

統合失調症患者さんと メタボリックシンドローム

監修

- 東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科 教授
宇都宮 一典先生
- 日本精神科看護技術協会

統合失調症患者さんの平均寿命と死亡原因

一般の方より寿命が15年も短い！

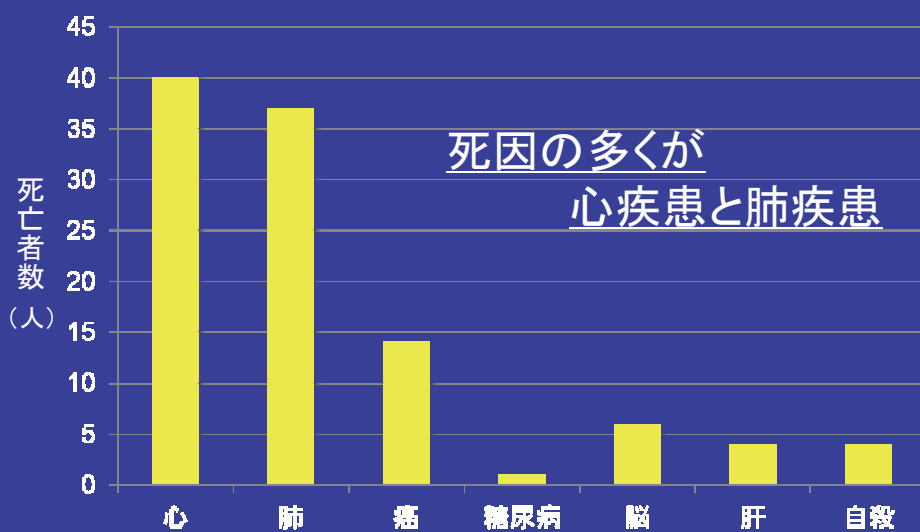
	一般	統合失調症
寿命(年)	76	61
死亡原因		
自殺(%)	1	10
虚血性心疾患(%)	33	50-75

Hennekens,C.H.et al.:Am.HeartJ.,150(6),1115-1121,2005 (Table1より作成)

•統合失調症患者さんの平均寿命と死亡原因

こちらは統合失調症患者さんの死因を分析したものです。
一般人口に比べて統合失調症患者さんは10倍も自殺する
リスクが高いのですが、それでも死亡原因の10%にしかすぎません。
一方、死亡原因の一番は虚血性心疾患で、50～75%にも達しており、
一般の33%に比べても高くなっています。
そのため平均寿命も一般に比べると15年も短くなっています。

統合失調症患者さんの死因



死因の多くが
心疾患と肺疾患

1950-1980年にMayo Clinicに受診した統合失調症と失調感情障害のうちOlmsted Countyに居住している患者
1950-2005年, N=319; 診断後の平均生存率は男性34.8年, 女性38.7年

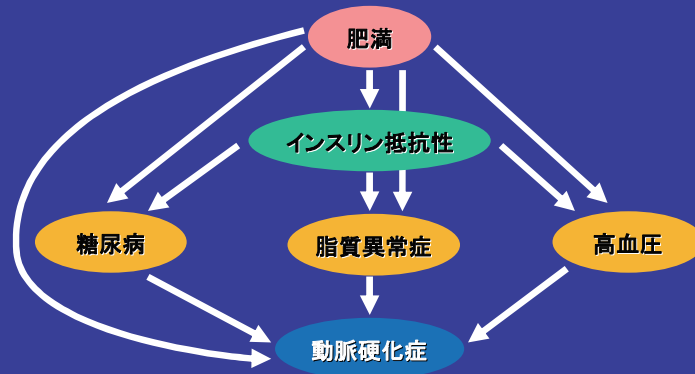
Capasso, R.M. et al.: Schizophrenia Research., 98(1-3):287-294.2008 (Table1より作成)

•統合失調症患者さんの死因

Mayo Clinic(米国にある総合病院)に受診した統合失調症患者さんの死因を分析した報告によると、心疾患、肺疾患の順に高いことがわかりました。

メタボリックシンドローム (MetS)について

メタボリックシンドローム (MetS)



以前は、シンドロームX、死の四重奏 (deadly quartet)、内臓脂肪症候群、インスリン抵抗性症候群などと呼ばれていたもので、**内臓脂肪蓄積**を基盤として、**脂質異常**、**耐糖能異常**、**高血圧**を来し、**心血管疾患発症の危険度の非常に高い病態**を有する症候群

•メタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームとは、内臓脂肪型肥満 (内臓肥満・腹部肥満) に高血糖・高血圧・脂質異常症を合併した状態をいい、**心血管疾患発症の危険度の非常に高い病態**を有する。以前はシンドロームX、死の四重奏、インスリン抵抗性症候群、マルチプルリスクファクター症候群、内臓脂肪症候群などと呼称されてきた病態を統合整理した概念です。

メタボリックシンドローム(MetS)って、何?

メタボリック シンドローム

代謝（異常）症候群



内臓脂肪の蓄積によって、生活習慣病のもととなる、
血糖、脂質、血圧などの代謝異常が重なり合った状態

•メタボリックシンドロームとは

メタボリックシンドロームとは、代謝異常症候群です。
内臓脂肪の蓄積によって、生活習慣病のもととなる、血糖、
脂質、血圧などの代謝異常が重なり合った状態をいいます。

メタボリックシンドローム (MetS)

- 1999年 WHOが診断基準を策定
- 2001年 米国コレステロール教育プログラム
成人治療ガイド(NCEP-ATPⅢ)が
診断基準を報告
- 2005年 国際糖尿病連合が診断基準を報告
- 2005年4月 メタボリックシンドローム診断基準検討
委員会から国内8学会合同のメタボリック
シンドロームの定義を発表

•メタボリックシンドロームの経緯

1998年にWHO(世界保健機関)が“メタボリック症候群”という名称でその診断基準を発表しました。

2001年に簡便なNCEP-ATPⅢ診断基準ができ、これが世界的に普及し、さらに2005年に、国際糖尿病連盟(IDF)は腹部肥満を必須項目とするメタボの世界統一診断基準を報告しました。

日本においては、2005年にメタボリックシンドローム診断基準検討委員会から国内8学会合同のメタボリックシンドロームの定義が発表されました。

メタボリックシンドローム (MetS) 診断基準

		定義レベル
必須項目	ウエスト周囲径	
	男性	≥ 85 cm
	女性	≥ 90 cm
追加項目	トリグリセライド	≥ 150 mg/dL
	HDLコレステロール	< 40 mg/dL
	いずれか、又は両方	
	最高(収縮期)血圧	≥ 130 mmHg
	最低(拡張期)血圧	≥ 85 mmHg
		いずれか、又は両方
	空腹時血糖	≥ 110 mg/dL

内臓脂肪を
反映

メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: 日本内科学会雑誌, 94 (4), 794-809, 2005

・メタボリックシンドローム (MetS) 診断基準

日本におけるMetSの診断には、必須項目としてウエスト周囲径が男性で85cm以上、女性で90cm以上であることがまず前提となります。これは男女とも内臓脂肪面積が100cm²であることに相当します。

これに加えて、

脂質代謝異常(高中性脂肪血症・低HDLコレステロール血症)、高血圧、高血糖の各項目のうち、2つが基準値を超えていればメタボリックシンドロームと診断されます。

WHO、アメリカ合衆国、日本では多少診断基準が異なります。

メタボリックシンドローム(MetS) そのリスク

メタボリックドミノ

① 食べ過ぎや運動不足などの生活習慣の乱れがあると、その乱れが引き金となって、肥満が起こり、インスリン抵抗性が生じます。



② その後、食後高血糖、脂質異常症、高血圧が次々に起こり、メタボリックシンドロームになります。

③ さらに生活習慣病のリスクがいくつも重なると、ドミノ倒しのように脳卒中や糖尿病が発生し、生命予後を脅かします。

伊藤裕：日本臨牀.61(10),1837-1843,2003

・メタボリックドミノ

メタボリック症候群によって高血圧、肥満、脂質異常症、高血糖の「死の四重奏」を引き起こし、それが連鎖反応のように次々に色々な疾患に結びついてしまうことをドミノ倒しに例えて、メタボリックドミノと呼びます。

最初は食べ過ぎや飲み過ぎ、運動不足や寝不足、ストレスなどの生活習慣の乱れが引き金となり、肥満、インスリン抵抗性が生じます。そしてドミノが徐々に倒れるように、高血糖、脂質代謝異常、高血圧を経て、透析、失明、下肢切断、脳卒中、心不全というような段階まで到達してしまいます。

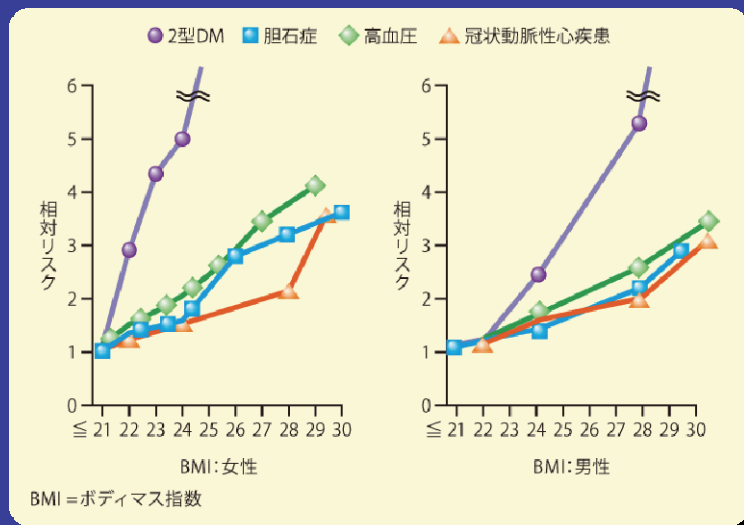
メタボリックシンドロームになると

* 糖尿病を発症するリスクは
約 **7~9** 倍

* 心筋梗塞や脳卒中を発症するリスクは
約 **3** 倍

- **メタボリックシンドロームと糖尿病、心疾患発症リスク**
メタボリックシンドロームになると、糖尿病の発症リスクは7~9倍、心筋梗塞や脳卒中を発症するリスクは約3倍であると報告されています。
(22~81歳のベースライン時にCVD のない3,323人に対するMetSとCVDおよびCHD、2型糖尿病新規発症との関連について8年間追跡したコホート研究)

BMIと心血管系疾患(CVD)との関係



肥満しているほど、心血管系疾患の発症リスクが高くなる

Willet, W.C. et al.: N. Engl. J. Med., 341, 427-434, 1999

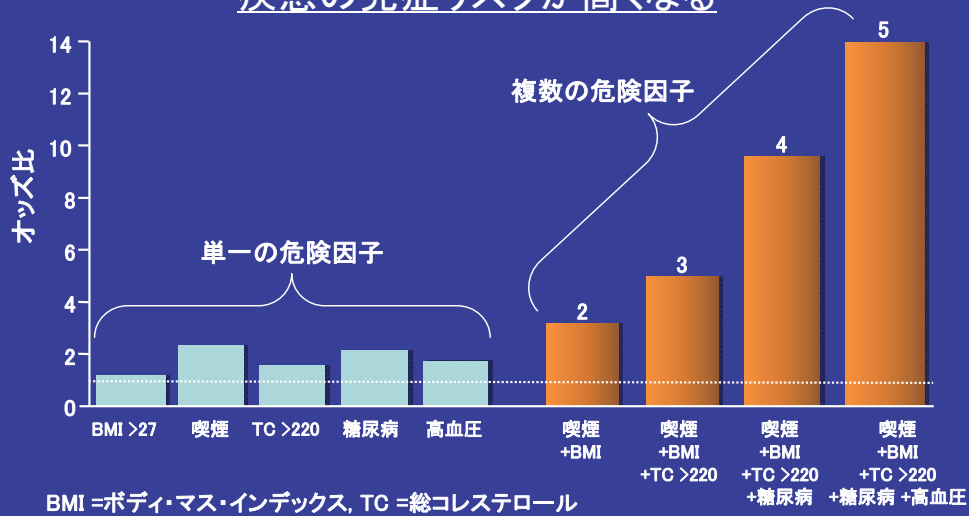
・BMIと心血管系疾患(CVD)との関係

1999年に発表されたデータでは、BMIが増えるほど、すなわち肥満度が高くなればなるほど、心循環器系疾患および胆石症の発症リスクが高くなることが示されています。

特にBMIが22を超えてからは、2型糖尿病の発症のリスクは急激に高くなります。男性と女性では、女性の方がより体重増加に対してリスクの上昇が鋭敏であることがわかります。

虚血性心疾患とリスクファクターの重積

リスクファクターが重積すると
疾患の発症リスクが高くなる



Casey, D.E. et al.: J.Clin.Psychiatry, 65(S7), 4-18, 2004 (Fig.2より作成)

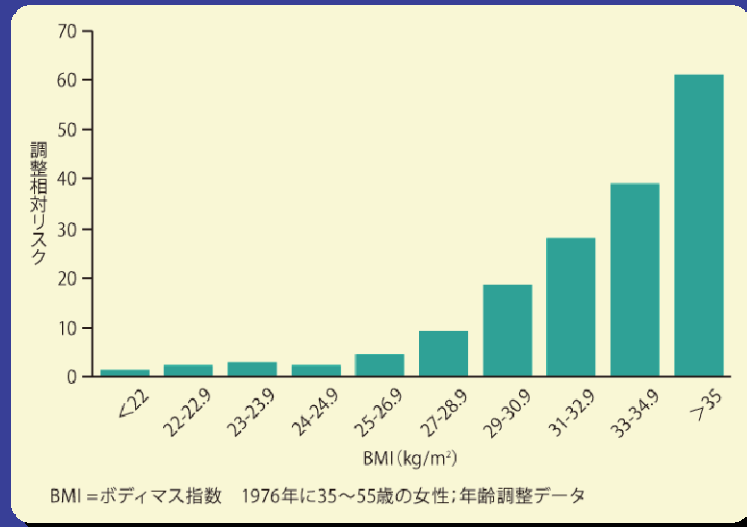
・虚血性心疾患とリスクファクターの重積

心筋梗塞、狭心症、脳卒中等の心血管系イベントのリスクファクターとして、体重増加、喫煙、高コレステロール、糖尿病、高血圧の5つが知られています。

それぞれのリスクファクターは、そのひとつひとつは若干リスクをあげる程度にしかすぎませんが、そのリスクファクターが重なることによって飛躍的にそのリスクは高くなっていきます。

5つのリスクファクターが重なるとそのリスクは約14倍になります。

BMIと2型糖尿病の相対リスク



肥満しているほど、糖尿病の発症リスクが高くなる

Colditz, G.A. et al.: Am.J.Epidemiol., 132, 501-513, 1990 (より作成)

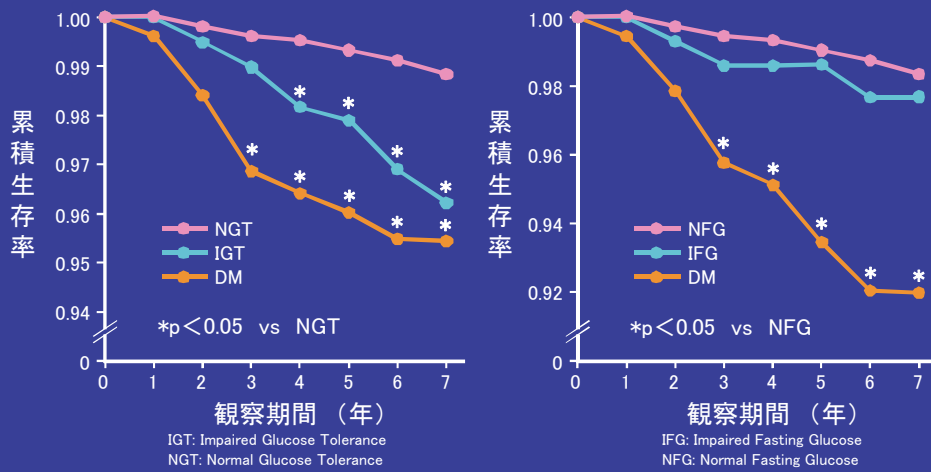
• BMIと2型糖尿病発症リスク

1990年にBMIと2型糖尿病の発症リスクを調査した研究が発表されました。それによると、1976年から行われた11万人のアメリカ人女性を対象にしたコホート研究で、BMIが23～23.9の女性は、BMIが22未満の女性に比べて2型糖尿病の発症リスクが3.6倍であることがわかりました。

そしてBMIが増えれば増えるほど糖尿病発症リスクも増加していき、18歳以上では20～35kgの体重増加で相対リスクが11.3倍に、35kgの増加で17.3倍になることが報告されました。

糖尿病・IGT/IFGと心血管系疾患 - 舟形町研究 -

心血管系疾患死亡に対するIGT/IFG・糖尿病の累積生存率



(境界型)糖尿病になると生存率が低くなる

Tominaga, M. et al.: Diabetes Care, 22:920-924, 1999

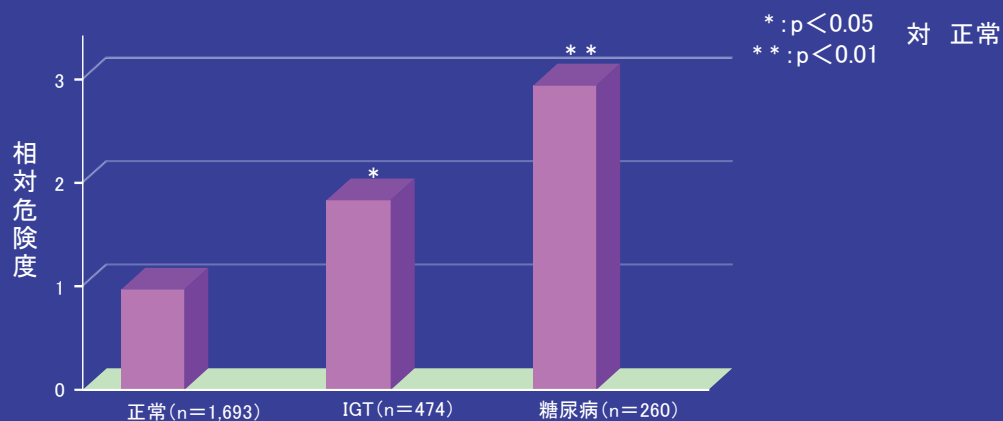
・糖尿病・IGT/IFGと心血管系疾患 - 舟形町研究 -

山形県舟形町における疫学研究は1970年代より糖尿病を中心として35歳以上の住民を対象に続けられているものです。糖尿病患者で心血管疾患のリスクが高いことに加え、境界型糖尿病患者でも正常に比べ有意に高リスクであることが示されました。

グラフは糖尿病患者、IGT(負荷時耐糖能障害)境界型糖尿病患者においては耐糖能正常者と比して、有意に心血管系疾患による死亡のリスクが高いことを示しています。

*NGTは耐糖能正常者、DMは糖尿病、IGTは負荷時耐糖能障害、IFGは空腹時耐糖能障害。

正常血糖群に対するIGTおよび糖尿病群の 心血管病発症リスク - 久山町研究 -

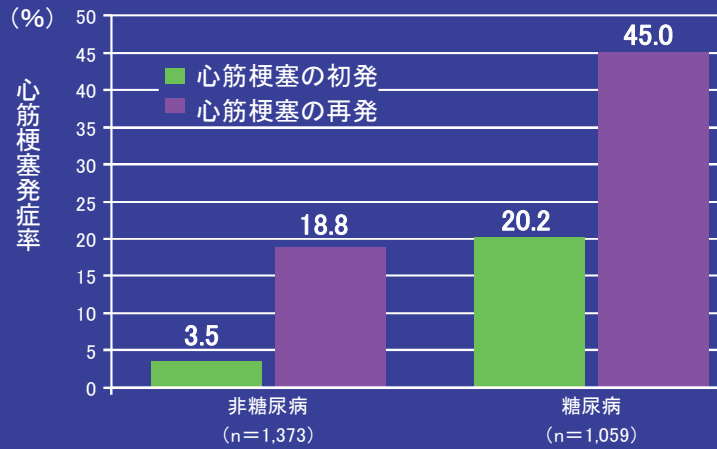


糖尿病、IGTは、心血管病の発症につながる

Fujishima, M .et al.:Diabetes,45(S3) ,S14-S16,1996

- ・正常血糖群に対するIGTおよび糖尿病群の心血管病発症リスク - 久山町研究 -
1961年から、福岡市に隣接した糟屋郡久山町(人口約8,000人)の住民を対象に脳卒中、心血管疾患などの疫学調査が行われています。成人健診において、40-79歳の受診者全員に糖負荷試験を行い、糖尿病の頻度を調べた結果、住民の11%に糖尿病があり、20%は境界型でした。正常群に対する心血管疾患発症相対危険度は、IGT耐糖能異常群で1.9($P < 0.05$)、糖尿病群で3.0($P < 0.01$)。*久山町の住民は全国平均とほぼ同じ年齢・職業分布を持っており、偏りの少ない平均的な日本人集団です。

糖尿病患者の心筋梗塞リスク



糖尿病患者の人が心筋梗塞をおこすリスクは、過去に心筋梗塞をおこした人と同じ程度

Haffner, S.M. et al.: N.Engl.J.Med., 339, 229-234,1998 (Table2より作成)

•糖尿病患者の心筋梗塞リスク

2型糖尿病患者と糖尿病でない人において、心筋梗塞(MI)の発症リスクについて調べた結果が報告されています。フィンランド人を対象とした7年間の追跡調査において、非糖尿病患者1,373人の新たなMIの発生率は、MI既往歴のない人で3.5%、既往歴のある人で18.8%であることがわかりました。それに対し、2型糖尿病患者でのMI発生率は既往歴がある場合は45.0%となり、そのリスクは非糖尿病患者に比べて約2.4倍に高くなっています。しかも2型糖尿病を発症しているだけで、MIの既往歴がなくとも発生率が20.2%に達し、それはつまりMIの既往歴がある人と同程度のリスクでした。

糖尿病について

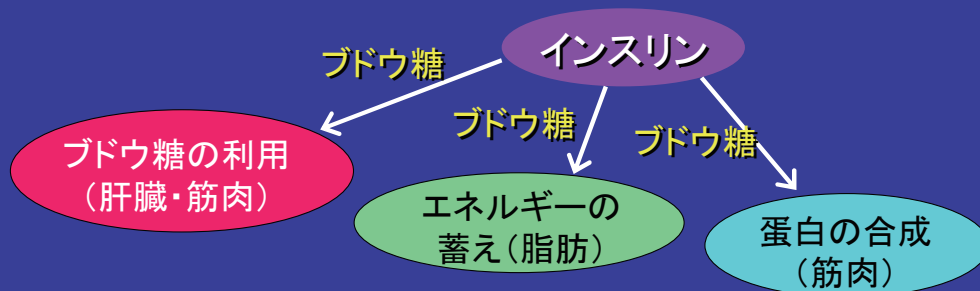
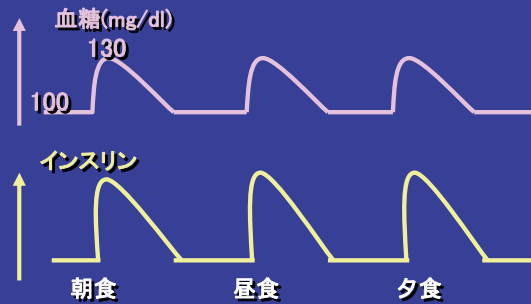
糖尿病とは

- ・ **インスリン**の作用不足によって起こる慢性的な**高血糖**
血糖値(血液中のブドウ糖濃度)が基準値以上に高い状態が続く病気
(空腹時 126mg/dl、食後 200mg/dl)
- ・ それに伴って、全身の**血管**や**神経**が障害を受け、**様々な合併症**が起こってくる病気

・糖尿病とは

糖尿病(Diabetes Mellitus: DM)は、血糖値(血液中のブドウ糖濃度)が病的に高い状態をさす病名です。血糖値やヘモグロビンA1c値(HbA1c)が基準値を越えている場合を糖尿病といいます。糖尿病は高血糖そのものによる症状のほか、全身の血管や神経が障害を受け、様々な合併症が起きます。糖尿病は遺伝性が強い疾患であり、家族歴が発症の重要な原因となります。

インスリンは、ブドウ糖からエネルギーを造ります。

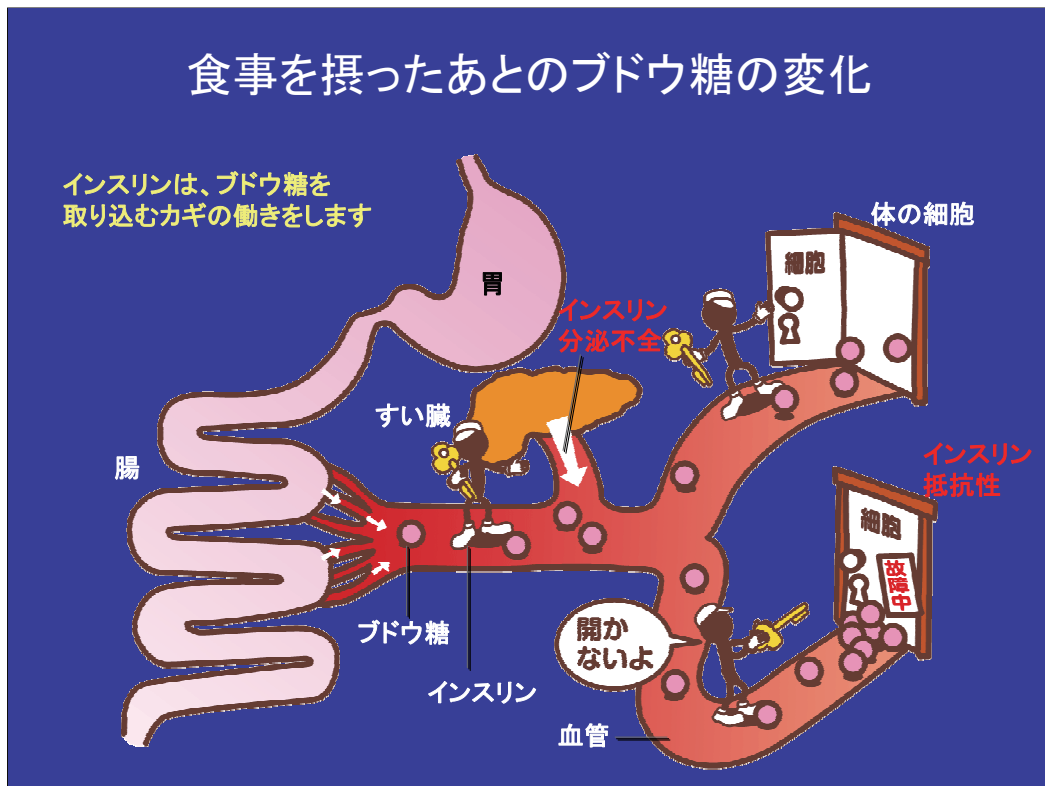


・インスリンの働き

インスリンは、膵臓に存在するランゲルハンス島(膵島)のβ細胞から分泌されるホルモンの一種です。

生理作用としては、主として炭水化物の代謝を調整し、骨格筋におけるブドウ糖の取り込みと蛋白質の合成、肝臓における糖新生の抑制、グリコーゲンの合成促進・分解抑制、脂肪組織における糖の取り込みと利用促進、脂肪の合成促進・分解抑制などを行います。

食事を摂ったあとのブドウ糖の変化



・食事後のブドウ糖の変化

インスリンはブドウ糖を取り込む鍵の働きをします。

消化管から吸収されたブドウ糖はインスリンによって糖代謝(糖利用)が行われます。

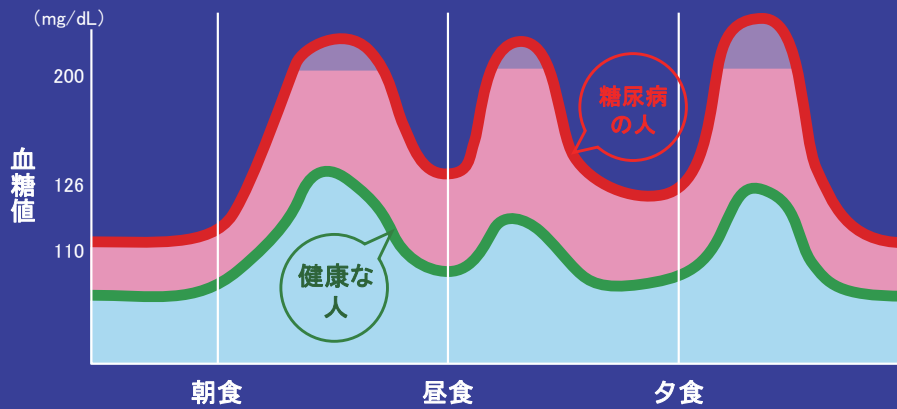
インスリン分泌不全が起きると、ブドウ糖が細胞に取り込まれなくなり、血液中のブドウ糖が利用できず、血糖値が上昇します。

また、インスリン抵抗性(インスリンに対する細胞の感受性が低下)

の状態では、インスリンの分泌量は十分足りていても、高血糖になります。

血糖値の日内変動

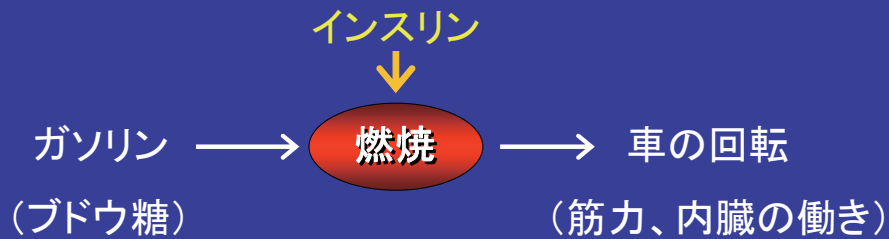
健康な人と糖尿病の人の1日の血糖値(模式図)



・血糖値の日内変動

1日の血糖値の動きは、腸管からの糖の吸収と肝臓からの糖産生、および血液から全身の組織への糖の取り込みによって規定されています。健康人の空腹時の血糖値は80-90 mg/dlで、食事をするとその値は120-140mg/dlに上昇しますが2時間以内に急速にもとのレベルに戻るという極めて狭い範囲に恒常性が維持されています。この調節機構が障害されて来る代表的な病気が糖尿病です。糖尿病の治療の目的はこの血糖値の変動を極力健康な人と同じ状態に近づけることにあります。

エンジンはガソリンを燃やして車を回します。
人体はブドウ糖を燃やします。



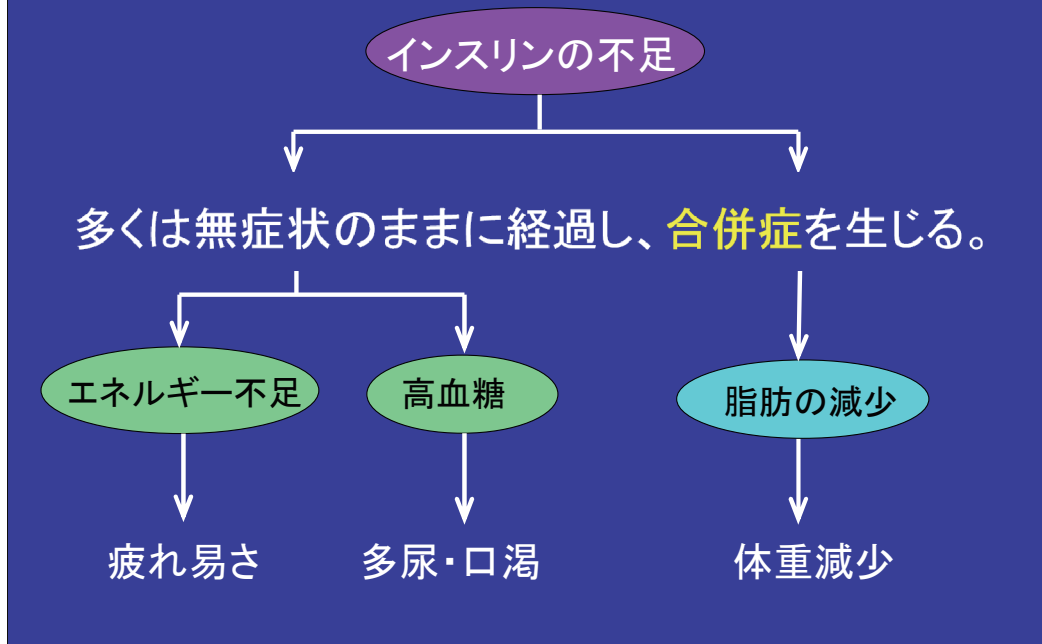
インスリン不足(糖尿病)
||
タンクは満タンなのに
ガソリン欠乏!

•ブドウ糖の働き

ブドウ糖は細胞に運ばれると、筋肉や内臓組織のエネルギーとして使われます。ブドウ糖がインスリン不足などによって上手く利用されなくなると、糖尿病になります。

これを車にたとえると、ブドウ糖はガソリンであり、筋肉・内臓組織の働きは車の回転にあたります。インスリンはブドウ糖の燃焼に不可欠であり、インスリン不足の状態すなわち糖尿病は“タンクは満タンであるのに、ガソリン欠乏を来たした状態”をあらわします。

糖尿病では、インスリンの作用不足から、エネルギー不足を生じます。



・インスリンの作用不足と糖尿病

糖尿病では、インスリンの作用不足により、ブドウ糖の利用率が低下、それによりエネルギー不足→疲れやすさ、高血糖→多尿・口渇といった症状があらわれます。

また、脂肪組織の減少により体重が減少します。

しかし、多くの場合、無症状のままに経過し、合併症を生じます。

糖尿病には、2つのタイプがあります。

1型糖尿病

- ・膵臓インスリン分泌細胞に対する自己免疫疾患
- ・急激に発症するが、徐々に進行することもある。
- ・年齢には関係ない(小児でも、成人でもみられる)。
- ・治療は、インスリン療法を原則とする。

2型糖尿病

- ・体質と生活習慣に起因する(生活習慣病)。
- ・無症状で発見されることが多い。
- ・食事・運動療法に経口薬とインスリン療法を組み合わせる。

・糖尿病の分類

糖尿病は、発症の機序によって1型糖尿病と2型糖尿病に分類されています。

2型糖尿病の成り立ち(2つの要因の関係)

遺伝的素因

- ・家族に糖尿病がある。
- ・妊娠時に糖尿病といわれた。
- ・糖尿病遺伝子

生活習慣

- ・肥満、過食
- ・運動不足
- ・メンタルストレス

インスリン分泌
の不全

インスリン作用の低下
(インスリン抵抗性)

インスリン欠乏状態

糖尿病

「太ってないのに、糖尿病?」

「家族には、糖尿病がないのになぜ?」

・2型糖尿病の成り立ち

2型糖尿病が発症する原因として、遺伝的素因によるインスリン分泌不全と、過食、運動不足といった生活習慣によるインスリン作用の低下があります。どちらもインスリンがうまく働いていない状態であり、これによって血糖値がコントロールできなくなり、糖尿病になります。

血糖値に関する指標

- ・ **血糖**

食事の摂取、運動などで容易に変動する。朝起きてから食事を取らずに測定した空腹時血糖と、どんなときに測ってもよい随時血糖がある。

- ・ **HbA1c**

採血時から過去1~2ヶ月の平均血糖値を反映する。赤血球寿命と関連があり、溶血のある場合は解釈に注意を要する。

- ・ **グリコアルブミン**

最近2週間の平均血糖値を反映する。血漿蛋白質の半減期が短くなる病態下では低値となる。

- ・ **血糖値に関する指標**

空腹時血糖(mg/dl) : 正常型 110未満 境界型 126未満 糖尿病型 126以上
2時間後血糖(mg/dl) : 正常型 140未満 境界型 200未満 糖尿病型 200以上
HbA1c: 正常型 5.6%以下 境界型 5.6~6.1% 糖尿病型 6.1%以上

インスリンに関する指標

- ・ **75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)**

耐糖能障害を示す検査。ブドウ糖75gを含んだ溶液を服用し、時間経過に従って、血糖値、血中インスリン値などを測定する。

- ・ **血中インスリン**

インスリン抵抗性の指標。インスリン分泌能を見るためにも血中インスリン濃度の測定は必要である。

- ・ **HOMA-IR**

他のインスリン抵抗性の値と相関するといわれ、外来でも行うことができる簡便な指標である。

$\text{HOMA-IR} = \text{空腹時インスリン値} (\mu\text{U/ml}) \times \text{空腹時血糖値} (\text{mg/dl}) / 405$ で計算される。2.5以上でインスリン抵抗性。

・インスリンに関する指標

ここに記載されている指標はインスリン抵抗性の指標であり、インスリン分泌能を測定する指標として、インスリン分泌指数などがあります。

*インスリン分泌指数: 75g経口ブドウ糖負荷試験にて負荷後30分の血中インスリン増加量を血糖値の増加量で除した値をインスリン分泌指数といいます。0.4以下が糖尿病型です。

糖尿病診断基準の根拠

- ・ 75gOGTTの2時間値が200mg/dl以上になると、網膜症の発症率が急上昇する
- ・ 75gOGTTの2時間値200mg/dlの患者では、空腹時血糖値は126mg/dl程度になる
- ・ HbA1cが6.1%以上と網膜症の発症とが関連する

糖尿病診断基準に関する調査検討委員会：糖尿病,53(6),450-467,2010(より一部改変)

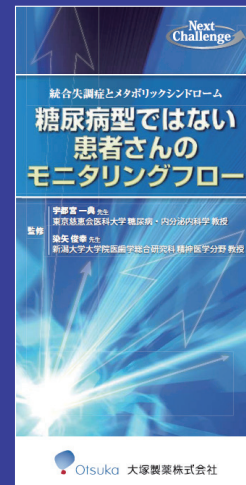
・糖尿病診断基準の根拠

現在の糖尿病診断基準の根拠となる75gOGTTの値とHbA1cの値は上記によって示されます。

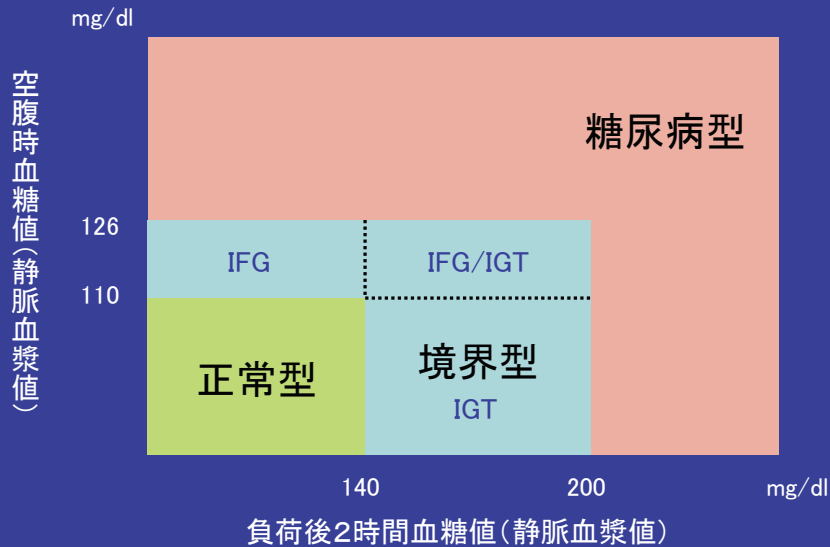
糖尿病の臨床診断

糖尿病の診断については、糖尿病診断基準に関する調査検討委員会作成のフローチャートを参照ください。

治療者向けに配布していますツールに掲載されています。
(提供:大塚製薬)



75gOGTTによる判定区分



IGTはWHOの診断基準に取り入れられた分類。
IFGは空腹時110～125mg/dlで、2時間値を測定した場合は140未満の群を示す。

・糖尿病の診断(75gOGTTによる判定)

糖尿病の診断には、「空腹時血糖値」と「糖負荷(OGTT)2時間値」から、正常と糖尿病を区別し、そのどちらにも入らない場合を境界型とすること。さらに、境界型は「IFG(空腹時耐糖能障害)」と「IGT(負荷時耐糖能障害)」に分けられます。

「空腹時血糖値」が110mg/dl未満が正常(型)、126mg/dl以上が糖尿病(型)です。糖尿病の検査では、75gのブドウ糖を飲んで、「2時間後の血糖値」で判断します。負荷2時間後の血糖値が140mg/dl未満が正常(型)、200mg/dl以上が糖尿病(型)です。

「空腹時血糖値が110mg/dl以上126mg/dl未満の範囲」と「2時間後血糖値が140mg/dl以上200mg/dl未満の範囲」を合わせて「境界型」と呼びます。空腹時血糖値の正常と糖尿病(型)との間の範囲を「IFG(空腹時耐糖能障害)」、2時間後血糖値の正常と糖尿病(型)との間の範囲を「IGT(負荷時耐糖能障害)」と呼んでいます。境界型の中でも、IGTは糖尿病に移行しやすく、心血管病の発症のリスクが高くなることが知られています。

尿糖について

血糖がある値の壁を越えると再吸収しきれなくなり、尿中に糖が排泄されてきます。この壁を腎臓の糖排泄「閾値(いきち)」といい、通常170~180 mg/dlです。つまり、尿糖が出ていなければ一般的に血糖値は180mg/dl以下であると言えます。

しかし閾値が低い場合には血糖値が100 mg/dl 程度でも尿に糖が漏れます。これは尿に糖は出ていますが、糖尿病ではなく腎性尿糖と呼ばれます。

また尿糖が出ていなくても血糖値が糖尿病診断基準値を上回っている場合があります、やはり糖尿病の診断には血液検査が必要となります。

•尿糖について

わずかに変色する擬陽性か、強く変色する陽性なら、糖尿病が疑われます。尿糖検査で陽性なら、糖尿病が疑われます。しかし、尿糖が出ていなくても血糖値が糖尿病診断基準値を上回っている場合があります、やはり糖尿病の診断には血液検査が必要となります。

糖尿病の急性合併症

- ・ **糖尿病ケトアシドーシス(DKA)**

極度のインスリン欠乏により、高血糖(250mg/dl以上)、高ケトン血症、アシドーシスを来した状態。

- ・ **高浸透圧高血糖症候群**

著しい高血糖(600mg/dl以上)と高度の脱水に基づく高浸透圧血症により、循環不全を来した状態。

- ・ **感染症**

尿路感染症、皮膚感染症など感染症にかかりやすい。
足の皮膚感染症は壊疽の原因になりうる。

- ・ **糖尿病の急性合併症**

糖尿病急性合併症として、糖尿病性昏睡と急性感染症があげられます。

*ケトアシドーシス:インスリンがなくなりケトン体が増え血液が酸性となる状態。

糖尿病の慢性合併症

- ・ 細い血管の障害によって起こるもの
(小血管障害)
 - ・ 糖尿病性網膜症
 - ・ 糖尿病性神経障害
 - ・ 糖尿病性腎症
- ・ 動脈硬化症によって起こるもの(大血管障害)
 - ・ 脳梗塞
 - ・ 虚血性心疾患(狭心症、心筋梗塞)
 - ・ 足の血管閉塞(閉塞性動脈硬化症)

・糖尿病の慢性合併症

糖尿病慢性期合併症とは糖尿病に罹患してから数年を経て発症する合併症です。

糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症の3つを細い血管の障害によって生じるものとして、小血管障害といい、動脈硬化症によって生ずる、脳梗塞、虚血性心疾患、閉塞性動脈硬化症を大血管障害といいます。

上述の3つの小血管障害は“糖尿病の3大合併症”といいます。

日本人の糖尿病の特徴

もともとインスリン分泌が低下している日本人は、軽度の肥満(小太り)でも糖尿病になりやすく、太ると悪化しやすい。

・日本人の糖尿病の特徴

欧米人の糖尿病には肥満が大きく関係しているのに対して、日本人の糖尿病では肥満の程度は軽いことが知られており、人種や民族によって糖尿病を引き起こす仕組みが異なっているものと考えられています。

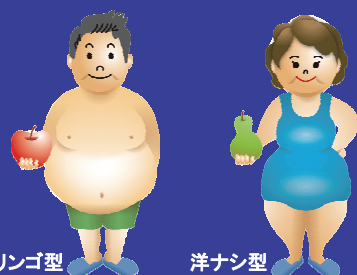
肥満には2つのタイプがあります

皮下脂肪型肥満 「洋ナシ型肥満」

下腹部、腰のまわり、太もも、おしりのまわりの皮下に脂肪が蓄積するタイプ

内臓脂肪型肥満 「リンゴ型肥満」

内臓のまわりに脂肪が蓄積するタイプ



リンゴ型

洋ナシ型



『かくれ肥満』

・肥満のタイプ

肥満は、下腹部、腰のまわり、太もも、おしりの皮下に脂肪が蓄積する「洋ナシ型肥満」と、内臓のまわりに脂肪が蓄積する「リンゴ型肥満」に分類されます。

洋ナシ型肥満は、「皮下脂肪型肥満」であることが多く、若い女性に多く見られます。リンゴ型肥満は、「内臓脂肪型肥満」であることが多く、男性や更年期以降の女性に多く見られます。かくれ肥満とも言われます。とくに危険なのが「内臓脂肪型肥満」で、高血圧、糖尿病などの合併症が発症しやすいといわれています。

内臓脂肪と皮下脂肪、何が違うのか？

* 内臓脂肪も皮下脂肪ともに過剰なエネルギーを
備蓄する貯蔵庫

内臓脂肪 → 普通預金

たまる時は早期にたまって、空腹になるとすぐに燃える。

皮下脂肪 → 定期預金、積立預金

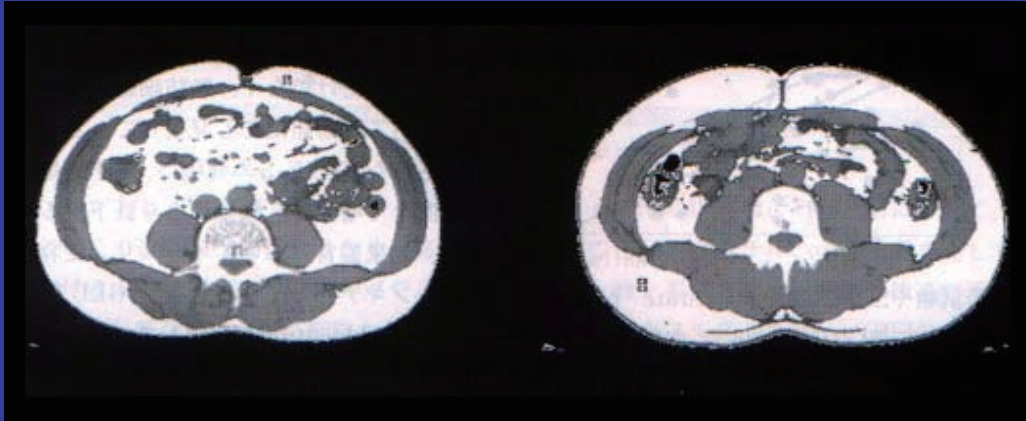
たまる時も燃える時も非常にゆっくり。

•内臓脂肪と皮下脂肪の違い

内臓脂肪は血行の良い内臓の周囲にあるため、蓄積されるのも早く、
分解されるのも早いのが特徴です。

一方、皮下脂肪は内臓脂肪に比べると代謝が悪いため、分解されにくい
性質を持っています。

どちらが内臓脂肪型肥満でしょうか？



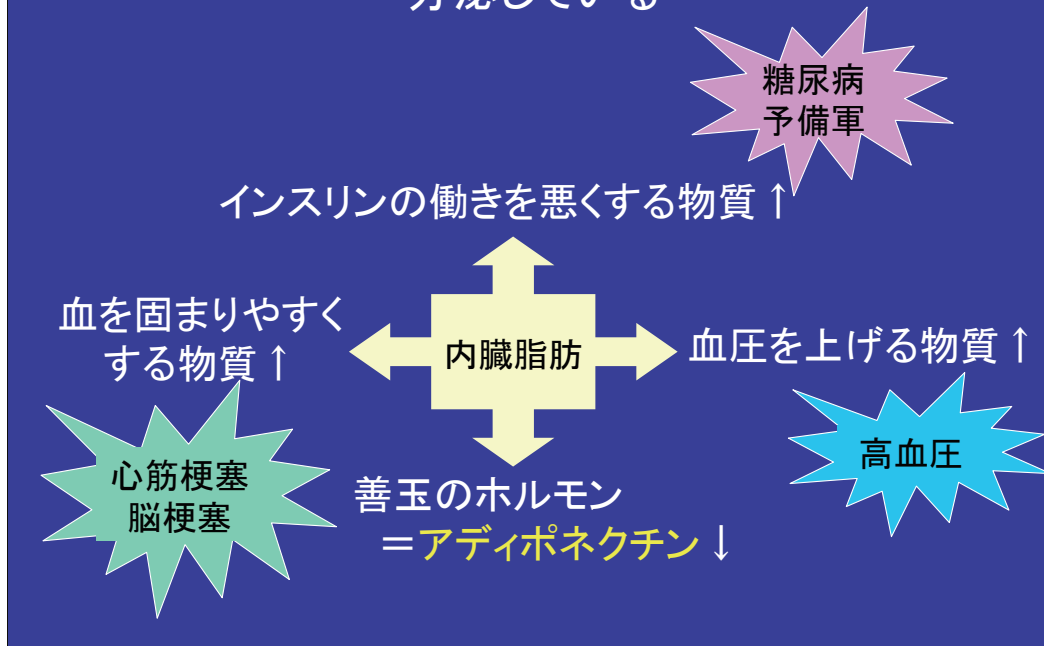
内臓脂肪型肥満

皮下脂肪型肥満

•内臓脂肪型肥満

高血圧、脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病は、それぞれが独立した別の病気ではなく、内臓脂肪型肥満が原因であることがわかってきました。

内臓脂肪細胞は、いろいろな物質を分泌している



・内臓脂肪細胞と生理活性物質

脂肪細胞は、中性脂肪をためるエネルギーの倉庫の役目だけではなく、体にとって大切な働きをする多くの物質を作り、分泌していることがわかってきました。その中には、体脂肪の量を監視しているホルモン(レプチン)や、糖や脂質の代謝を調節してインスリンの働きを調節している物質(アディポネクチン)、高血圧や動脈硬化に関係している物質が含まれます。

肥満になると、これらの生理活性物質(アディポサイトカイン)や酵素の働きや量に異常がもたらされ、メタボリックシンドロームにつながることで分かります。

*「アディポ」は「脂肪の」という意味です。

統合失調症と
メタボリックシンドローム/糖尿病

精神障害患者の代謝リスクに寄与する社会的因子

- ・ 偏った食生活^{1,2}
- ・ 運動不足²
- ・ 喫煙^{1,2}
- ・ 薬物乱用²⁻³
- ・ 不十分なセルフケアおよび処方療法の遵守³
- ・ 経済的困難⁴
- ・ 医療制度の利用および調整に関する制限³

1. McCreddie RG.et al.: Br J Psychiatry, **183**,534-539,2003

2. Brown S.et al.: Psychol Med, **29**,697-701,1999

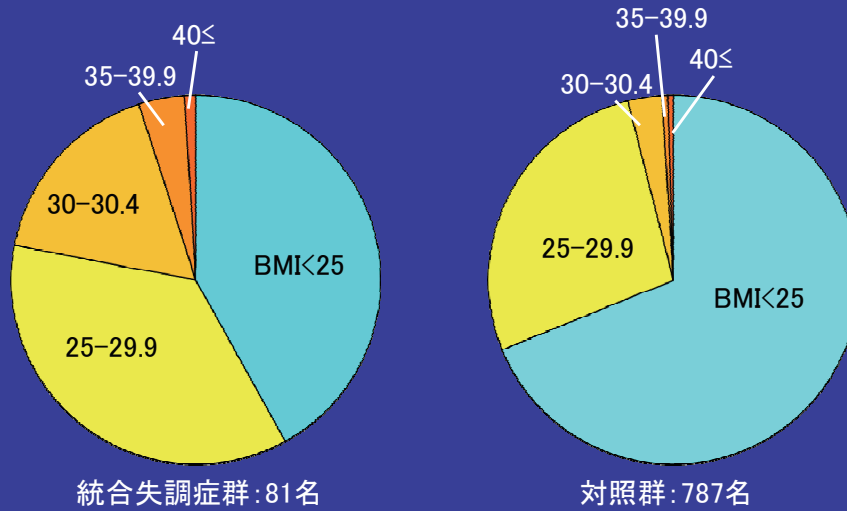
3. Goldman LS.et al.: J Clin Psychiatry, **60**(S21),10-15,1999

4. Hughes JR.et al.: Am J Psychiatry, **143**,993-997,1986

・精神障害患者の代謝リスクに寄与する社会的因子

精神障害患者さんは、代謝異常に対するリスク因子を数多く持っています。たとえば統合失調症患者さんの食事は一般人に比べて脂肪分が多く食物繊維が少ない食生活であり、運動もほとんどしない人が多いと報告されています。喫煙率やアルコールの摂取率も一般人に比べて高いとされています。

統合失調症と肥満



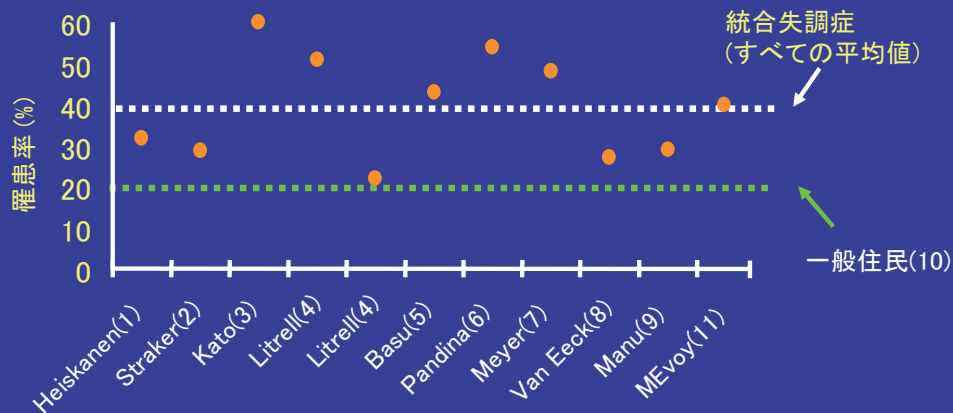
BMI: Body mass index = 体重(kg) / 身長(m)²

秀野武彦: 脳の科学.25(5).461-471.2003 (図1より作成)

•統合失調症と肥満

抗精神病薬を長期に服用する統合失調症患者さんと年齢を一致させた人間ドック受診者を対象として、体重分布を調査したところ、抗精神病薬服用群では、BMI > 25のものは58%、BMI > 30に限っても、21.2%と対象群と比べて高率でありました。

統合失調症患者と一般住民の メタボリックシンドローム罹患率の比較



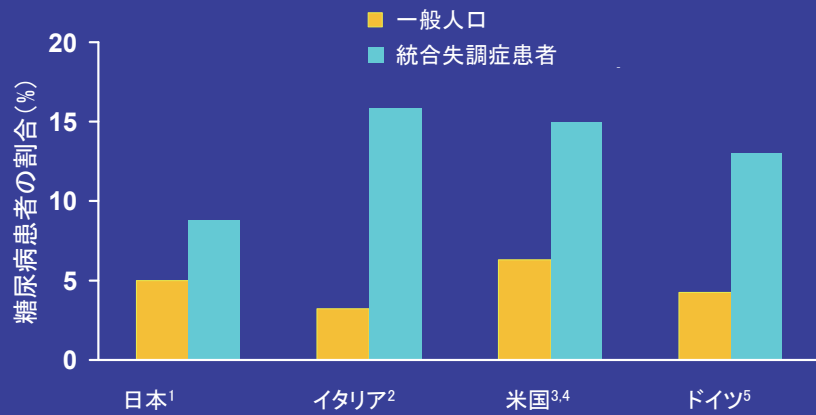
1-Tuula,H.et al.:J.Clin.Psychiatry,64,575-579,2003 2-APA 2003 3-APA 2003 4-APA 2003
5-Bipolar disorders. In press. 6-APA 2004 7-in submission 8-WPA 04
9-DALM 04 10-JAMA. 2002 11-Schizophre Res. 2005

•統合失調症患者と一般住民のメタボリックシンドローム罹患率の比較

統合失調症患者と一般人口におけるMetSの罹患率に関する調査報告をまとめています。一般人口のMetSの罹患率は平均で20%であるのに対して、統合失調症患者の罹患率は平均で40%でした。

統合失調症患者のMetS罹患率は一般人口と比べて高いことが分かります。

統合失調症患者における2型糖尿病の発生率



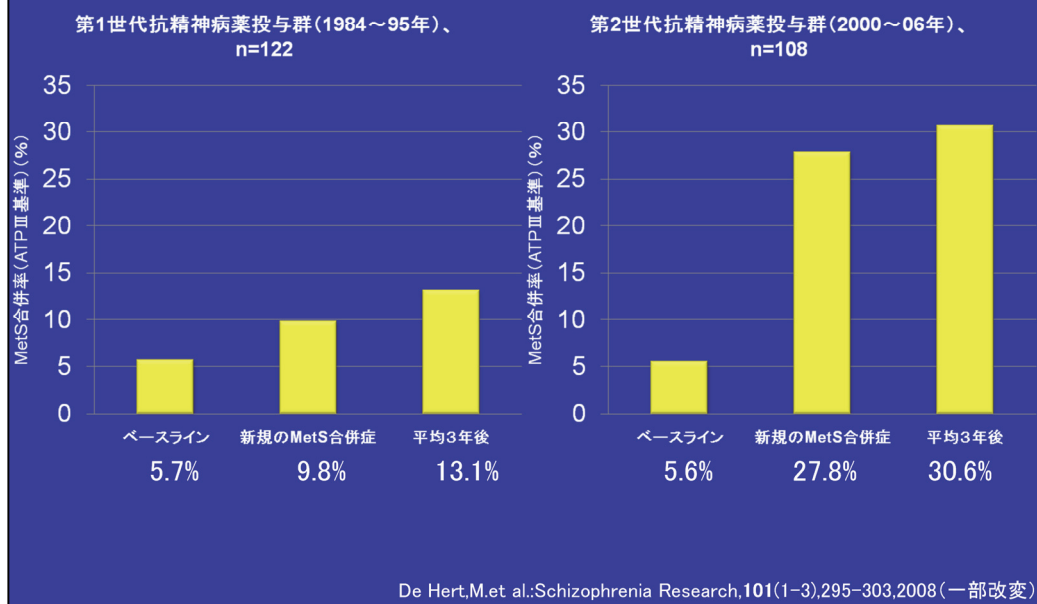
1. Tabata,H.et al.:J Med Assoc Thai,**70**(S2),90-93,1987; 2. Mukherjee,S.et al.:Compr Psychiatry,**37**,68-73,1996;
3. Dixon,L.et al.:Schizophrenia Bulletin,**26**,903-912,2000; 4. CDC. National Diabetes Fact Sheet. 2003. Rev ed. Atlanta, GA;
5. Kissling,W.et al.:In press.

・統合失調症患者における2型糖尿病の発生率

欧米と日本における一般人口と統合失調症患者における2型糖尿病患者の割合について報告したデータを並べたものです。それぞれの国において、統合失調症患者の2型糖尿病有病率は一般人口と比べて高いことが分かります。

抗精神病薬とMetS/糖尿病

抗精神病薬治療平均3年後のMetS合併状況

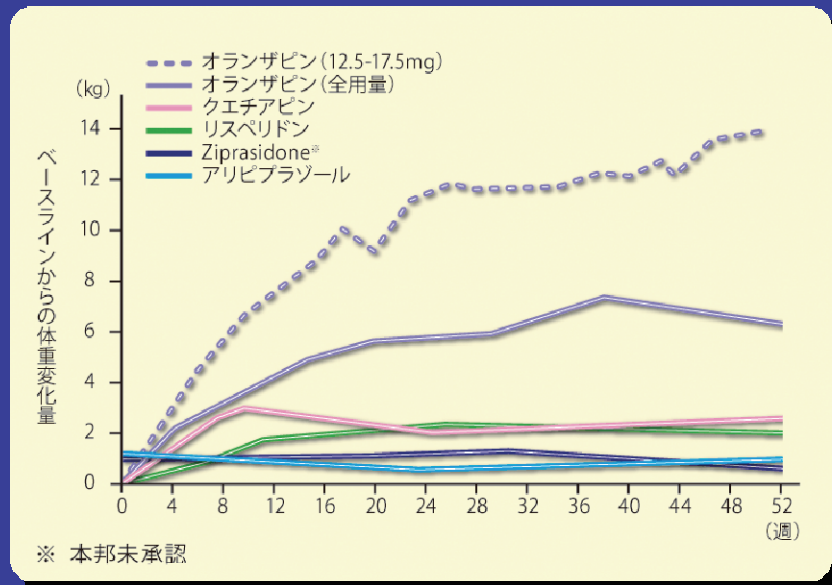


・抗精神病薬治療を行った患者の平均3年後のMetS罹患率

第一世代、第二世代薬を投与された患者の治療開始後平均3年後のMetSの罹患率を示しております。

ベースラインと比べて治療3年後のMetS合併率を見ますと、第一世代抗精神病薬投与群では約2.5倍上昇するのに対して、第二世代抗精神病薬投与群では、約6倍にも上昇しているという結果でした。

第二世代薬1年間の平均体重変化

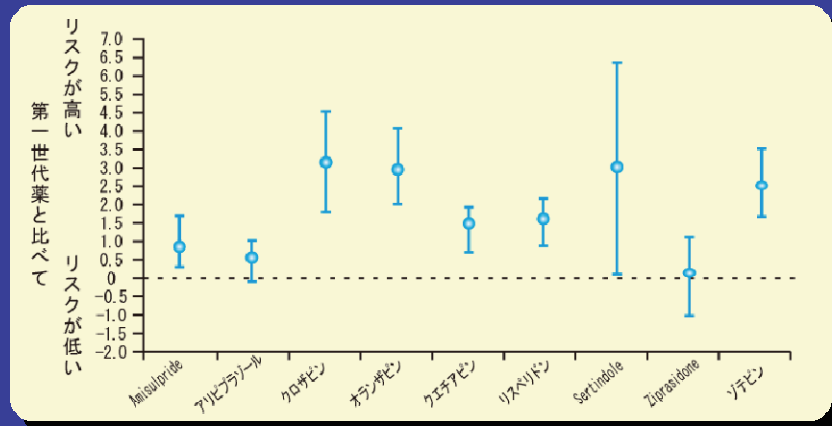


Casey, D.E.: Am. J. Med., 118(S2), 15S-22S, 2005

• 第二世代薬1年間の平均体重変化

抗精神病薬には体重増加作用があることが報告されています。Caseyは第二世代薬の長期投与試験5つの体重変化を比較し、投与1年後の平均体重変化量をみたところ、いずれの薬剤も投与後早期に体重の増加があり、さらには薬剤によって変化量に違いがみられました。

第二世代薬の体重増加作用の比較 第一世代薬との比較(メタ解析)

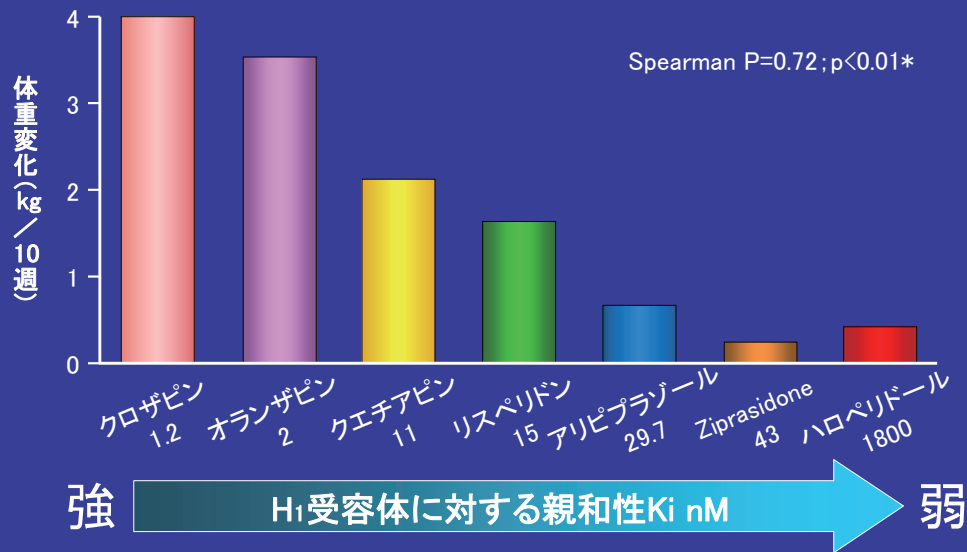


第一世代薬でも体重増加が起こることが知られていましたが
第二世代ではよりはっきりと起こることが分かりました。

Leucht,S.et al.:Lancet.373(9657).31-41.2009

- 第二世代薬の体重増加作用の比較 第一世代薬との比較(メタ解析)**
第二世代薬と第一世代薬との比較試験をメタ解析した結果が2009年に報告されましたが、その中で第二世代薬の体重増加作用についてそれぞれの薬剤ごとに第一世代薬との比較により調べられています。それによると9種類の第二世代薬のうち、体重増加のリスクの高い薬剤と低い薬剤があることがわかりました。

体重増加作用とヒスタミンH₁受容体親和性



*17種の薬剤による体重増加の誘発と12種の受容体に対する親和性の相関性

Kroeze, W.K. et al.: Neuropsychopharmacology, 28, 519-526, 2003 (Table 1より作成)

・体重増加作用とヒスタミンH₁受容体親和性

抗精神病薬17種類のそれぞれについて体重増加作用と、12種類の受容体の親和性との関係をSpearmanの順位相関係数を用いて調べました。

その結果、体重増加作用ともっとも相関性があったのがヒスタミンH₁受容体の親和性 ($\rho = -0.72$, $p < 0.01$) であり、次いで $\alpha 1A$ ($\rho = -0.54$, $p < 0.05$)、5-HT_{2c} ($\rho = -0.49$, $p < 0.05$)、5-HT₆ ($\rho = -0.54$, $p < 0.05$) でした。

さらにここから

主成分分析や判別機能分析を用いて絞り込んでいったところ、もっとも強力でかつただ一つの体重増加予測因子として、ヒスタミンH₁受容体の親和性が残りました。

各抗精神病薬の受容体親和性 (Ki 値: nmol/L) (*in vivo*)

	アリピプラ ゾール	リスペリドン	クエチアピン	オランザピン	クロザピン
D2	0.34	2.2	180	20	130
5-HT-2A	3.4	0.29	220	3.3	8.9
5-HT-2C	15	10	1,400	10	17
α 1	57	1.4	15	54	40
H1	61	19	8.7	2.8	1.8
M1	>10,000	2,800	100	4.7	1.8

データはKi値 (nmol/L) で示す。低いKi値ほど高い親和性を示す。

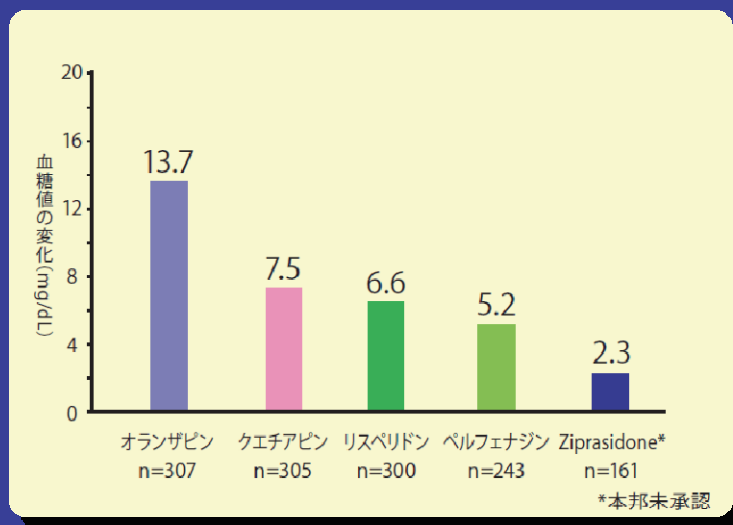
*データはIC₅₀ 値 (nmol/L) で示す。

菊地哲朗 ほか:臨床精神医学,34(4),461-468,2005 (一部改変)

•各抗精神病薬の受容体親和性

主な抗精神病薬とその受容体親和性を示します。親和性はKi値で示されており、数値が小さいほどそれぞれの受容体に対して親和性が高いことを示します。第二世代抗精神病薬について、受容体親和性プロフィールにそれぞれ違いがあることが分かります。

抗精神病薬内服後の血糖値の変化

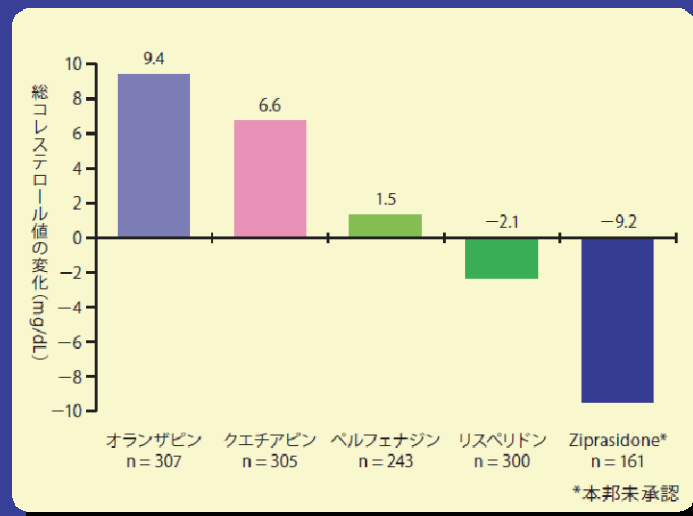


Lieberman, J.A. et al.: N.Engl.J.Med., 353(12), 1209-1223, 2005

•抗精神病薬内服後の血糖値の変化

最近行われた大規模臨床試験CATIE試験では、ベースラインからの血糖値の変化がオランザピン(+13.7)で最も大きく、次にクエチアピン(+7.5)、リスペリドン(+6.6)と続いています。

抗精神病薬内服後の 総コレステロール値の変化



Lieberman, J.A. et al.: N.Engl.J.Med., 353 (12), 1209-1223, 2005

•抗精神病薬内服後の総コレステロール値の変化

薬剤の直接作用も考えられ、Mayerはトリグリセリド値の著明な上昇は、体重増加がまだ顕著でない治療開始時に発現していると報告しています。最近行われた大規模臨床試験C ATIE試験において、オランザピン群(+9.4)、クエチアピン群(+6.6)、ペルフェナジン(+1.5)群では総コレステロール値がベースラインから増加していたのに対して、リスペリドン群、Ziprasidone群では減少していました。

ADA コンセンサス

薬 剤	体重増加	糖 尿 病	脂質異常
クロザピン	+++	+	+
オランザピン	+++	+	+
リスペリドン	++	D	D
クエチアピン	++	D	D
アリピプラゾール*	+/-	-	-
Ziprasidone*	+/-	-	-

D: 結果に一貫性がみられず / +: 増大作用 / -: 作用無し

*: 十分な長期データが得られていない新規薬剤

ジブランドンは本邦未承認

American Diabetes Association: Diabetes Care, 27 (2), 596-601, 2004

•ADA コンセンサス

米国糖尿病学会(ADA)、米国精神医学会(APA)などの関連学会は第二世代薬による体重増加や代謝異常に関するコンセンサス会議を行い、2004年に発表しました。

それによると、クロザピンやオランザピンは他剤に比べて体重増加、血糖および脂質に関する影響が大きいとされています。

リスペリドンとクエチアピンがそれに続き、Ziprasidone(本邦未承認)とアリピプラゾールはさらなる長期試験が必要であるとの注釈がありながら、現状のデータでは体重増加などに対する影響は、無いもしくは少ないとのコンセンサスが報告されました。

MetSのリスクファクター



•MetSのリスクファクター

MetSのリスクファクターとして、統合失調症と代謝異常発生の遺伝的素因の共通性の他に、疾患に起因するものと思われる運動不足・偏った食事などの生活習慣が関与していると考えられています。

さらに、抗精神病薬自身も代謝異常のリスクを増すことが明らかとなり、統合失調症患者さんのMetSのリスクは非常に高いことが分かります。

糖尿病のリスクファクター

- (1) 血縁者に糖尿病患者がいる
- (2) 20代前半よりも体重が10%以上増えている
- (3) 血縁者に肥満、脳卒中、心臓病(狭心症など)がいる
- (4) 砂糖や脂肪分を好んで食べ、過食する
- (5) 車が足がわり(運動不足)
- (6) アルコールをよく飲む
- (7) ストレスが多い(せっかち、イライラ)
- (8) 喫煙20本/日以上

•糖尿病のリスクファクター

遺伝的素因、生活習慣によるもの、その具体的な因子をあげています。

統合失調症患者における糖尿病発症のメカニズム

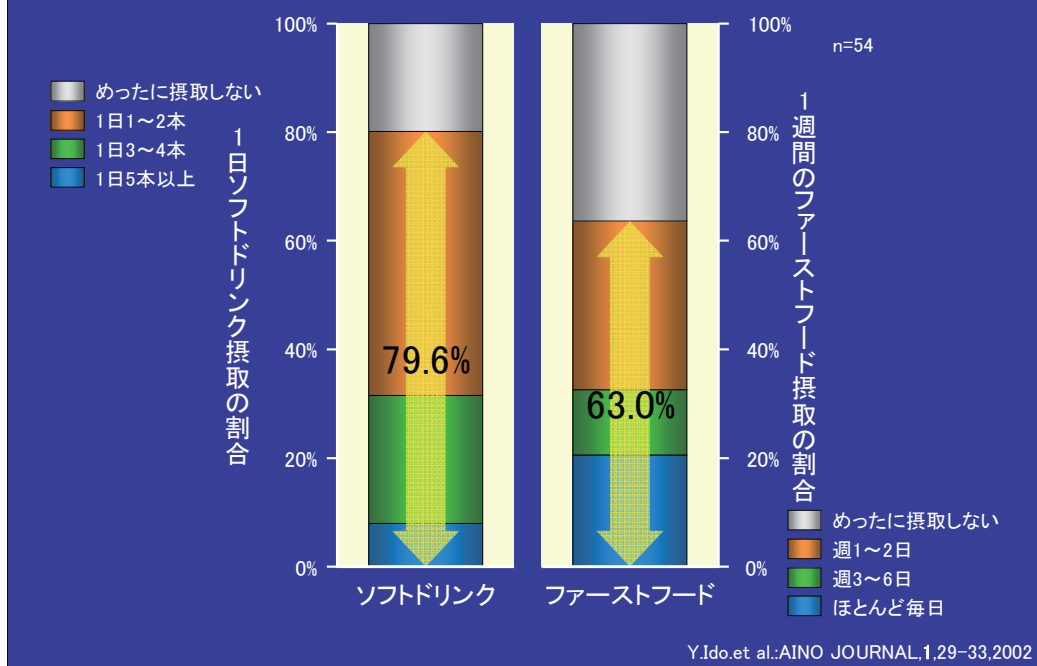
- **統合失調症患者は糖尿病になり易い**
 - 共通の遺伝素因???
 - 生活習慣の乱れ(過食・運動不足・体重増加)
- **抗精神病薬による作用**
 - 食欲亢進、体重増加、代謝異常を引き起こすものがある
 - 口渇を来し、ジュース類の大量摂取を引き起こす可能性
 - 鎮静による活動性の低下

・統合失調症患者における糖尿病発症のメカニズム

統合失調症と代謝異常発生の遺伝的素因の共通性の他に、疾患に起因するものと思われる運動不足・偏った食事などの生活習慣が関与していると考えられています。

さらに、抗精神病薬によっては食欲亢進、体重増加、代謝異常を引き起こすものがあることが明らかとなっています。

統合失調症患者の食習慣



•統合失調症患者さんの食習慣

デイケア通所中と入院中の統合失調症患者さんの生活習慣病発生要因を調べたところ、デイケアの患者さんは清涼飲料水などを1日に1本以上摂取する方の割合は約80%、またファーストフードも1週間に1~2日以上摂取している方が約60%と、食生活に偏りがあることが分かります。

統合失調症患者さんへの健康管理と 心理学的アプローチ

1. 標準体重を知ってもらう(BMI)

BMI、体重測定の意味を理解してもらう

2. 栄養指導を行う

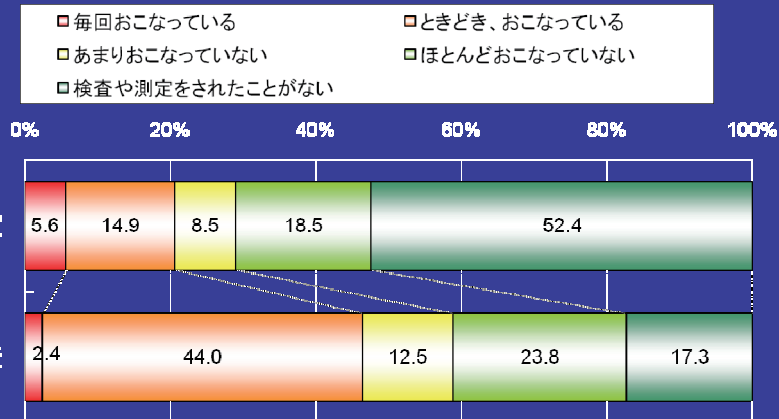
献立に含まれる脂肪の量、エネルギー量について説明し、患者さんへの食生活における問題点の理解と食事管理への取り組みを促します。

•統合失調症患者さんへの健康管理と心理学的アプローチ

体重測定は、肥満にならないよう、適正な体重を維持するために行います。毎日の体重の変化は、血糖コントロールの状態をみるための参考になります。そのためにも、標準体重(BMI)を知っていただくことが必要です。また、適正体重を維持するためにも、栄養指導や運動指導も重要となります。

モニタリング実施状況：患者調査

あなたが診療を受けている医療施設で、どれくらい「体重測定」「血液検査」をされていますか？

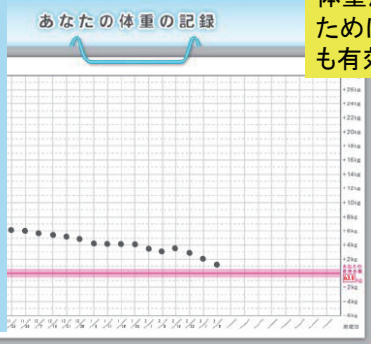


抗精神病薬服用患者さんにおける合併症および生活習慣、モニタリング実施状況に関する調査：(株)エムスリー実施 2010年8月17日-20日実施(293名)

・モニタリング実施状況(患者調査)

(株)エムスリーが実施した抗精神病薬服用患者さんにおける合併症および生活習慣、モニタリング実施状況に関するインターネット調査の結果です。体重、血液検査について、診療を受けている医療施設で実施されているかを伺ったところ、体重測定されている患者さんは「毎回」「ときどき行っている」をあわせても約30%ほどしかおらず、血液検査については約45%にとどまりました。

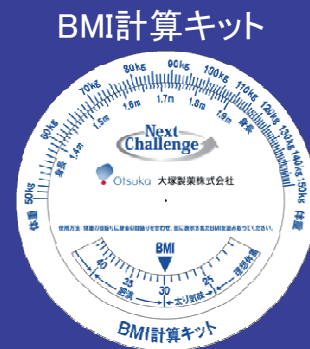
標準体重を知ってもらう —BMI、体重測定の意味を理解してもらう—



体重測定を習慣づけていただくために、このようなツールの活用も有効です。

急激な体重増加や体重減少が見られた場合は主治医に相談しましょう。

体重測定記録カード



提供: 大塚製薬株式会社

- 体重測定を習慣づけていただくために
患者さんに標準体重を知っていただくこと、体重測定の意味を理解していただくために、体重測定記録カードやBMI計算キットなどのツールの活用も有効です。

抗精神病薬を服用している患者さん に対するモニタリング

まずは、診察毎に体重計に乗っていただく
習慣をつけましょう!

そうすることで、患者さんの食生活
や日々の運動量についての会話が
進みます。



・体重測定を実施することから

モニタリングの基本となる体重測定を実施しましょう。
診察毎に患者さんに体重計に乗っていただくことにより
食生活や日々の運動についての会話が進みます。

食事療法

- ・ **カロリー管理** 標準体重1kgあたり25～35kcal
- ・ **バランス** 糖質60%程度、脂質25%程度、たんぱく質15%程度

- ・ **高血圧合併例** 塩分制限7g～8g未満
- ・ **顕性蛋白尿例** 蛋白制限食(0.8g/kgIBW)
- ・ **肝硬変例** カロリーは30kcal/kgIBW程度

・食事療法

食事療法の一例を示しています。

統合失調症患者さんへの栄養指導

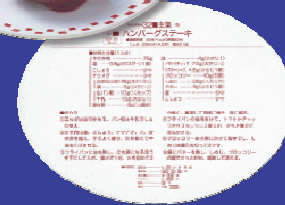
普段の食生活のチェック(斎藤病院デイケア健康教室)

✓	野菜や海藻類をほとんど食べない
✓	朝食は摂らない
✓	ドリンク剤をよく飲む
✓	お酒をたくさん飲む
✓	おやつは必ず食べる
✓	脂っこいものが好き
✓	夕食が遅く、たくさん食べる
✓	食事時間が不規則
✓	つい食べ過ぎてしまう



現在の食生活を振り返り、問題点を理解してもらうために、食生活に関するチェックリストを使用するのも効果的です。

(提供: 斎藤病院)



患者さんにわかりやすく説明するための工夫として、様々な献立の写真が掲載されている書籍や料理カードを用いる場合もあります。

(実物大そのまま料理カード: 群羊社)

•統合失調症患者さんへの栄養指導

栄養指導では、食生活の問題点を確認します。

現在の食生活を振り返り、問題点を理解してもらうために、食生活に関するチェックリストを使用するのも効果的です。

また、患者さんにわかりやすく説明するための工夫として、様々な献立の写真が掲載されている書籍や料理カードを用いる場合もあります。

掲示している資料はその一例です。

運動療法

いつでも、どこでも、1人でもできる歩行がよい

- ・ 運動量 1日1万歩以上
- ・ 運動強度 運動時脈拍 100～120/min
- ・ 運動頻度 1回15～30分、1日2回以上
- ・ 運動時間帯 食後1時間ごろが望ましい
空腹時はさける

制限あるいは禁止する必要がある場合

- ・ 空腹時血糖250mg/dl以上
- ・ 中等度以上のケトシスのある場合
- ・ 眼底出血、腎不全、心肺機能に障害のある場合
- ・ 低血糖に注意

・運動療法

運動療法の一例を示しています。

新規抗精神病薬処方患者のモニタリング

処方
開始時

4週後

8週後

12週後

3カ月以降

または毎回受診時

毎回受診時

3カ月毎

	処方開始時	4週後	8週後	12週後	3カ月以降
糖尿病罹病歴／家族歴の聴取	●				
糖尿病危険因子の有無： 肥満、高血圧、脂質異常症、冠動脈疾患の既往	●				
体重(BMI)	●	●	●	●	●
ウエスト周囲径※2	●			●	●
血糖値(及びHbA1c)※1	●	●	●	●	●
血圧	●			●	●
血清脂質(空腹時)	●			●	●
食生活(過食)	●	●	●	●	●
糖質を含む清涼飲料水の多飲	●	●	●	●	●

※1: 血糖値(及びHbA1c): 空腹時が望ましいが、随時血糖値でもよい。朝食前空腹時血糖値が110~125mg/dL、あるいは随時血糖値が140~199mg/dLの場合には糖尿病の疑いがあると考え、可能であれば次回検査時にHbA1cを測定する。

※2: ウエスト周囲径とは臍の高さで立位、呼吸時に測定した腹囲。男性85cm以上、女性90cm以上では内臓脂肪型肥満とみなす。

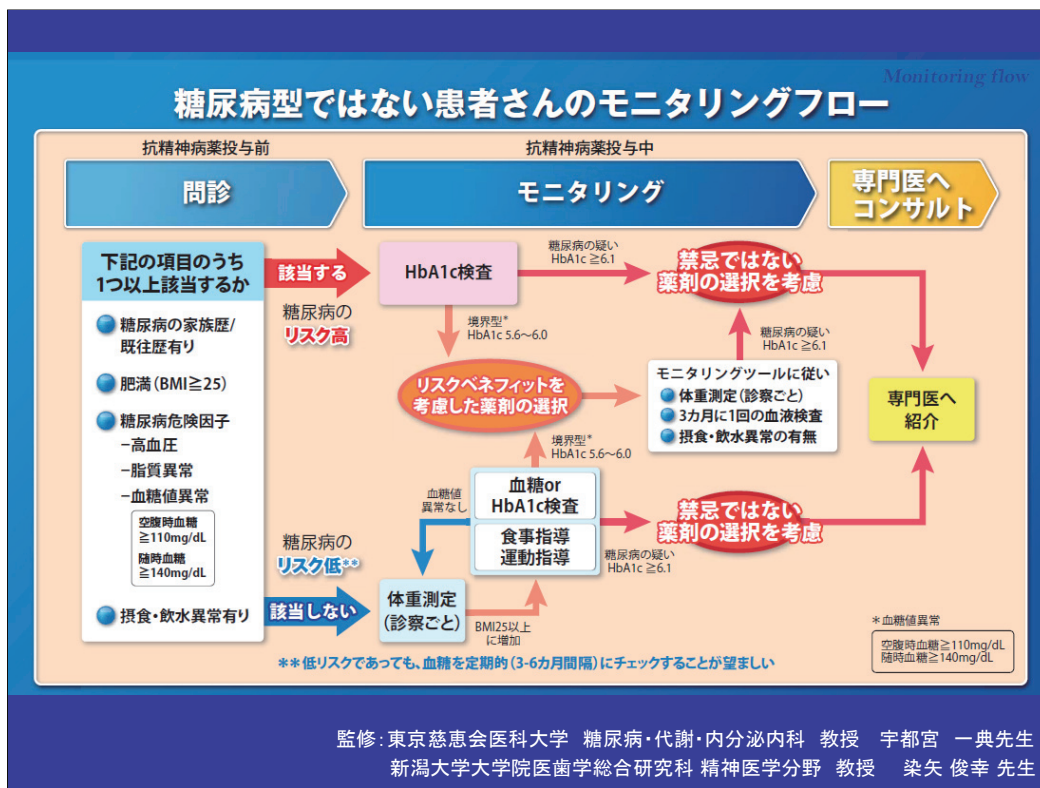
監修: 尾崎 紀夫(名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野 教授)/門脇 孝(東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 教授)
河盛 隆造(順天堂大学医学部 内科学 教授)/梁矢 俊幸(新潟大学大学院医学総合研究科精神医学分野 教授)

・新規抗精神病薬処方患者のモニタリング

統合失調症患者さんにおける糖尿病の予防、早期発見と治療、
ならびに新規抗精神病薬使用における留意点に関する提言を
糖尿病専門医、精神科専門医とともにまとめています。

患者さんごとの精神症状に応じた治療の必要性が優先される
ことは言うまでもありません。

患者さんの病期や治療に関する知識や理解度、医療への信頼度を
統合的に判断して、副作用の説明やモニタリングを行うことが重要です。



・糖尿病型ではない患者さんのモニタリングフロー

糖尿病型ではない患者さんのモニタリングフローを示しています。

抗精神病薬を投与するにあたって、まず問診を行います。

こちらで示している項目のうち1つでも該当する場合には、糖尿病のリスクが高いと考え、HbA1c検査を行います。HbA1c ≥ 6.1の場合には、禁忌ではない薬剤の選択を考慮し、速やかに内科専門医に相談します。

また、HbA1c 5.6~6.0の場合には、リスクベネフィットを考慮した薬剤の選択を行い、体重測定は診察毎、それ以外に3ヶ月に1回の血液検査、摂食・飲水異常の有無を確認することが必要です。

また、問診で該当しない(糖尿病リスクの低い)場合にも、診察毎の体重測定を行い、BMI ≥ 25となった場合には血糖検査を行うと同時に、食事指導・運動指導を実施します。血糖の値によってモニタリングの強化を実施します。

*ただし、糖尿病リスクが低い場合であっても、血糖を定期的にチェックすることが望ましいと考えます。

このフローは内科専門医と精神科専門医の監修のもと作成されました。