

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20790853

研究課題名(和文) 精神疾患患者におけるメタボリックシンドロームの病態調査と
発症危険因子研究

研究課題名(英文) Research of metabolic syndrome in psychiatric patients

研究代表者

岸田 郁子 (KISHIDA IKUKO)

横浜市立大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：60464533

研究成果の概要(和文)：

本研究では統合失調症患者を対象にメタボリックシンドローム (Metabolic Syndrome: MS) の疫学調査と自律神経活動調査を行った。対象の統合失調症患者 811 名の MS の罹患率は 20.6% であり、一般人口における MS 頻度 7.8% より高頻度であった。一方、統合失調症群では健常対照群と比較して自律神経活動の有意な低下が見られた。MS および自律神経活動の低下の改善のため、患者群で生活指導の必要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：

We assessed the metabolic syndrome (MS) prevalence and autonomic nervous system (ANS) activity among patients with schizophrenia. We found high prevalence of MS (20.6%) and significantly lower ANS activity in schizophrenic patients than controls.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：統合失調症、メタボリックシンドローム、自律神経活動、精神薬理学

1. 研究開始当初の背景

(1) 精神科領域においては、以前から、一般人口に比べて、特に統合失調症患者で肥満の頻度が高いこと (Marder ら, 2004)、心血管疾患による死亡率が高いことが指摘されてきた (Gof ら, 2005)。米国の研究では、抗精神病薬を服用中の統合失調症患者のメタボリックシンドローム (Metabolic Syndrome: MS) 有病率が 40% を超え、一般人口に比べて 2.51 倍のリス

クがあると報告された (McEvoy, 2005)。しかし本邦では、統合失調症患者における大規模な実態調査はほとんど行われていない。

(2) 一方、抗精神病薬による体重増加、耐糖能異常、脂質代謝異常などの副作用は無視できないものである (Lean ら, 2003)。しかし、抗精神病薬の薬物応答性 (治療効果・副作用) には個人差も大きく、現

在までのところ、我が国で大規模に精神疾患患者を対象にしたMSの臨床薬理研究は少なく、MSの薬理的発症危険因子の解明が希求されている。

- (3) また、健常者では、自律神経活動の低下が心疾患や肥満と関連することが報告されており、統合失調症でも、自律神経系の機能異常を疑わせる症状は多いが、同疾患における自律神経活動の詳細は未だ未解明である。

そこで、本研究では、精神疾患患者におけるMSの現状把握をはじめ、使用中の抗精神病薬の種類などの精神医学的臨床データの収集と、自律神経機能測定などの包括的な研究を想起するにいたった。

2. 研究の目的

- (1) 抗精神病薬を服用中の精神疾患患者において、使用中の抗精神病薬の種類などの精神医学的評価とともに、メタボリックシンドローム (Metabolic Syndrome: MS) に関する調査を行う。精神科病院に入院・通院中の精神疾患患者におけるMSの疫学的特徴を明らかにするとともに、抗精神病薬の種類ごとの、MSの頻度や特徴を明らかにし、薬物によるMSの発症リスクを検討する。
- (2) 対象患者に対して、自律神経測定を行い、MSとの関連や精神医学的評価との関連を検討する。
- (3) 対象患者に対して栄養指導、運動療法を行い、MSに関する調査を経時的に行う。

3. 研究の方法

- (1) 対象: 入院・通院中で抗精神病薬を服用中の統合失調症患者 811名と、対照群として健常成人 32名を対象とした。
- (2) 方法: 精神医学的評価、MS評価: 全対象の精神医学的診断(DSM-IVの多軸評価)、薬物療法歴、身体測定(身長・体重・血圧・腹囲)、一般血液検査を行った。自律神経機能の評価: 安静時心電図検査を行い、心拍変動パワースペクトル解析により自律神経活動を定量化した。食事・運動療法として、既に開始されている定期的な教育プログラムとウォーキングやラジオ体操を施行した。

(3) 解析

上記で得られた診断や疾患重症度、使用中の抗精神病薬の種類などの精神医学的臨床データとMS頻度との相関を解析し、既に得られた個々の自律神経機能と臨床データのとの相関を解析した。統計解析にはSPSS(統計解析ソフトウェア)を用いた。

4. 研究成果

(1) 精神疾患患者におけるメタボリックシンドローム (Metabolic Syndrome: MS) の疫学調査

対象の統合失調症患者 811名のMSの罹患率は20.6%であり、一般人口におけるMS頻度7.8%(Araiら(2005))より高頻度であった。また、男性入院患者のMS罹患率は15.3%に対して、男性外来患者では43.3%がMSの診断基準を満たし、女性入院患者の4.4%と比較して10倍の頻度であった。特に外来患者では不規則な生活習慣や社会的孤立による医療資源へのアクセス困難などが示唆されており(Newcomer 2007)、MSあるいは予備軍改善のための生活指導の必要性が、特に外来患者において急務であることが示唆された。また、使用薬剤毎の評価では、特定の薬剤でのMSへの有意な影響は認められなかったが、クエチアピン使用群において多剤使用群と比較して腹囲が有意に低値であった。

- (2) 精神疾患患者における自律神経活動調査
統合失調症患者 174名と、対照群として健常成人 32名を対象とし、安静時の心電図を測定後、心拍変動パワースペクトル解析により自律神経活動を定量化した。統合失調症群の総自律神経活動(Total power: TP)はコントロール群と比較して有意に低下していた($p=0.019$)。平均年齢を一致させた解析ではさらに、TP($p=0.021$)、交感神経活動(Low frequency: LF、 $p=0.003$)とともに統合失調症群で有意に低下していた。また、統合失調症群において、TP($p=0.006$)、LF($p=0.043$)、副交感神経活動(High frequency: HF、 $p=0.012$)いずれにおいても抗精神病薬投与量が影響していることが示唆された。自律神経活動の低下は、運動不足や不摂生な生活習慣が関連していることわかっており、MS同様に、患者群で生活指導の必要性が示唆された。一方、自律神経活動とMS罹患との有意な相関は見られず、

今後対象者を増やしての検討が望まれる結果となった。

- (3) 精神疾患患者における栄養、運動療法準急性期病棟に入院中の精神障害者を対象に、栄養・運動管理プログラムである Solution for Wellness (大野ら, 2004) を行った。また、定期的な教育プログラムとウォーキングを1年間継続して行ったところ、統合失調症患者19名において、イスからの立ち上がり時間(p=0.003)等、運動測定の結果が有意に改善した。

近年、生活習慣の変化によって、わが国でもMSの有病者が約940万人、予備軍が約1020万人にのぼり、年々増加中にある。本研究により、精神疾患患者における状況はさらに深刻で、早急な対応が必要と示唆された。今後、さらに望ましい精神科治療(薬物療法や食事・運動療法を含めた精神科リハビリ)へ援用することで、精神疾患患者のMS予防・改善に貢献できると考える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

1. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Umeda T, Kishida I, Yamashita H, Saito M, Furukori H, Nagakami T, Hatakeyama M, Nakaji S, Kaneko S: Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan. *Sch Res* (査読有) 123, 244-250, 2010
2. Hilli J, Heikkinen T, Rontu R, Lehtimäki T, Kishida I, Aklillu E, Bertilsson L, Vahlberg T, Laine K: MAO-A and COMT genotypes as possible regulators of perinatal serotonergic symptoms after in utero exposure to SSRIs. *Eur Neuropsychopharmacol* (査読有) 19, 363-370, 2009
3. Fujibayashi M, Kishida I, Kimura T, Ishii C, Ishii N, Matsumoto T, Moritani T: Autonomic nervous system activity and psychiatric severity in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (査読有) 63, 538-545, 2009
4. Suda A, Kawanishi C, Kishida I, Sato R, Yamada T, Nakagawa M, Hasegawa H, Kato D, Furuno T, Hirayasu Y: Dopamine D2

receptor gene polymorphisms are associated with suicide attempt in the Japanese population.

Neuropsychobiology (査読有) 59, 130-134, 2009

5. 藤林真美, 岸田郁子, 木村哲也, 山田陽介, 田中斉太郎, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫: 統合失調症における加齢と自律神経活動. *精神医学* (査読有) 51, 315-323, 2009

[学会発表] (計25件)

1. Kishida I, Fujibayashi M, Tanaka S, Kawanishi C, Iwamoto Y, Furuno T, Ishii C, Ishii N, Hirayasu Y, Moritani T. Dysfunction of autonomic nervous system activity in schizophrenia and the influence of neuroleptics. 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WorldPharma2010), 2010年7月19日, Bella Center (Copenhagen, Denmark)
2. Iwamoto Y, Kishida I, Fujibayashi M, Tanaka S, Kawanishi C, Ishii C, Ishii N, Hirayasu Y, Moritani T. Association between autonomic nervous system activity in schizophrenia and antipsychotic medication: the comparison of typical and atypical antipsychotic drugs. 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WorldPharma2010), 2010年7月19日, Bella Center (Copenhagen, Denmark)
3. 金子友希乃, 武井寛道, 岸田郁子, 石井千恵, 藤林真美, 森谷敏夫, 石井紀夫: 統合失調症患者に対する健康づくりの取り組み. 第29回神奈川県病院学会, 2010年11月11日, 神奈川県総合医療会館(富山), (学会賞)
4. 石井千恵, 岸田郁子, 武井寛道, 北島智恵子, 福與孝子, 角田康子, 石井紀夫: 統合失調症長期入院患者の健康づくり支援に関する考察 一般高齢者との体力の比較をもとに. 第38回日本精神科病院協会精神医学会, 2010年11月11日, 富山国際会議場(富山)
5. Fujibayashi M, Matsumoto T, Kishida I, Ishii C, Ishii N, Moritani T. Altered Autonomic Nervous System Activity in Female Schizophrenia. 16th International Congress of the

- International Society of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology (ISPOG), 2010年10月28-30日, Scuola Grande San Giovanni Evangelista (Vienna, Italy)
6. 岩本洋子, 岸田郁子, 藤林真美, 田中斉太郎, 河西千秋, 石井千恵, 石井紀夫, 平安良雄, 森谷敏夫. 統合失調症患者における抗精神病薬と自律神経活動: 定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬との比較. 第20回日本臨床精神神経薬理学会, 2010年9月15-17日, 仙台国際センター(宮城)
 7. 金子友希乃, 武井寛道, 岸田郁子, 石井千恵, 藤林真美, 森谷敏夫, 石井紀夫: 慢性統合失調症患者に対する健康づくりの取り組み. 第8回日本スポーツ精神医学会, 2010年9月4日, 福岡大学(福岡)
 8. Kishida I, Fujibayashi M, Tanaka S, Kawanishi C, Iwamoto Y, Furuno T, Ishii C, Ishii N, Moritani T: Association between autonomic nervous system activity in schizophrenia and antipsychotic medication. 第19回日本臨床精神神経薬理学会, 1st Asia Society of Clinical Neuropsychopharmacology, 2009年11月13-15日, 国立京都国際会館(京都)
 9. 佐藤靖, 菅原典夫, 古郡規雄, 梅田孝, 岸田郁子, 山下博栄, 斉藤まなぶ, 古郡華子, 中神卓, 中路重之, 兼子直: 統合失調症患者における生活習慣病の疫学的調査 第2報. 第19回日本臨床精神神経薬理学会, 2009年11月13-15日, 国立京都国際会館(京都)
 10. 菅原典夫, 古郡規雄, 佐藤靖, 梅田孝, 山下博栄, 岸田郁子, 斉藤まなぶ, 古郡華子, 島山光徳, 中路重之, 兼子直: 統合失調症患者における生活習慣病の疫学的調査 第3報. 第19回日本臨床精神神経薬理学会, 2009年11月13-15日, 国立京都国際会館(京都)
 11. 藤林真美, 岸田郁子, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫: 統合失調症における運動トレーニングの意義～自律神経活動の立場から～. 第7回スポーツ精神医学会, 2009年9月5日, 損保ジャパンビル(東京)
 12. Kishida I, Fujibayashi M, Tanaka M, Ishii C, Ishii N, Kimura T, Moritani T: Dysfunction of autonomic nervous system activity in schizophrenia. 19th International Symposium on the Autonomic Nervous System (ISANS), 2008年10月29日-11月1日, Kauai Marriott Resort & Beach Club. (Kauai, USA)
 13. 藤林真美, 松本珠希, 岸田郁子, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫: 女性精神障害者の運動介入における精神症状の重症度と自律神経活動動態との関連. 第22回女性スポーツ医学研究会, 2008年12月6日, 東京慈恵会医科大学(東京)
 14. 石井千恵, 岸田郁子, 西川敏子, 石井紀夫: 統合失調症患者に対する健康づくり指導. 第22回女性スポーツ医学研究会, 2008年12月6日, 東京慈恵会医科大学(東京)
 15. 石井千恵, 岸田郁子, 西川敏子, 藤林真美, 田中斉太郎, 遠藤詩郎, 森谷敏夫, 石井紀夫: 準急性期病棟におけるメタボリックシンドローム予防の取り組み. 第36回日本精神科病院協会精神医学会, 2008年10月10日, 岩手県民情報交流センター(岩手)
 16. 岸田郁子, 藤林真美, 田中斉太郎, 石井千恵, 石井紀夫, 河西千秋, 森谷敏夫: 統合失調症患者における自律神経活動低下と抗精神病薬との関連. 第18回日本臨床精神神経薬理学会, 2008年10月4日, 品川プリンスホテル(東京)
 17. 佐藤靖, 岸田郁子, 菅原典夫, 斉藤まなぶ, 中神卓, 古郡規雄, 兼子直: 統合失調症患者における生活習慣病の疫学的調査. 第18回日本臨床精神神経薬理学会, 2008年10月4日, 品川プリンスホテル(東京)
 18. 須田顕, 河西千秋, 佐藤玲子, 山田朋樹, 中川牧子, 長谷川花, 岸田郁子, 吉田智之, 大塚耕太郎, 酒井昭夫, 平安良雄: ドパミン D2 レセプター遺伝子多型と自殺企図者の関連の検討. 第18回日本臨床精神神経薬理学会, 2008年10月4日, 品川プリンスホテル(東京)
 19. Fujibayashi M, Kishida I, Tanaka S, Ishii C, Ishii N, Moritani T: Autonomic nervous system activity, antipsychotic and psychiatric severity in schizophrenia. 2nd World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Asia-Pacific Congress, 2008年9月11-13日, 富山国際会議場(富山)
 20. 石井千恵, 岸田郁子, 西川敏子, 石井紀夫, 藤林真美, 田中斉太郎, 森谷敏夫: 精神障害者の社会復帰支援としての健康づくり指導～メタボリックシンドローム対策としてのにこにこペースウォーキン

グ～. フィットネス・サミット 2008,
2008 年 9 月 29 日, 国立オリンピック記念青少年総合センター(東京), (優秀報告賞)

21. 西前英樹, 石井千恵, 岸田郁子, 石井紀夫, 藤林真美, 田中斉太郎, 森谷敏夫: 精神科作業療法; デイケア身体活動系プログラムによる社会復帰支援. 第 6 回スポーツ精神医学会, 2008 年 9 月 6 日, 関西大学(大阪)
22. Fujibayashi M, Tanaka S, Ishii C, Kishida I, Ishii N, Yamada Y, Moritani T: Autonomic nervous system activity and Ageing in Mental disorders. 7th World Congress on Aging and Physical Activity (WCAPA), 2008 年 7 月 26-29 日, 筑波大学(茨城)
23. 藤林真美, 田中斉太郎, 岸田郁子, 石井千恵, 石井紀夫, 松本珠希, 森谷敏夫: 女性統合失調症患者における自律神経活動と精神症状との関連. 第 37 回女性心身医学会, 2008 年 7 月 19-20 日, リーガルロイヤルホテル東京(東京)
24. 藤林真美, 石井千恵, 岸田郁子, 石井紀夫, 松本珠希: 統合失調症患者における GAF と自律神経活動動態の関連. 第 49 回日本心身医学会, 2008 年 6 月 12-13 日, 札幌コンベンションセンター(北海道)
25. 藤林真美, 田中斉太郎, 石井千恵, 岸田郁子, 石井紀夫, 森谷敏夫: 統合失調症患者における自律神経活動動態. 第 22 回体力医学会近畿地方会, 2008 年 2 月 2 日, 大阪市立大学文化交流センター(大阪)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岸田 郁子 (KISHIDA IKUKO)
横浜市立大学・医学研究科・客員研究員
研究者番号: 60464533

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: