本、ウィスキーでダブル 1 杯）以上

(表 17) 診断基準 (小山田、上田¹⁵⁾による)

多飲行動評価	下記の①～⑩のうち1つでも認められた場合を多飲と定義する。 ■最近6ヵ月間で2日以上続けて下記の行動がみられたことがありますか? 該当する項目にチェックして下さい。 ①いつもコップを持っている。 <input type="checkbox"/> (1) 有り <input type="checkbox"/> (2) なし ②コップを持って水道あるいはやかんなどの前に立ち止まり飲水を続ける。 <input type="checkbox"/> (1) 有り <input type="checkbox"/> (2) なし ③ボトルあるいは複数のコップを用意して飲水を続ける。 <input type="checkbox"/> (1) 有り <input type="checkbox"/> (2) なし ④水道の蛇口に口を付けて飲水する。 <input type="checkbox"/> (1) 有り <input type="checkbox"/> (2) なし ⑤コーヒーや清涼飲料水などを飲む回数、摂取量が多い。 <input type="checkbox"/> (1) 有り <input type="checkbox"/> (2) なし ⑥1日に頻回に飲水している。 <input type="checkbox"/> (1) 有り <input type="checkbox"/> (2) なし ⑦多飲を制止しても無視して飲み続ける。 <input type="checkbox"/> (1) 有り <input type="checkbox"/> (2) なし ⑧多飲を制止された時、怒って反抗する。 <input type="checkbox"/> (1) 有り <input type="checkbox"/> (2) なし ⑨トイレや洗濯場などの通常の飲水場ではないところで隠れて飲水する。 <input type="checkbox"/> (1) 有り <input type="checkbox"/> (2) なし ⑩一気に大量の飲水を行う。 <input type="checkbox"/> (1) 有り <input type="checkbox"/> (2) なし ⑪トイレの水、尿、水たまりの水などの汚水を飲む。 <input type="checkbox"/> (1) 有り <input type="checkbox"/> (2) なし ⑫自ら多飲していると訴える。ただし飲水に関してはジュース類も含める。 <input type="checkbox"/> (1) 有り <input type="checkbox"/> (2) なし
	多飲患者の中で、下記の①②③④のうち1つでも認められた場合を病的多飲とする。 ■最近6ヵ月間で下記の症状がある場合は○を付けて下さい。 () ①日内3kg以上の体重増加 () ②多尿 [*] あるいは尿失禁 () ③低比重尿(1.010以下) () ④低ナトリウム血症(130mEq/L以下) ※多尿とは行動観察(トイレにしばしば通う、夜尿があるなど)または1日尿量が2L以上のものとする。
水中の意識	病的多飲患者の中で、下記の⑤⑥⑦のうち1つでも認められた場合を水中で溺れる。 ■病的多飲を認めた患者の中で、最近6ヵ月間で下記の症状がある場合は○を付けて下さい。() ⑤意識障害 () ⑥けいれん () ⑦嘔吐

嗜好品の摂取と BMI との関連は、喫煙および飲酒では認められなかったが、多飲傾向がある男性患者の BMI は 34.1 ± 7.1 であり、非多飲男性患者の 26.5 ± 2.9 に比べ有意に高かった ($p < 0.05$) (表 18)。様々な清涼飲料水や栄養ドリンクが氾濫している現況では、選択に必要な情報を提供し、飲料水の量ばかりでなく質的な面からの指導を行なう必要があった。

(表 18) 嗜好品摂取と BMI ($n = 39$)

平均 BMI	男性	女性
喫煙	28.6 ± 3.8 ($n=9$)	32.2 ± 0.1 ($n=2$)
非喫煙	29.2 ± 7.8 ($n=7$)	26.2 ± 3.0 ($n=21$)
飲酒	30.7 ± 7.0 ($n=6$)	25.1 ± 2.1 ($n=7$)
非飲酒	27.8 ± 4.7 ($n=10$)	27.1 ± 2.9 ($n=16$)
多飲傾向	$34.1 \pm 7.1^*$ ($n=5$)	27.1 ± 2.0 ($n=4$)
非多飲傾向	26.5 ± 2.8 ($n=11$)	26.6 ± 3.5 ($n=19$)

* $P < 0.05$ t 検定

次に、栄養指導開始時に患者によって記録された食事記録表を基に栄養評価を行なった。食事記録は通常、連続 3 日間であるが、患者によっては不連続であったり、1～2 日間の記録もあった。食事記録による食事評価法は長所もあるが、男性や回答者が肥満者である場合、過小報告になりやすい欠点があると言われている³³⁾。しかし、評価をすることだけが目的ではなく、記録された食事内容の良い点や、改善した方がよい点などを具体的に提示できるので患者にとっても便利である為、使用した。計算方法は、通常は糖尿病の食品交換表(第5版)³⁴⁾を用い、必要に応じて栄養計算ソフトを使用しパソコンで処理した。経験的に、食品交換表を用いた方が低目の値になるが、パソコンによる値との誤差は多くても 10%程度である。このようにして算出したエネルギー摂取量は、エネルギー所要量^{注 11)}に対し過剰なケースは少なかった。また、P.F.C.比^{注 12)}を算出すると、男性患者は 14.3 : 19.2 : 66.5 で糖質エネルギー比が高めであった。主食や間食の量が多いこと、副菜が少ないことが原因であった。一方、女性の P.F.C.比は 14.7 : 21.8 : 63.5 で、理想に近かった(表 19)。ちなみに、生活習慣病を予防する為の栄養指針として、成人の糖質エネルギー比は 60～65%が望ましいとされているが、糖尿病や高 TG 血症では 50～60%が食事療法指針である。従って、糖質エネルギー比の高い糖尿病や高 TG 血症の患者に対しては、糖質の適量摂取について指導し、P F C バランスの改善を試みた。また、肥満患者の総エネルギー指示量は男女共に所要量より約 200Kcal 低く設定し、適量に近づける方法を指導した。

(表 19) 平均エネルギー摂取量、平均エネルギー所要量、平均 P F C 比 (男性 n = 9、女性 n = 11)

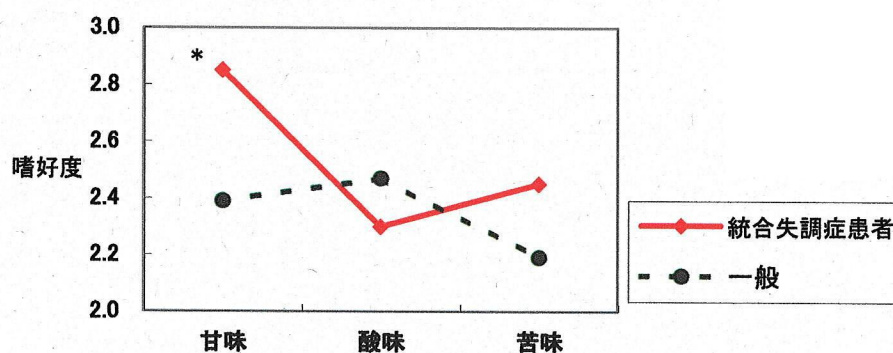
平均年齢	平均 BMI	平均エネルギー摂取量 (kcal)	平均エネルギー所要量 (kcal)	平均 P.F.C.比
男性 40.9±12.1	29.4±5.9	1906±317	1894±642	14.3 : 19.2 : 66.5
女性 44.0±16.2	26.8±2.6	1719±305	1686±145	14.7 : 21.8 : 63.5

注 11) エネルギー所要量：厚生労働省監修の第 5 次および第 6 次改定“日本人の栄養所要量”を基に算出した

注 12) P.F.C.比：P(Protein)、F(Fat)、C(Carbon)の各エネルギー量の全エネルギーに対する比率

一般成人の場合、たんぱく質は 12～15%、脂質は 20～25%、糖質は 60～68%が望ましいとされている。(第 6 次改定日本人の栄養所要量)

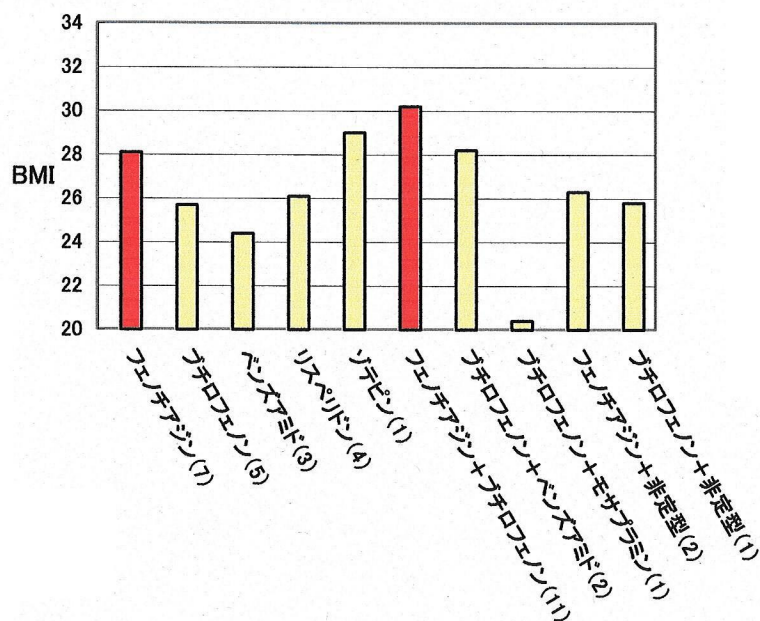
次に、本研究の患者と一般人（男女各 37 名、平均年齢 41.7 歳、平均 BMI 22.81 ± 3.75 ）に対しアンケート調査を行ない、味覚の嗜好性を比較検討した。本研究の患者の甘味に対する嗜好度は一般人に比べ有意に高かった（ $p < 0.05$ ）（図 17）。統合失調症患者において甘味の強い食事や間食が多くなりがちな実態を裏付けている。間食の適切な摂り方や調理方法について指導する必要があった。ちなみに、一般人に対する嗜好調査において、BMI が高い者は酸味嗜好度が低い傾向が見られた（ $r = -0.42$ ）。本研究においても BMI が高い患者の酸味嗜好度は甘味嗜好度比べると低かった。味刺激は味蕾内の味細胞膜から神経伝達物質を放出させ味覚中枢へ伝えることが明らかになっており、神経ペプチドも味の受容に関与していることが示唆されている³⁸⁾。また、視床下部性肥満ラットや遺伝性の糖尿病マウス(db/db)では、鼓索神経の甘味応答が亢進している³⁹⁾という報告がみられるなど、味覚が摂食行動を左右する要因の一つとして考えられている。しかし、味細胞から神経への情報伝達を担う化学物質について確実に同定されたものはなく、食行動と味覚の関連についても明らかになっていない。今後の研究が待たれる。



(図17)味覚嗜好度の比較(* $p < 0.05$ t検定)

さらに、ビタミン、ミネラル、食物繊維を多く含む野菜や海藻の十分な摂取を勧めることは言うまでもないが、統合失調症患者では高脂血症が多く、さらには、浜崎³⁷⁾が統合失調症患者の血中の必須脂肪酸が少ないことや、n3系脂肪酸の投与で陽性症状が25%改善したという報告を紹介していたこともあり、積極的に魚類を摂取することを勧めた。

次に、対象患者が服用している抗精神病薬の種類とBMIを検討した。定型抗精神病薬において、単剤形ではフェノチアジン系が 28.1 ± 4.7 で最も高く、多剤形でもフェノチアジン系との組み合わせが 30.2 ± 5.5 で最も高かった。これは、本論文総説Ⅱ－3に記載した秀野ら³⁾の結果と一致した。また、リスペリドンは非定型抗精神病薬の中では体重増加が少ないとされており、本研究でも症例は少なかったが、その傾向が見られた(図18)。ゾテピンは定型抗精神病薬とされていたが、最近クロザピン類似物質として非定型の仲間になりBMIはかなり高かったが、1例しかなく評価は困難である。また、今回はオランザピンの例は1例もなく残念であった。



(図18) 栄養指導開始時における薬剤の種類別平均BMI (n=37)

次に、対象者の主な有症率を（表 20）に示す。栄養指導対象患者であるため、有症率が高いのは当然であるが、なかでも高脂血症が全体で 74%と高率であった。男性の場合は、高脂血症患者の 79%が高TG血症であった。当然 HDL-C も低値を示した患者が多く、これまでの研究報告と一致した。一方、女性の高TG血症は20%に過ぎず、その他はLDL-C が共に、あるいは単独の高 LDL-C 血症だった。血清脂質の異常は男女間に違いを認めた。その他には、便秘症・糖尿病・脂肪肝、慢性肝炎などの肝障害の順に多かった。そして、便秘症を除いた全ての疾患において、女性より男性の有症率が高かった。

（表 20） 栄養指導対象者の有症率（重複あり）

疾患名	男性(n=16)	女性(n=23)	総合(n=39)
高脂血症	14 名(88%)	15 名(65%)	29 名(74%)
糖尿病(境界型含む)	6 名(38%)	5 名(22%)	11 名(28%)
糖尿病性腎症	1 名 (6%)	0名(0%)	1 名 (3%)
高血圧症	6 名(38%)	3 名(13%)	9 名(23%)
高尿酸血症	4 名(25%)	1 名 (4%)	5 名 (13%)
肝障害(脂肪肝を含む)	6 名(38%)	5 名(22%)	11 名(28%)
便秘症	5名(21%)	8名(35%)	13 名(33%)

本研究の患者においては、2型糖尿病（境界型を含む）患者と非糖尿病患者のBMIを比較すると差が認められなかった(表 21)。この結果は、統合失調症患者の糖尿病の発症は体重増加と無関係と考える方が良い²⁴⁾という説に一致した。なお、年齢や薬物の種類との関連性も認められなかった。

表 21 糖尿病および非糖尿病患者の平均 BMI

	糖尿病患者の平均BMI	非糖尿病患者の平均BMI
男性	27.5±2.6 (n=6)	29.7±6.9 (n=10)
女性	26.7±3.6 (n=5)	26.7±3.4 (n=18)

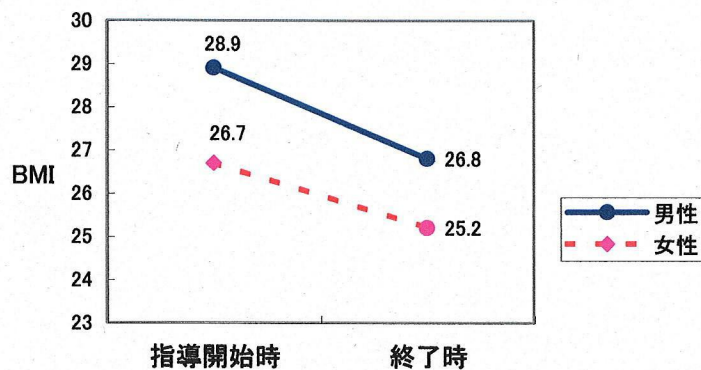
次に、栄養指導開始から終了時（継続中の患者は最終測定時）までの、指導回数および体格（体重、体脂肪）の変化を示す（表 22）。

（表 22） 指導回数と体格の変化（BMI ≥ 25 、n = 25）

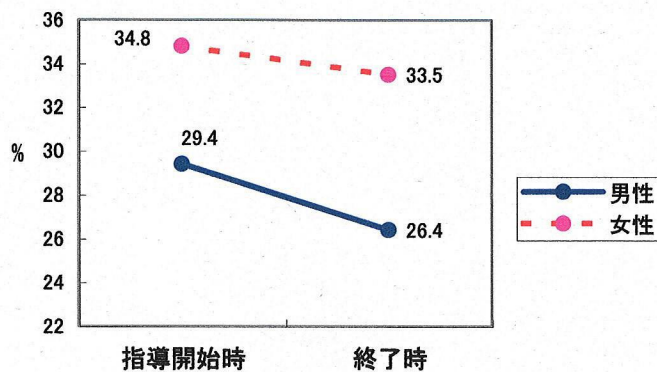
男性 No.	指導回数	体重の変化(kg)	変化率(%)	BMIの変化	BFの変化(%)
1	47	-7.0	-10.9	-2.8	-
2	4	-6.5	-8.4	-2.5	-1.6
3	13	-1.5	-1.2	-0.5	-
4	6	-1.0	-1.3	-0.3	-
5	19	-8.5	-11.0	-3.4	-3.0
6	15	-8.0	-10.7	-2.9	-8.8
7	7	-8.0	-10.4	-3.0	+1.0
8	5	-7.0	-8.0	-2.5	-
9	6	-10.5	-14.2	-3.7	-7.0
10	6	-3.5	-4.7	-1.2	-3.1
平均	12.8 \pm 13.0	-6.2 \pm 3.1	-8.1 \pm 4.4	-2.3 \pm 1.2	-3.8 \pm 3.6

女性No.	指導回数	体重の変化(K)	変化率(%)	BMI の変化	BFの変化(%)
11	9	-6.5	-10.2	-2.6	-2.1
12	13	-10.0	-11.1	-3.6	+3.2
13	22	-6.0	-10.0	-2.8	-
14	21	-3.5	-6.4	-1.7	-2.4
15	10	-3.0	-4.8	-1.2	+2.7
16	41	-23.0	-30.7	-9.8	-2.7
17	9	-4.5	-7.8	-2.0	-1.0
18	11	-5.0	-6.8	-2.4	-2.8
19	7	0.0	0.0	0.0	+0.3
20	6	-3.5	-6.7	-1.8	-1.3
21	4	-1.5	-2.2	-0.6	-
22	5	-5.0	-7.6	-2.0	-
23	7	-1.0	-1.7	-0.4	-
24	5	-1.5	-2.5	-0.7	-
25	6	1.0	0.1	0.4	0.0
平均	11.7 \pm 9.7	-4.9 \pm 5.7	-7.2 \pm 7.4	-2.1 \pm 2.4	-1.5 \pm 1.1

平均 12 回（約 1 年）の栄養指導で患者の 92%（25 名中 23 名）が体重減少を来し、1 名が変化せず 1 名は微増した。変化した体重は、男性 $-6.2 \pm 3.1\text{kg}$ 、女性 $-4.9 \pm 5.7\text{kg}$ で、元の体重に対する変化率は男性 $-8.1 \pm 4.4\%$ 、女性 $-7.2 \pm 7.4\%$ であった。体脂肪率の変化は男性 $-3.8 \pm 3.6\%$ 、女性 $-1.5 \pm 1.1\%$ で、体重変化に比して女性の体脂肪率の変化は小さかった。指導終了時における BMI は男性 26.8 ± 6.3 、女性 25.2 ± 1.5 、体脂肪率は男性 $26.4 \pm 2.8\%$ 、女性 $33.2 \pm 4.1\%$ となった(図 19、図 20)。指導回数と体重変化率の相関は、男性では明確ではなかったが、女性では認められ ($r = -0.84$)、継続的な栄養指導が有効であった。



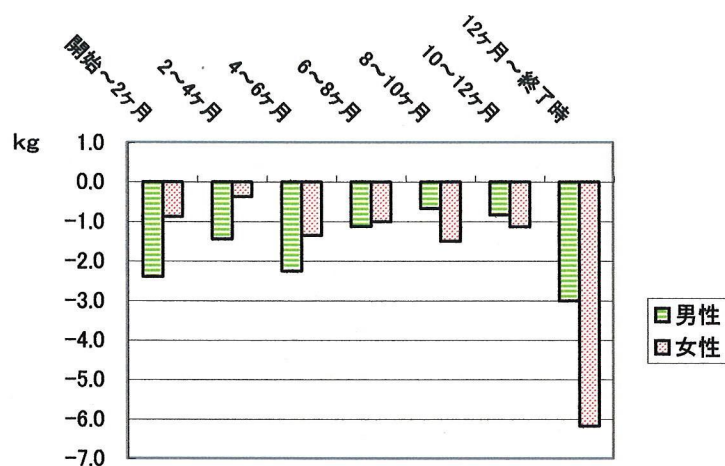
(図18) BMIの変化



(図20) 体脂肪率の変化

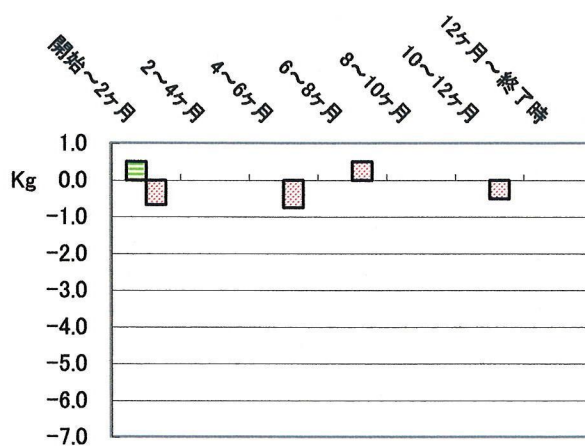
次に、栄養指導日毎に測定し記録している体重や体脂肪量を 1 ヶ月おきに抽出して簡素化し、さらに前回との体重差を算出して変化の度合いを示した (図 21)。

BMI ≥ 25 の肥満患者において、男性は栄養指導開始直後から体重が減少し、6ヶ月を過ぎる頃からそのペースが落ちた。女性は始めのうちはゆっくりと体重が減少し、次第にペースが上がった。金野⁴⁾は、抗精神病薬の副作用による体重増加には性差があると述べているが、体重減少の様子にも性差があるように思われた。しかし、本研究ではその原因を明らかにすることはできなかった。また、体重変化の過程では、一時的に体重減少が滞ったりリバウンドする時期（いわゆる抵抗期）が見られ、この時期をうまく通過する為には栄養指導を継続的に行なうことが必要と考えられた。



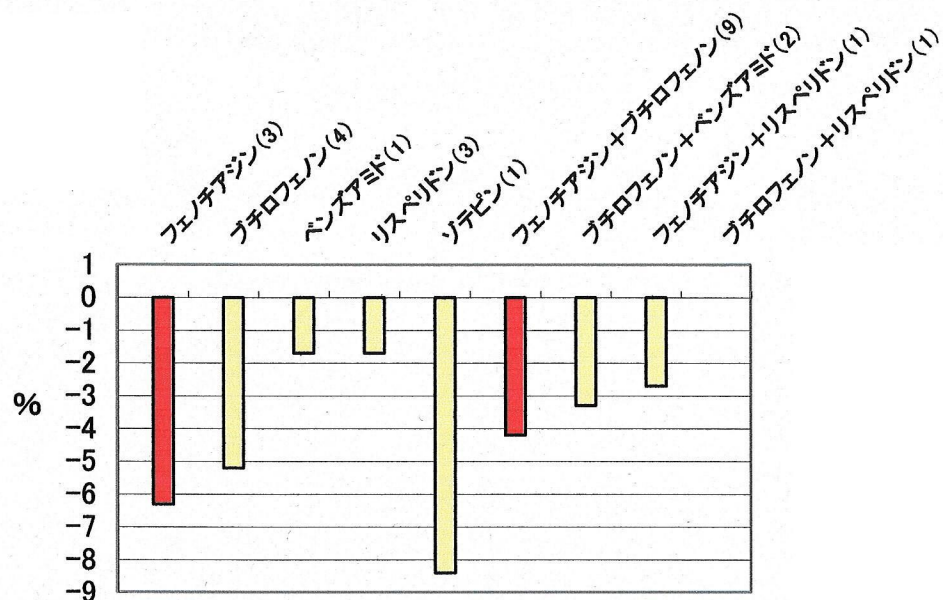
(図 21) 2ヶ月毎の平均変化体重 (BMI ≥ 25 , n = 25)

一方、BMI < 25 の患者は、体重の変化がほとんど見られなかった(図 22)。



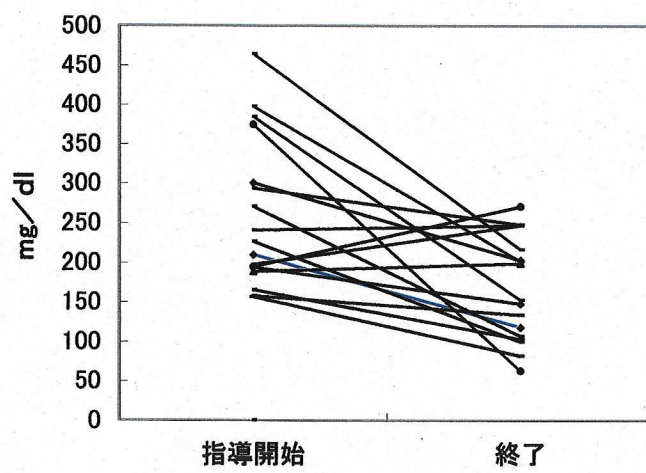
(図 22) 2ヶ月毎の平均変化体重 (BMI < 25 , n = 4)

次に、栄養指導開始から6ヶ月までの体重変化率を投与薬剤の種類別に表した(図23)。なお、薬剤は栄養指導開始時に用いていた薬剤で、原則的に薬剤の種類に変化はなかった。元の体重に対する減少率は、BMIが高い傾向がみられたフェノチアジン系薬剤服用患者において最も大きく、-6.3%であった。元のBMIと体重減少率には相関が認められ($r = -0.7$)、換言すれば体重増加し易い薬剤ほど体重減少率も大きいことを示唆している。

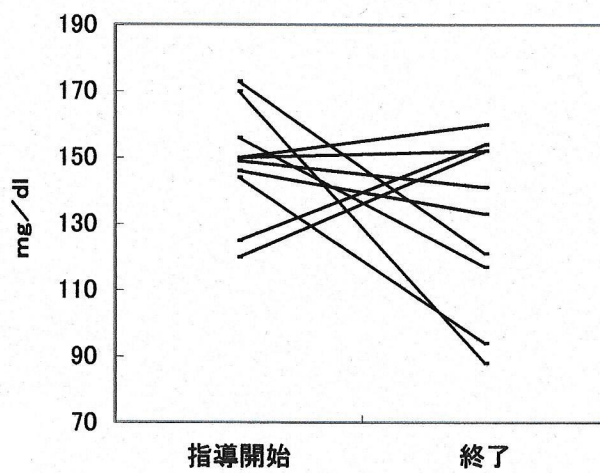


(図23) 栄養指導開始から6ヶ月までの薬剤の種類別体重減少率 (BMI ≥ 25、n = 25)

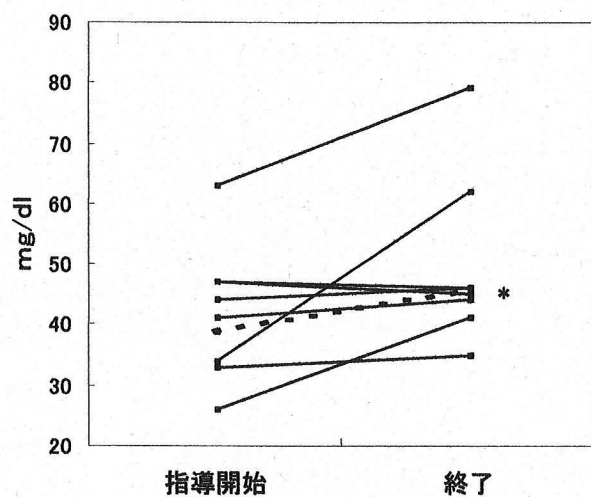
最後に、様々な疾病に対する栄養指導の結果について、高脂血症と糖尿病を中心に検討を行なった。高脂血症の対策の一つとして、ほとんどの患者が高脂血症改善薬を服用していた。栄養指導を同時に行なうことによって、男性の高TG患者の70%に改善傾向が認められた(図24-1)が、完全に基準値内に低下した患者は30%にとどまった。一方、女性の場合は、TGとLDL-Cがシーソーゲームを演じているようで評価が難しい(図24-2)。総じて、統合失調症患者の高脂血症は一般の高脂血症に比べ改善しにくいように思われた。ちなみに、外来患者の採血は、食事の影響を排除した空腹時で行なわれたとは限らない。運動とHDL-Cの関連をみると、運動量が少しでも増加した人はHDL-Cが有意に増加し($P < 0.05$)、統合失調症患者の高脂血症においても運動療法は有効であった(図24-3)。



(図 24-1) TG の変化

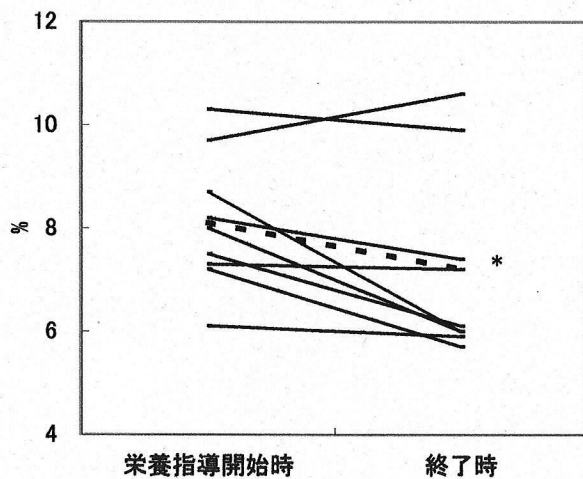


(図 24-2) LDL-C の変化



(図 24-3) 運動増加者における HDL の変化 (* $p < 0.05$ t 検定)

糖尿病の薬（スルフォニル尿素剤）を服用していた患者は 2 名で、その他は食事療法と運動療法のみで、 $\text{HbA}_{1\text{C}}$ ^{注 13)} が有意に低下した ($p < 0.05$) (図 24-4)。



(図 24-4) $\text{HbA}_{1\text{C}}$ の変化 (* $p < 0.05$ t 検定)

注 13) $\text{HbA}_{1\text{C}}$ の基準値：4～6%（測定法により違いがある）

IV-5) 結論

今までの統合失調症患者の実態調査では、男性より女性の方に肥満者が多く、男性においては BMI と内臓脂肪に有意な関連がある ($p < 0.01$) が明らかになっている。本研究では男性患者においても高度肥満者 ($BMI \geq 30$) の割合が 33.1%と多かった。また、男性患者において、BMI と体脂肪率には相関が認められた ($r = 0.80$)。これらの結果から、本研究の男性は皮下脂肪型肥満ではなく、疾病罹患のリスクが高い内臓脂肪型肥満が多いことが推察され、実際に高脂血症、糖尿病、高血圧などの有症率は女性より男性の方で高かった。

家族、食生活、運動状況については、男性は未婚で家族と共に生活している者が多く、食生活は家族に依存的で、外出や運動をする機会も少ない為、生活活動強度は低かった。一方、女性は約半数が既婚者で主婦業をし、未婚者でも食事の準備に関わったり外出や運動をする機械が男性に比べると多かった。しかし、全体的には男女共に生活活動強度は低く I ~ II であった。その他、喫煙、飲酒、外食や中食の頻度を調べると 2000 年の国民栄養調査の結果と同じ傾向を認めた。また、以上のことから BMI および体重減少率には関連がなかったが、飲料水を多量に飲む男性はそうでない男性に比べ BMI が有意に高かった ($p < 0.05$)。食物摂取については、患者の食事記録を基に栄養評価を行なったところ、摂取エネルギーが所要量を大きく上回る者は多くなかった。しかし、糖質エネルギー比は 60~65%が適正であるが、男性患者では間食や主食の量が多いことや副菜が少ないことから平均 66.5%と高めであった。また、甘味の嗜好性が一般の人に比べると高いことも明らかになり、このことが間食などを過剰摂取する要因の一つと考えられた。

薬剤の種類と BMI の関連については、フェノチアジン系薬剤を服用している患者の BMI が高い傾向を認めた。非定型抗精神病薬のリスペリドンでも体重増加が認められたが、顕著という程ではなかった。以上の事から、薬の副作用と共に飲食物の量や内容が不適切なこと及び運動不足によって肥満が助長されると考えられた。

今回、食事療法によって肥満患者の 92%が体重減少し、元の体重に対する減少率は男性 $-8.1 \pm 4.4\%$ 、女性 $-7.2 \pm 7.4\%$ であった。特に体重増加しやすいフェノチアジン系薬剤を服用している患者において体重減少率は高い傾向が見られた。体重の減少速度は平均 1 ~ 2kg/月とゆるやかであり、また体重減少の停滞期もあるので継続的な栄養指導が必要であった。栄養指導回数と体重減少率は女性患者において相関が認められ ($r = -0.84$)、継続的な栄養指導が有効であると考えられた。

体重減少と共に様々な合併症も改善傾向がみられた。高脂血症は男性では高 TG 症、女性では高 LDL-C 血症が多かったが、薬物治療や食事療法、運動療法によって改善傾向が認められた。食事療法だけではなく同時に運動療法を行なうと、特に HDL-C の増加に有効であった ($P < 0.05$)。糖尿病は、食事療法や運動療法を実施することで HbA1C が有意に低下した ($p < 0.05$)。

以上により、統合失調症患者の肥満および合併症対策として栄養指導が有効である事が明らかになった。

精神科医師に対するアンケート調査

統合失調症（精神分裂病）患者様についての栄養調査

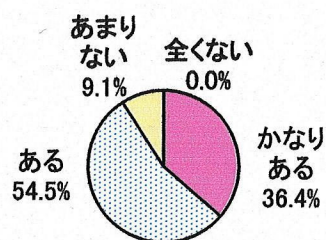
- c. 食事療法は患者にとって難しく、無理である d. 患者が希望しない
e. 管理栄養士がいない f. その他 ()

- ⑩ 今後、統合失調症患者様に対する栄養指導は、どのようにお考えですか？
(必要ない・時に必要である・もっと積極的に行なうべきだ)

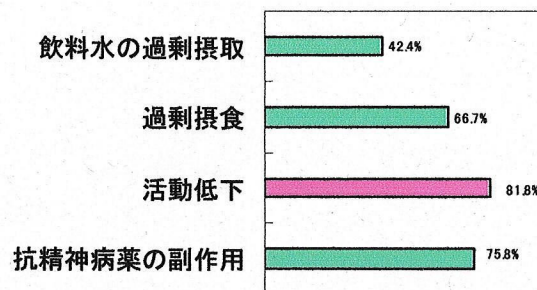
[アンケートの結果・考察]

1) 統合失調症患者の肥満に対する認識について

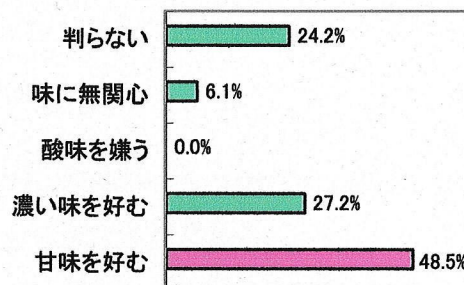
統合失調症患者の肥満に対する関心は、「かなりある」36.4%と「ある」54.5%を合わせると、90.9%が「ある」と回答し、ほとんどの医師が関心を寄せていることが分かった(図25)。肥満の原因としては、活動低下(81.8%)、抗精神病薬の副作用(75.8%)、過剰摂食(66.7%)、飲料水の過剰摂取(42.4%)(複数回答)の順に回答が多く、原因は様々であると考えられていた(図26)。また、患者の嗜好性については、「甘味を好む」48.5%が最も多く、次いで「濃い味を好む」27.2%が多かった(複数回答)(図27)。本研究の患者においても、薬剤の種類によってBMIに違いがあることから薬剤の副作用が考えられ、生活活動強度や運動量が少ないことから活動低下も原因と考えられた。さらに、飲食物の量や内容が適切でない事も原因と考えられた。従って、著者の認識と、精神科医のアンケートによる認識とが、ほぼ一致したと言える。



(図25)体重増加に対する関心



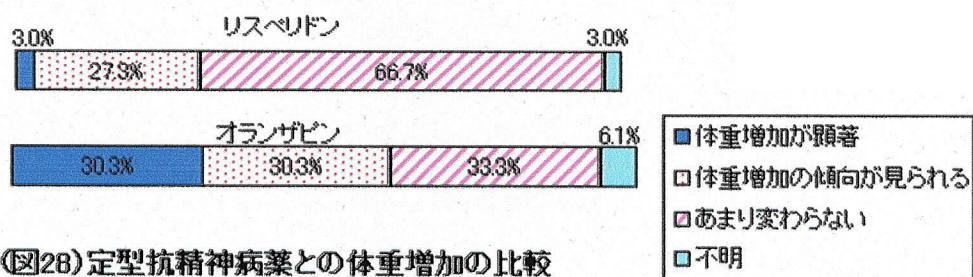
(図26) 体重増加の原因



(図27) 嗜好性について

2) 非定型抗精神病薬の体重増加の程度について

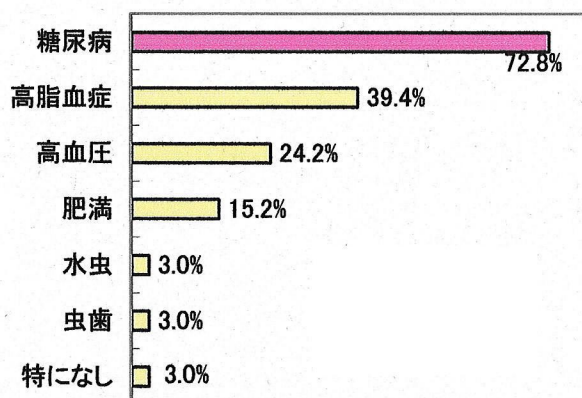
非定型抗精神病薬の体重増加の程度を定型抗精神病薬と比較すると、体重増加が比較的少ないとされるリスペリドンについては「あまり変わらない」が 66.7%で最も多かった。一方、体重増加が顕著とされるオランザピンについては評価が分かれたが、「体重増加が顕著である」30.3%、「体重増加傾向が見られる」30.3%を合わせると 60.6%の医師が、体重増加が顕著な傾向を認めていた(図 28)。これらの結果も本研究およびアメリカや日本における従来の研究結果を裏付けていると言えよう。



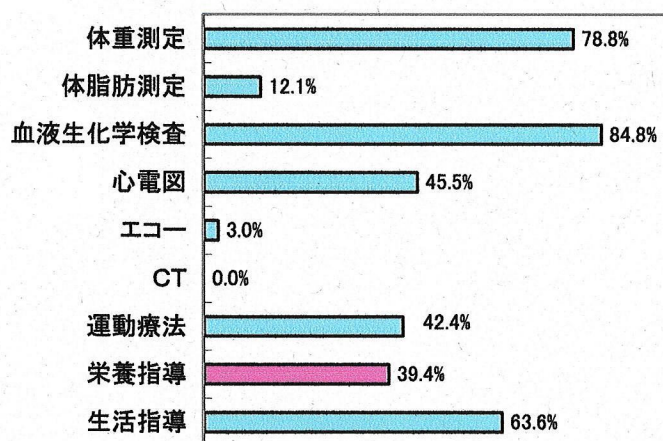
(図28) 定型抗精神病薬との体重増加の比較

3) 併発しやすい疾病について

統合失調症患者が併発しやすい疾病のうち、「糖尿病」を問題視している医師は 72.8% で圧倒的に多かった。次いで、「高脂血症」 39.4%、「高血圧」 24.2%と続いた（複数回答）（図 29）。また、それらの疾病に対する予防や対策では、「血液生化学検査」 84.8%、「体重測定」 78.8%、「生活指導」 63.6%を行なうことが多く、「栄養指導」は 39.4%で多いとは言えなかった（図 30）。これらの疾病は薬剤の副作用でもあり、患者の生活習慣とも関連がある。「健康日本 21」では、一次予防に重点をおいた対策が推進されているが、統合失調症患者にとっても同様であり、栄養指導が有効な対策の一つであることは言うまでもない。



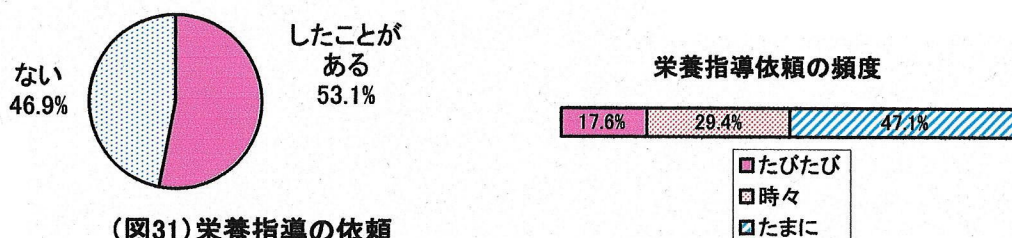
(図29) 併発を問題視している疾病



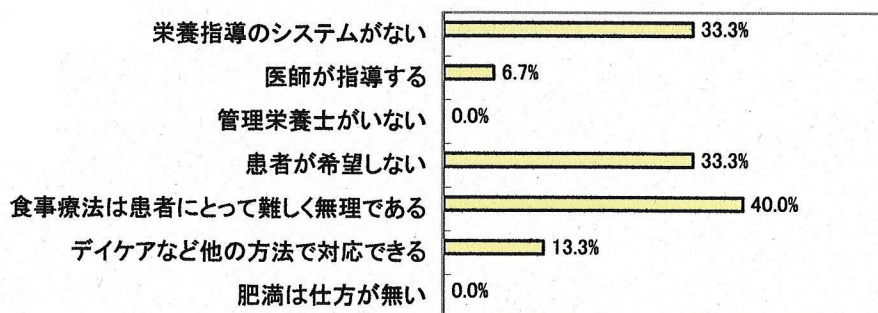
(図30) 疾病予防および対策

4) 栄養指導について

栄養指導を依頼したことがあると回答した医師は 53.1% だったが、その頻度は「たまに」が 47.1% を占め、実際に栄養指導を受けている患者は少ないことが推測された(図 31)。栄養指導を依頼しない理由としては「食事療法は患者にとって難しく無理である」40.0%、「栄養指導を患者が希望しない」33.3%、「栄養指導を依頼するシステムがない」33.3% などが挙げられた(図 32)。本研究において患者の約 20% は栄養指導開始後まもなくキャンセルしたが、一般患者のキャンセル率*(約 20%) と比べ特に高いことはなかった。また、著者の印象としては、体重増加や様々な疾病に対し不安を抱き、食事療法に対する前向きな態度や理解力は一般人と変わらない患者も多く見受けられた。食事療法が無理であると決め込むことは問題である。しかし、患者の意思に反して強制的な治療を行なうと精神症状の悪化を招くこともあると言われている。医師は精神的な評価を十分に行なった上で栄養指導を働きかける必要がある。管理栄養士も継続的な栄養指導ができるように工夫をすることが必要と思われた。このように、医師と管理栄養士の連携が機能する「栄養指導のシステム」は、すなわちチーム医療の一環であり、患者の QOL にとって重要である。もっと充実させることが望まれる。



(図31) 栄養指導の依頼



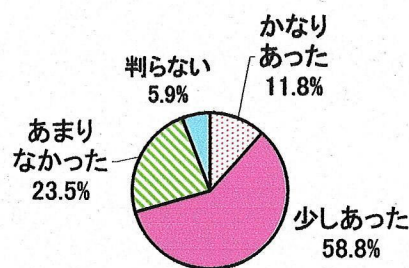
(図32) 栄養指導を依頼しない理由

*キャンセル率は、栄養指導を実施した患者のうち、1～2回で終了した患者の割合を算出した(2002年)。

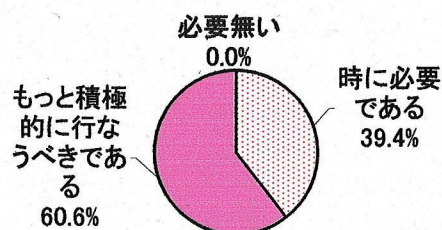
栄養指導を継続できなかった理由のほとんどは、患者が指導予約日に来院しなかった為である。

5) 栄養指導の効果

栄養指導を依頼したことがある医師はその効果を、「かなりあった」11.8%、「少しあった」58.8%と評価し、70.6%が有効性を認めていた(図 33)。今後の栄養指導については、「必要ない」とする医師は 1 人もなく、60.6%の医師が「もっと積極的に行なうべきである」と考えていた(図 34)。精神科医療においても、栄養指導をもっと重視し推進すべきであるが、栄養指導への導入は医師の理解と判断が極めて重要である。「もっと積極的に行なうべきである」と考え、実行する医師がさらに増えることが望まれる。



(図33) 栄養指導の結果



(図34) 今後の栄養指導

[まとめ]

ほとんどの精神科医が統合失調症患者の肥満および様々な疾病に関心を持ち、予防や対策をとっていたが、栄養指導を行なう医師は多くなかった。しかし、栄養指導を行なったことがある医師の7割はその有効性を認めていた。また、今後は積極的に栄養指導を行なうべきであるとする医師は6割を超えていた。栄養指導をさらに推進していくためには、医師と管理栄養士がチーム医療における役割を認識し、本問題に積極的に取り組む必要があると思われた。

第VI章

総括

日本精神神経学会は 2002 年 6 月に、精神分裂病を「統合失調症」という名称に変更した。病気を正しく理解し偏見や差別をなくしていくためである。この統合失調症の患者に使用される抗精神病薬は、1950 年代にクロルプロマジンが誕生して以来、次々と新しい薬が開発され、治療に進歩をもたらしている。1990 年代からは新たに非定型抗精神病薬が導入されたが、従来の定型抗精神病薬に比べ顕著な体重増加を起こすことが問題となっている。

統合失調症患者における体重の変化については古くから知られていたが、その原因は明らかではなかった。薬の種類によって体重増加に違いが出ることや、食行動を調節する様々な神経伝達物質や神経ペプチドも明らかになり、抗精神病薬がそれらの受容体に作用することから、体重増加は薬剤の影響が考えられるようになった。言うまでもなく、肥満は様々な疾病の要因であるが、統合失調症患者においては見過ごされることが多かった。しかし、欧米を中心に対処すべき問題として取り上げられるようになり、日本においても次第に注目されるようになってきた。これらについて入院患者を対象に行われた研究は多いが、外来患者を対象にしたものは見当たらない。近年、統合失調症は入院治療が主体であった時代から、通院治療も可能な時代に移行しつつあり、肥満の出現率は入院患者より外来患者の方で高いという実態も明らかになっている。著者は神経科内科クリニックにおいて、一般の患者のみならず統合失調症の患者も対象に数年来栄養指導を行なっているが、これらの問題について様々な疑問や関心を抱いてきた。今回、栄養指導を依頼された外来の統合失調症患者 39 名を対象にした自験例を基に抗精神病薬と肥満との関連を纏めると共に、肥満や様々な合併症に対する栄養指導の必要性和有効性を検討した。また、精神科臨床における栄養指導の実情と今後の課題についても検討し以下の結論を得た。

1. 著者が広島市内の神経科内科クリニックにおいて 1995～2002 年の間に栄養指導を行なった統合失調症患者は男性 16 名、女性 23 名（平均年齢 45.4 ± 13.2 歳、平均 BMI 27.6 ± 4.5 ）である。男性の体脂肪率と BMI は相関が認められ（ $r = 0.80$ ）、男性の統合失調症患者において内臓脂肪量と BMI は相関したという従来の研究結果からすると、本研究の男性は、皮下脂肪型ではなく内臓脂肪型肥満が多いと推察された。

2. 家族、食生活、運動状況を調べると、男性は独身で家族と共に生活している患者が多く、食生活は家族に依存的で外出や運動量が少なかった。一方、女性は半数が既婚者で主婦業をしており、未婚者でも食事の準備に関わったり外出や運動をする機会が男性に比べると多かった。男女共に生活活動強度は低くⅠ～Ⅱであった。
3. 肥満や健康に関連している喫煙や飲酒率は、国民栄養調査（2000年）の結果と同じ程度であった。飲料水を多量に飲む傾向は男性の31.3%、女性の17.4%に見られ、多飲傾向を有する患者のBMIは、ない患者に比べ有意に高かった。抗精神病薬の副作用により口渇を生じ、飲料水を過剰摂取すると低ナトリウム血症や水中毒を起こすこともあるが、本研究の患者ではそれらの症状を呈する者はいなかった。
4. 患者の食事記録を栄養評価すると、摂取量が所要量を大きく上回る患者は多くなかった。糖質エネルギー比は60～65%が適正であるが、間食や主食の量が多いこと、副菜が少ないことから男性患者では平均66.5%と高い傾向が見られた。なお、女性では適正比率の患者が多かった。
5. 患者と一般人（男女各37名、平均年齢41.7歳、平均BMI 22.81 ± 3.75 ）に対してアンケート調査を行ない、味覚の嗜好性を比較検討すると、甘味に対する嗜好度が一般人に比べ有意に高かった。本研究の患者において、甘味の強い間食の摂取量が多くなりがちな実態を裏付けた。
6. 抗精神病薬の種類と体重増加の関連については、フェノチアジン系がブチロフェノン系やベンズアミド系に比べ肥満の出現率が高く、単剤より多剤の服用で内臓脂肪型肥満の出現率が高いことが明らかになっている。また、非定型薬の中でもリスペリドンは比較的体重増加の程度が少ないと言われている。本研究においても、栄養指導開始時に患者が服用していた抗精神病薬の種類別平均BMIを算出すると同様な傾向を示した。

7. 栄養指導対象疾患の主なものは、高脂血症、糖尿病であったが、これらの疾患も抗精神病薬の影響が考えられている。男性は女性より有症率が高い傾向が見られ、体格調査のみならず有症率からも男性患者の肥満は内臓脂肪型と密接に関連していることが推察された。
8. 平均 12 ヶ月の栄養指導の結果、肥満患者の 92% が体重減少を来し、元の体重に対する減少率は $-7.6 \pm 6.2\%$ であった。充分とは言えないが、統合失調症患者の減量について Blackburn は「元の体重の 10% 前後で満足すべき」、秀野は「多少でも減量できれば合併症対策の効果はある」と述べている。著者は、その意味では目標を概ね達成する事ができた。また、体重減少率を薬剤の種類別に算出すると、BMI が高かったフェノチアジン系で最も大きかった。さらに、体重減少率は女性において栄養指導回数と相関し ($r = -8.64$)、継続的な栄養指導が有効であった。なお、栄養指導のキャンセル率は約 20% で、一般患者のそれ (約 20%) と差はなかった。
9. 高脂血症は薬物療法と食事療法により改善傾向が認められ、運動療法を同時に行なう事ができた患者の HDL-C は有意に増加した ($p < 0.05$)。早期の糖尿病、及び境界型糖尿病は食事療法や運動療法により HbA1C が有意に低下した ($p < 0.05$)。
10. 広島県内の精神科医 (33 名) にアンケート調査を行なった。統合失調症患者の肥満に関する実態は本研究および従来の研究結果とほぼ一致した。また、ほとんどの医師が統合失調症患者の肥満に関心を持ち、特に糖尿病を問題視していたが、その対策として栄養指導を行なっている医師は多くなかった。しかし、栄養指導を行なったことがある医師の約 7 割はその有効性を認めていた。また、今後は栄養指導をもっと積極的に行なうべきであると考えている医師は 6 割を超えていた。精神科医療においても、栄養指導をもっと推進すべきであるが、患者の意思に反して強制的な治療を行なうと精神症状の悪化を招くこともあるので、医師は精神的な評価を十分に行なう必要がある。従って、栄養指導への導入は医師の理解と判断が極めて重要である。栄養士も継続的な栄養指導ができるように工夫をすることが必要である。このように、医師と栄養士の連携が機能する「栄養指導のシステム」は、すなわちチーム医療の一環である。システムの充実を図り、栄養指導を積極的に行なう医師や管理栄養士がさらに増えることが望まれる。

謝辞

本研究を行なうにあたり、終始御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました本学大学院人間生活学研究科 谷澤久之教授に深甚なる謝辞を表します。

また、患者様のデータ使用を御快諾頂き、研究を御支援下さった木村神経科内科クリニック院長 木村進匡博士に、衷心より感謝申し上げます。

さらに、御助言を頂きました本学大学院 嶋津孝教授、広島大学 浦光博教授にも謝意を表します。

最後に、アンケートに御協力頂きました広島県内の精神科医の皆様にも深謝申し上げます。

参考文献

- 1) 健康日本 21：厚生労働省
- 2) 肥満・肥満症の指導マニュアル第2版：日本肥満学会肥満症診療の手引き編集委員会、東京、医師薬出版、2001
- 3) 秀野武彦、浅井邦彦、大久保義朗、融道夫：精神分裂病患者の肥満対策、精神科治療学、12,423-429,1997
- 4) 金野滋：向精神薬と肥満、精神科治療学、12,1447-1454,1997
- 5) 佐々木幸哉他：Risperidoneと体重増加－自験例の後方視的検討から－臨床精神医学、29,205-211,2000
- 6) David B.Allison Ph.D, and Daniel E.Casey,M.D. : Antipsychotic-induced weight gain, A review of the literature, *J Clin Psychiatry*, 62[suppl 7],22-31,2001
- 7) Barry Jones,M.D et al : Weight change and atypical antipsychotic treatment in patient with schizophrenia, *J Clin Psychiatry*, 62[suppl 2], 41-44,2001
- 8) 金野滋：肥満「向精神薬の副作用～症状と対策～⑧」吉富.ウェルファイド(株)、大阪、2001
- 9) 嶋津孝：脳の中の視床下部（成人病との関連をさぐる）ブレーン出版、東京、1999
- 10) 大月三郎：合理的薬物選択法の発展、精神医学、19,662-663,1997
- 11) 原田俊樹：Schizophrenia Practice『抗精神病薬の使い方と副作用』、診療新社、大阪、2001
- 12) David B Allison,Ph.D et al. : Antipsychotic - induced weight gain ; A comprehensive research synthesis, *Am J Psychiatry*, 156,1686-1696,1999
- 13) 佐藤耕一：肥満、精神治療薬大系 第5巻 向精神薬の副作用とその対策、星和書店、東京、241-256,1997
- 14) Gupta S.et al : Olanzapine weight gain and therapeutic efficacy, *J Clin Psychopharmacol*, 19,273-275,1999
- 15) 小山田静江、上島国利：水中毒「向精神薬の副作用～症状と対策～⑤」吉富.ウェルファイド(株)、大阪、2001
- 16) 岸本年史：水中毒、精神医学レビューNo.6 抗精神病薬の副作用（融道男編）ライフサイエンス東京、85-87,1993
- 17) Schnur D.B., Kirch D G.ed : Water balance in schizophrenia, American Psychiatric Association, Washington D.C., 1992
- 18) Vieweg W.V.R.,Karp B.I. : Severe hyponatremia in the polydipsia-hyponatremia syndrome, *J Clin Psychiatry*, 55,355-361,1994
- 19) 細身潤、馬場文子、林チエ子：精神病床入院患者の健康診査体制に関する研究、精神神経学雑誌、97,117-135,1995
- 20) 橋口知：精神病院入院患者における胆石 腹部超音波断層法による検討、精神医学、33,627-632,1991
- 21) 渡辺マリ：長期向精神病薬服用者について（第3報）－抗精神病薬の投与量からの検討－神奈川県公衆衛生学会誌、45,7,1999

- 22) 佐藤敬司：抗精神病薬服用中の入院患者の HDL-C、岩手医学雑誌、38 巻 3 号,335-338,1986
- 23) Ghaeli,p.and Dufresne,R.L. : Elevated serum triglycerides on clozapine resolve with risperidone, *Pharmaco therapy*,15,382,1995
- 24) Perkash Masand : 非定型抗精神病薬の比較－副作用を中心に－ (Round Table Discussion 2) 臨床精神薬理 4,527-544,2001
- 25) 高良昭子：肥満と糖尿病を合併したケースへの働きかけ－日課に散歩を取り入れて－日本精神科看護学会誌、43,340-342,2000
- 26) 田辺洋之：精神科と糖尿病診療の関わり、長岡赤医誌（長岡赤十字病院）、12,73-76、1999
- 27) Conley RR and Meltzer HY : Adverse events related to olanzapine, *J Clin Psychiatry*, 61[suppl 8], 26-29,2000
- 28) Gary S.Sachs,M.D.,and Constance Guille : Weight gain associated with use of psychotropic medications,*J Clin Psychiatry*.60[suppl21],1999
- 29) T.Ayllon : Intensive treatment of psychotic behaviour by stimulus satiation and food reinforcement, *Behav.Res.Ther*, 1,53-61,1963
- 30) Morton G.Harmaz : Behavior modification of overeating in a psychiatric population, *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 32,583-587,1968
- 31) Janet M.Knox : A study of weight reducing diets in psychiatric in-patients, *Brit.J.Psychiat*, 136,287-289,1980
- 32) 2000 年国民栄養の現状（平成 12 年厚生労働省国民栄養調査結果）：健康・栄養情報研究会 第一出版 2002
- 33) Livingstone,M.B. et al : Accuracy of weighted dietary records in studies of diet and health[see comments],*Br.Med.J*.300,708-712,1990
- 34) 糖尿病食事療法のための食品交換表（第 5 版）：日本糖尿病学会 文光堂 1994
- 35) 大熊輝雄：現代臨床精神医学（改訂第 8 版）金原出版 2000
- 36) 武田秀和： 分裂病患者の運動療法～肥満者の運動能力と身体活動の検討～ 体力科学／日本体力医学会 49,904,2000
- 37) 浜崎智仁：N-3 系脂肪酸と行動、日本食品新素材研究会誌 2,75-91,1999
- 38) 佐藤昌康、小川尚：「最新」味覚の科学、朝倉書店、東京、1999
- 39) 志水泰武：視床下部性肥満ラットのデンプン嗜好性と味覚応答性 日本味と匂学会誌 6,613-616 ,1999