

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：34428

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01610

研究課題名(和文)統合失調症患者における機能的電気刺激法を用いた他動運動療法の開発

研究課題名(英文)Development of a subservient exercise treatment method with the use of the functional electrical muscle stimulation method to schizophrenic patients

研究代表者

藤林 真美 (Fujibayashi, Mami)

摂南大学・公私立大学の部局等・准教授

研究者番号：40599396

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症患者は、身体不活動や一部の薬物の副作用などにより肥満や生活習慣病を惹起しやすい。我々はこれまでに骨格筋を他動的に収縮させ、糖・エネルギー代謝を亢進させる骨格筋電気刺激法を開発した。本研究では統合失調症患者に本方法の有用性を検証、臨床応用を目指した。その結果、食後高血糖を抑制する事、体脂肪量の減少、細胞内液量の増加が可能である事、自発的な運動継続が困難な患者に無理なく実施可能である事を確認した。精神科臨床では精神症状の改善を第一義とするため、肥満を根底とする生活習慣病予防や対策について関心しえない場合が少なくない。本研究は今後、代替療法のエビデンスとして汎用的に役立つ事が期待される。

研究成果の概要(英文)：Schizophrenic patients are likely to suffer from obesity and lifestyle diseases. We have ever developed and applied the electrical skeletal muscle stimulation (EMS) method, with which skeletal muscles is passively contracted for the purpose of preventing the decline of metabolism and muscle strength. In these studies we chose schizophrenic patient as a target to validate the utility of this method, and aimed to apply it in a clinical setting. The results showed that the EMS was able to control the increase in blood glucose level when conducted after meals, and decreased body fat mass and increased intracellular fluid. In psychiatric clinical setting, improvement in patients' psychiatric symptoms is aimed as the most important goal, then prevention and provision for patients' obesity and lifestyle diseases based on obesity are often ignored. This results are expected to be widely helpful as an evidence for alternative treatment method to schizophrenic patients.

研究分野：応用生理学

キーワード：統合失調症 機能的電気刺激 運動療法 他動運動 肥満 生活習慣病 QOL 運動トレーニング

1. 研究開始当初の背景

(1) 統合失調症患者は無為自閉や抗精神病薬の副作用などにより 2 型糖尿病や体重増加のリスクが非常に高いことが知られており、死亡率は一般人口と比較して 20% も高く、その死因は心血管系疾患であることが多い。抗精神病薬の副作用により肥満や耐糖能異常を惹起する場合も少なくなく、特に非定型抗精神病薬服用者に 2 型糖尿病や体重増加などのリスクが高いことが報告されている。実際にこの薬を服用する患者においては「太りたくない」という理由により薬物治療を自己判断で中止するなど、薬物療法のコンプライアンス低下にまで影響を及ぼしていることが現状である。

(2) 肥満や糖尿病、動脈硬化性疾患への対策として、有酸素運動など運動トレーニングが非常に効果的であることはよく知られている。しかし統合失調症患者は、疾患の特徴である無為自閉や身体不活動などの理由により、いわゆる運動トレーニングの継続は困難であることも現状である。

(3) 機能的電気刺激法は、皮膚表面に電極を貼付し、他動的に筋収縮を起こす方法である。これまでに動物やヒトにおいて、筋肥大や糖・エネルギー代謝を亢進させること、とりわけ整形外科的疾患を有する患者や高齢者など自発的に運動できない人々に対する代替療法としての有用性、また安全性が確認されている。

2. 研究の目的

(1) 運動は、血圧や血糖値降下作用や内臓脂肪減少作用、血清脂質プロファイル改善、インスリン抵抗性の軽減などを介した心血管系リスクの低減効果を持ち、生活習慣病の病態改善や予防に重要な役割を担っている。統合失調症患者も運動トレーニングを継続することができれば、運動のもつ多くの作用を享受できる。しかし患者の多くは、疾患の症状である無為自閉などにより運動を好まないことも実情である (Brown, 2000)。これら現状を鑑みると、運動のもつ様々な効果を享受することが困難な統合失調症患者を対象として、筋萎縮の予防や改善、糖代謝やエネルギー代謝を亢進させ有酸素運動の代わりとなる運動方法の開発が早急に望まれる。

(2) 機能的電気刺激法は、皮膚表面に電極を貼り付け電気刺激による筋収縮を起こし、糖・エネルギー代謝を活性化することが可能な、「運動弱者」にとって優れた運動方法であり、実際に整形外科やリハビリ領域では臨床応用されている。今後、この方法を精神科医療に応用できれば、肥満症やメタボリックシンドローム対策として貢献できるのではないかと考えた。我々のグループはこれまでに、精神科領域において機能的電気刺激法を

用いた介入研究を行い、精神症状の軽減やヘモグロビン A1c 値の改善に貢献できる可能性を示唆してきた。本研究では、臨床応用の確立を目指して症例数を増やし、遺伝子多型や薬物の影響、筋組成や骨格筋量に及ぼす効果の検討、そして自発運動の継続が困難な患者に無理なくこの方法を実施できるか確認することを目的とした。

3. 研究の方法

いずれの研究も、実施にあたって倫理面や個人情報保護への配慮を盛り込んだ研究計画書を作成し、摂南大学医療研究倫理委員会および藤沢病院倫理委員会の審査と承認を受けた。その後、対象者に文書および口頭にて研究内容を詳細に説明し質問に答えた後、同意を得られた者から研究参加同意書への署名を得て研究を開始した。

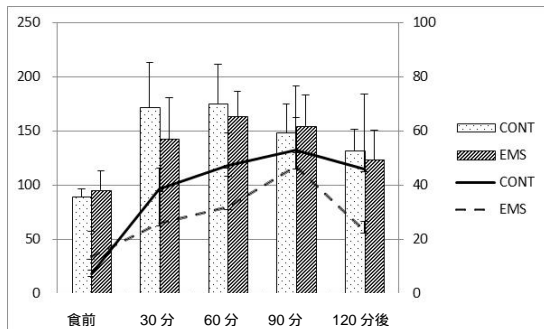
(1) 統合失調症のうち糖尿病予備軍に該当する入院患者を対象として、昼食直後に 4Hz の機能的電気刺激を 30 分間行い、電気刺激による急性作用について検討した。この電気刺激法は、ウェスト周囲・左右大腿・左右足首の 5 か所に電極が内蔵されたベルト型のパッドを装着し、臍位より足首までの大筋群を他動的に収縮させる。電極面積が大きいため一か所あたりの電極分布が分散し、局所的な痛みを感じることなく強い筋収縮が可能である。刺激強度は、個人の主観として不快を感じない最大強度とした。測定は、実施前をベースラインとして、実施直後、60 分、90 分、そして 120 分後にそれぞれ採血を行い、血糖値と血中インスリン値の推移を調べた。また 3 日間のウォッシュアウト期間を設け、30 分間安静を保持し同時間帯に採血を行う対照試行を行った。なお両日における食事はいずれも病院食であり、その主食は白米で、エネルギー量や PFC 比の差もなかった。

(2) 統合失調症による入院患者 21 名 (電気刺激群; 男性 5 名, 女性 7 名, 対照群; 男性 4 名, 女性 5 名) を対象として、12 週間の機能的電気刺激の介入研究を実施し、介入前後の血中グリコアルブミン値、インスリン値、C ペプチド値、ヘモグロビン A1c 値、そして骨格筋の損傷を示すクレアチニン酸値、また体組成および細胞内外液量の変化について検討した。電気刺激の時間と頻度は、1 回 30 分、週に 3 回継続して行った。血液は、12 時間以上の絶食状態で肘静脈から採取し、血清分離後 4 にて保存、成分の分析は業者に委託した。体組成および細胞内外液は、多周波インピーダンス法を用いて測定した。12 週間の介入期間内に、電気刺激群の対象者のうち 1 名が参加を拒否したため、介入を中止した。他の対象者については、介入期間内および介入後に、関節痛など痛みを訴えたり主治医による身体的異常所見を認めた者はいなかった。

4. 研究成果

(1) 機能的電気刺激による急性作用．電気刺激(Electrical muscle stimulation: EMS)試行では対照(control:CONT)試行と比較して、食後血糖値、血中インスリン値ともに低い状態で推移した．下図にグループデータを示す(主軸 棒グラフ;血糖値 mg/dl,折れ線グラフ;血中インスリン値 $\mu\text{U/ml}$)．

食後高血糖は、血管に酸化ストレスを与え、動脈硬化を促すリスクをもつことを指摘されており、その対策も重要課題とされている．本研究は、糖尿病予備軍に該当する統合失調症患者を対象に、機能的電気刺激を実施したところ、電気刺激を行わない対照試行と比較して、血糖値および血中インスリン値ともに低値のまま推移する結果を示した．



(2) 機能的電気刺激介入による糖代謝に関わる血中成分と体組成の変化

12 週間の機能的電気刺激を介入した群と、介入しない対照群を設けて、両群における結果を比較した．空腹時に採取した血液検体より血中の糖代謝に関わる成分である血中グリコアルブミン値、インスリン値、C ペプチド値、ヘモグロビン A1c 値を分析したが、本研究においては有意な変化を認めなかった．しかしながら、体組成については介入群のみ体脂肪量が減少、また体重あたりの骨格筋細胞内液量は有意に増加した．なおクレアチニン酸値は変化しなかった結果より、過去の多くの基礎・応用研究結果と同様、骨格筋に損傷を及ぼさずに遂行でき、本方法の安全性を再確認できた．

体脂肪量 (kg)			
	pre	post	p
対照群	17.10 \pm 5.27	15.68 \pm 5.90	0.03
介入群	20.40 \pm 7.43	20.30 \pm 6.74	0.88

体重あたりの細胞内液量 (l/body mass)			
	pre	post	p
対照群	26.52 \pm 2.45	26.97 \pm 2.48	0.22
介入群	27.00 \pm 2.48	28.04 \pm 2.78	0.02

統合失調症患者の平均寿命は健常者と比較して約 20~25 年短いことが報告されており、とりわけ心血管系疾患による死亡がその 50~75% を占めている (Henkens H, et al, 2005) . この要因として、陰性症状による身

体活動量の低下、抗精神病薬の副作用である過鎮静、食欲増進作用、糖脂質代謝異常などが複合的に関与した結果であると考えられている．一方で運動は、血圧や血糖値降下作用や内臓脂肪減少作用、血清脂質プロファイル改善、インスリン抵抗性の軽減などを介した心血管系リスクの低減効果を持ち、生活習慣病の病態改善や予防に重要な役割を担っている．統合失調症患者も運動療法を遂行することができれば、運動のもつこれらの作用の享受が可能であるが、患者の多くは、疾患の症状である無為自閉などにより運動を好まないことも実情である (Brown, 2000) .

本研究は、統合失調症患者に機能的電気刺激法を実施した結果、糖代謝および体組成に望ましい作用を与える結果を示した．精神科臨床では精神症状の改善を第一義とするため、患者の肥満や肥満を根底とする生活習慣病予防やその対策は閑却しえない場合が少なくない．本研究の成果は精神科における応用を開始しており、患者自身の意志による運動トレーニングの継続は困難であっても、代替療法として安全かつ無理なく容易に遂行されている．患者の死因を調査した多くの先行研究と現状を鑑みても、精神科において肥満を根底とする動脈硬化性疾患対策は重要である．本研究は、骨格筋電気刺激法を用いることにより患者の肥満や生活習慣病対策、延いては QOL 改善に貢献し得る可能性を示唆した．

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

Hattori S, Suda A, Kishida I, Miyauchi M, Shiraishi Y, Fujibayashi M, et al., Associations of ABCB1 gene polymorphisms with aripiprazole-induced autonomic nervous system dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res*. S0920-9964(17)30716-8, 2017.
doi: 10.1016/j.schres.2017.11.020.

Hattori S, Kishida I, Suda A, Miyauchi M, Shiraishi Y, Fujibayashi M, et al., Effects of four atypical antipsychotics on autonomic nervous system activity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2017 Jul 12.
doi: 10.1016/j.schres.2017.07.004.

石井千恵, 岸田郁子, 茅沼弓子, 宮内雅則, 藤林真美, 竹内玲, 柴田真志, 服部早紀, 森谷敏夫, 石井紀夫. 統合失調症患者のサルコペニア(筋量減少)の発生と座位中心の生活習慣との関連についての調査. *日本精神神経科診療所協会誌*, 43(5), 2017.

藤林真美, 岸田郁子, 赤松裕訓, 辻田那月, 遠藤詩郎, 石井千恵, 茅沼弓子, 石井紀夫, 森谷敏夫. 統合失調症患者における骨格筋電気刺激介入による HbA1c の改善. *精神医学*

58(6): 493-498, 2016

Miyauchi M, Kishida I, Suda A, Shiraishi Y, Hattori S, Fujibayashi M, et al., Association of the Cholinergic Muscarinic M2 Receptor with Autonomic Nervous System Activity in Patients with Schizophrenia on High-Dose Antipsychotics. *Neuropsychobiology*. 74(1):60-67. 2016. doi: 10.1159/000452770.

Miyauchi M, Kishida I, Suda A, Shiraishi Y, Fujibayashi M, Taguri M, Ishii C, Ishii N, Moritani T, Hirayasu Y. Long term effects of smoking cessation in hospitalized schizophrenia patients. *BMC Psychiatry*. 7;17(1):87, 2017. doi: 10.1186/s12888-017-1250-1.

石井千恵, 岸田郁子, 茅沼弓子, 宮内雅則, 藤林真美, 他. 統合失調症患者におけるサルコペニア肥満の調査. *日本精神神経科診療所協会誌*, 42(5)第 224 号, 2016

石井千恵, 岸田郁子, 茅沼弓子, 和田隆三, 西川敏子, 帆狩希美, 武井寛道, 金子友希乃, 白石洋子, 宮内雅則, 藤林真美, 他. 慢性統合失調症患者に対する身体能力改善の為の運動指導の取り組み. *スポーツ精神医学* 12:46-52, 2015

石井千恵, 岸田郁子, 茅沼弓子, 西前英紀, 和田隆三, 藤林真美, 他. 統合失調症患者の生活実態に基づいたメタボリックシンドローム予防と改善指導プログラムの開発. *日本精神科神経科診療所ジャーナル* 41 巻 5 号 22-27, 2015

〔学会発表〕(計 11 件)

藤林真美, 山田陽介, 岸田郁子, 他. 統合失調症患者の骨格筋電気刺激による体組成の変化は性別により異なる. *第 72 回日本体力医学会*. 2017 年

廣田信子, 藤林真美, 石井千恵, 石井紀夫. 精神疾患を有する患者への経皮的電気刺激療法を用いた身体的リハビリテーションの治療効果. *第 6 回日本精神科医学学会学術大会*. 2017 年

FUJIBAYASHI Mami, KISHIDA Ikuko, et al., Skeletal Muscle Electrical Stimulation improve Hemoglobin A1c levels in female Schizophrenia ~Preliminarily study~ *18th International society of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 2016.

藤林真美, 岸田郁子, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫. 統合失調症の骨格筋電気刺激による食後血糖値の変化. *第 71 回日本体力医学会大会*. 2016 年

服部早紀, 岸田郁子, 藤林真美, 他. リワークプログラム通所中の気分障害患者における自律神経活動動態調査. *第 38 回日本生物学的精神医学会*. 2016 年

石井千恵, 岸田郁子, 茅沼弓子, 宮内雅利, 藤林真美, 他. 長期入院の統合失調症患者におけるサルコペニア肥満の調査. *第 14 回日本スポーツ精神医学会総会・学術集会*. 2016 年

服部早紀, 岸田郁子, 須田顕, 宮内雅利, 白石洋子, 藤林真美, 他. 抗精神病薬が自律神経活動に及ぼす影響の検討: 薬剤間比較. *日本臨床精神神経薬理学会*. 2016 年

藤林真美, 石井千恵, 茅沼弓子, 岸田郁子, 石井紀夫, 森谷敏夫. 統合失調症における骨格筋電気刺激による食後血糖値の変化. *第 13 回日本スポーツ精神医学会学術集会* 2015 年

石井千恵, 岸田郁子, 茅沼弓子, 西前英紀, 和田隆三, 藤林真美, 他. 統合失調症患者の生活実態に基づいたメタボリックシンドローム予防と改善指導プログラムの開発. *日本精神神経科診療所協会第 21 回学術研究会*, 2015 年

石井千恵, 茅沼弓子, 岸田郁子, 宮内雅利, 遠藤詩郎, 藤林真美, 森谷敏夫, 石井紀夫. 入院患者と地域移行後の慢性統合失調患者の身体活動量の比較. *第 4 回日本精神医学学会学術大会*, 2015 年

廣田信子, 遠藤詩郎, 石井千恵, 西川敏子, 西前英紀, 藤林真美, 森谷敏夫, 石井紀夫. 精神疾患患者への筋電気刺激トレーニングの効果. *第 4 回日本精神医学学会学術大会*, 2015 年

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤林 真美 (FUJIBAYASHI, Mami)
摂南大学・公私立大学の部局等・准教授
研究者番号: 40599396

(2) 研究分担者

岸田 郁子 (KISHIDA, Ikuko)
横浜市立大学・医学研究科・客員講師
研究者番号: 60464533

森谷 敏夫 (MORITANI, Toshio)
京都産業大学・現代社会学部・教授
研究者番号: 90175638

(3) 連携研究者 無

(4) 研究協力者

石井千恵 (ISHII, Chie)
茅沼弓子 (KAYANUMA, Yumiko)
石井紀夫 (ISHII, Norio)