

令和 5 年 7 月 4 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08068

研究課題名（和文）腸内細菌叢に着目した統合失調症のmortality gap回復と新たな治療戦略

研究課題名（英文）New therapeutic strategy focused on intestinal flora to improve the mortality gap of patients with schizophrenia

研究代表者

須貝 拓朗（Sugai, Takuro）

新潟大学・医歯学系・客員研究員

研究者番号：40571914

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症患者の平均余命が一般人口よりも短いことが広く知られている。我々はその要因の一つとして低体重という身体的問題に着目し、抗精神病薬の多剤併用や統合失調症患者の残存歯数が影響していると仮説を立てた。入院統合失調症患者の残存歯数と抗精神病薬数がBMIに与える影響について検討したところ、残存歯数が少ないほど、そして内服している抗精神病薬の数が多いほどBMIが低くなっていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本の入院統合失調症患者において低体重・低栄養の割合が高いという事実を確認したのは、我々の報告が初めてである（Sugai et al. 2015）。同集団を対象として身体リスク軽減を目指した治療法を模索することは極めて重要である。

本研究により、統合失調症患者における低体重・低栄養ひいては死亡リスクの増大につながる要因を確認できれば、患者やその家族、医療従事者の問題意識を高め、その予防策の検討・実施につながると考えられ学術的、社会的な意義も高い。

研究成果の概要（英文）：It is widely known that patients with schizophrenia have a shorter life expectancy than the general population. We focused on the physical problem of underweight as one of the factors, and hypothesized that antipsychotic polypharmacy and the number of remaining teeth in patients with schizophrenia may have an effect on low body mass index. We investigated the effects of the number of remaining teeth and the number of antipsychotic drugs prescribed on BMI in inpatients with schizophrenia.

研究分野：精神神経薬理

キーワード：統合失調症 低体重 多剤併用 残存歯数 身体リスク

1. 研究開始当初の背景

統合失調症患者の平均寿命は一般人口と比べて10年以上短いことが多数報告されている。死因は心血管疾患によるものが過半数を占め、その発症リスクは肥満や高血圧、糖代謝異常、高中性脂肪血症といった危険因子保有数との関連が指摘されている。一方、我々が日本人統合失調症患者を対象に行った大規模調査により、入院患者における低体重の割合が外来患者や一般人口より高いことも明らかとなった。アジア人の一般人口では、肥満者の心血管系疾患死リスクより、過度の低体重者における同リスクの方が高いという報告もあり、統合失調症患者においても低体重が平均寿命短縮の一要因になっている可能性が考えられる。

我々はこれまで日本精神科病院協会加盟施設に入院または外来通院中の統合失調症患者を対象とした身体リスク実態調査を行ってきた。その結果、入院統合失調症患者では、外来患者および一般人口より明らかに低体重の割合が高いことを確認した (Sugai et al. 2015)。一般人口では低体重状態が長期的に癌や心血管系疾患による死亡リスクを高めることが知られている。したがって、入院統合失調症患者の低体重に着目することが重要と考えられる。今後はいかに低体重リスクの予防や対策を図るべきかが重要であるが、そのためにはまず統合失調症患者における低体重の特徴を明らかにしなくてはならない。

2. 研究の目的

我々は、これまで抗精神病薬治療に関連する身体リスクの実態調査や意識調査を行い、以下のことを明らかにしてきた。

外来統合失調症患者は MetS や生活習慣病のリスクが高い (Sugai et al. 2015)

介入調査により、体重測定励行・栄養指導介入群は無介入群と比較して、体重と BMI が有意に減少し、MetS 有病率も低下した (Sugawara et al. 2016)

入院統合失調症患者では、低体重・低栄養のリスクが高い (Sugai et al. 2015)

以上の成果により、統合失調症患者は様々な身体リスクを被っている現状が明らかとなった。我々はこの現状の中で特に入院統合失調症患者における低体重・低栄養リスクの高さに着目した。本研究の目的は以下の3つを明らかにし、統合失調症患者の健康寿命の延伸を目指すことである。

統合失調症患者で低体重をきたしているものとそうでないもの間で咀嚼効率、咀嚼回数、残存歯数を評価し、各群間でそれぞれに違いがあるか否か。

統合失調症患者は抗精神病薬や錐体外路症状に対する抗コリン薬の使用、疾病による活動性低下などにより、難治性の便秘をきたしやすいことから、長期入院統合失調症患者における低体重と難治性便秘との間に関連があるか。

長期の低体重・低栄養状態は二次的に骨密度の低下、骨折リスク増大をもたらし、長期の入院患者における深刻な身体リスクと考えられるため、長期入院統合失調症患者の低体重者と非低体重者間で、プロラクチン濃度、骨密度、骨形成ホルモン(オステオカルシン、オステオポンチン、スクレロステチン)との間に関連があるか否か。

「低体重」の原因を特定できれば、QOLの向上、寿命・健康寿命の延伸が期待できる。さらに認知行動療法を取り入れた包括的なプログラムの実践を通して、本人の意識に変容を求め、患者自身の適切な自己管理による予防効果に期待でき、最終的には医療費削減に繋がると考える。抗精神病薬が統合失調症患者の健康寿命に与える影響を調査した研究は非常に少なく、新しい試みである。抗精神病薬による合併症の予防に向けた科学的な検証を行う点で極めて独創性が高いといえる。

3. 研究の方法

本研究デザインは横断的多施設共同観察研究である。

R3年10月1日よりR4年9月30日までの間、長期(1年以上)入院中の統合失調症患者200名について以下の項目を調査し、各種データをデータセットに入力した。収集したデータおよび検体(血液)は、主要研究機関である新潟大学に提供し、前述の目的で述べた4つの項目について網羅的な解析を行った。

研究期間である2年間で1回、患者の同意を得たのちに通常の診療内(入院時定期検査)で得ることが可能な一般生化学データは直近のもの(半年以内)を採用した。また、通常の診療内で計測しない血液データ(PRL、VitD3、オステオカルシン、オステオポンチン、スクレロステチン)は患者同意取得後に1回採血した。

身体的データ：年齢、性別、身長、体重(入院時と現在)、ウエスト径、BMI(入院時と現在)、血圧

血液データ(15ml)：TC、HDL-C、TG、BS、A1b、TP、PRL、Hb、甲状腺ホルモン、VitD3、オステオカルシン、オステオポンチン、スクレロステチン

残存歯数

疾患データ : 入院期間、発症(治療)期間

精神症状評価 : BPRS、DIEPSS

向精神薬 : 抗精神病薬使用量(CP値)、定型 or 非定型、単剤 or 多剤、

抗コリン薬の使用

排便状況 : 週の排便回数平均、腹部 Xp での巨大結腸症所見

下剤 : 緩下性下剤の使用、刺激性下剤の使用、腸管運動促進薬の使用、

2 剤以上の下剤使用、浣腸の頻度

身体合併症 : DM、HT、HL の有無

以上によって取得したデータをまとめ、網羅的解析を行った。

【研究実施体制】

主要研究機関 : 新潟大学医学部精神医学教室

データとりまとめ、分析、学会発表、論文執筆

協力研究機関 : データ提供

4 . 研究成果

対象は 22 ~ 90 歳の統合失調症入院患者 212 名(男性 117 名、女性 95 名;平均年齢 62.3 歳)。残存歯数、クロルプロマジン換算用量、および BMI と年齢の間には負の相関が認められた ($r = -0.627$ 、 -0.292 、および それぞれ、 -0.211 、 $p < 0.001$ 、 < 0.001 、および $= 0.002$)。また、重回帰分析によって、残存歯数と抗精神病薬数が BMI と有意な相関があることが確認された(標準化回帰係数 = 0.201 および 0.235 、 $p = 0.020$ および 0.009)。

日本歯科疾患調査から得た一般人口の残存歯数データを参照し、年齢と性別を共変量として共分散分析を行ったところ、入院統合失調症患者の残存歯数は一般人口と比較して優位に少ないことが示された(平均 14.8 [SD: 10.9] 対 平均 23.0 [SD: 8.1]、 $p < 0.001$)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sugai T, Suzuki Y, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, Ozeki Y, Matsuda H, Sugawara N, Yasui-Furukori N, Okamoto K, Sagae T, Someya T	4. 巻 11
2. 論文標題 The relationship between schizophrenia patients' attitudes towards physical health and the prevalence of metabolic syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 23-34
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugai T, Suzuki Y, Yamazaki M, Sugawara N, Yasui-Furukori N, Shimoda K, Mori T, Ozeki Y, Matsuda H, Okamoto K, Sagae T, Someya T	4. 巻 40
2. 論文標題 Lower prolactin levels in patients treated with aripiprazole regardless of monopharmacy or polypharmacy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Psychopharmacology	6. 最初と最後の頁 14-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/JCP.0000000000001158.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Otake M, Ono S, Watanabe Y, Kumagai K, Matsuzawa K, Kasahara H, Ootake M, Sugai T, Someya T	4. 巻 18
2. 論文標題 Association Between the Number of Remaining Teeth and Body Mass Index in Japanese Inpatients with Schizophrenia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	6. 最初と最後の頁 2591-2597
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/NDT.S387724. eCollection 2022.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Y, Ono S, Sugai T, Suzuki Y, Yamazaki M, Sugawara N, Furukori N, Shimoda K, Mori T, Ozeki Y, Matsuda H, Okamoto K, Sagae T, Someya T.	4. 巻 1
2. 論文標題 Associations between the number of antipsychotics prescribed and metabolic parameters in Japanese patients with schizophrenia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PCN Reports	6. 最初と最後の頁 e28
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/pcn5.28	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------