

## 非定型抗精神病薬治療と肥満に関する調査研究

— 精神科病棟看護師として患者の健康管理参画のために —

木挽 秀夫

愛知県みずほ大学大学院

### I はじめに

1953 年代 haloperidol の出現により、統合失調症の入院患者の減少が見られた。しかし、haloperidol などの定型抗精神病薬がもたらす副作用である錐体外路症状 (extra pyramidal symptoms 以下 EPS) や高プロラクチン血症等は患者の生活の質の向上をもたらすことはなく、患者の服薬行動に対するコンプライアンスの低下につながっていた。Henry らは<sup>1)</sup> 定型抗精神病薬の EPS などの副作用により、服薬継続に困難をきたしている事を報告している。

しかし、1990 年に入り非定型抗精神病薬がアメリ

カで使用されるようになり、遅発性ジスキネジアについて Haloperidol、Risperidone、Olanzapine に対する二重盲検法による比較では、Haloperidol は Risperidone、Olanzapine に比べ 5 倍高く発生していることが報告されている。<sup>2)</sup>

非定型抗精神病薬は、EPS や高プロラクチン血症などの副作用が少なく、陰性症状や認知機能に対する明らかな効果が認められているが、糖質や脂質の代謝異常を同時に有していることも事実である。

代謝異常に関する報告では表 1 のように<sup>3)</sup> アメリカ糖尿病学会が報告している。

表 1 非定型抗精神病薬と代謝異常

	体重増加	糖尿病の危険性	脂質代謝異常
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Risperidone	++	D	D
Quetiapine	++	D	D
Aripiprazole <sup>※</sup>	+/-	-	-
Ziprasidone <sup>※</sup>	+/-	-	-

+ : 増加    - : 影響なし    D : 結果が分かれる    ※長期使用データなし Clozapine、Ziprasidone は本邦未発売。 Diabetes care, Vol.27.2004 掲載を一部改変

また、体重との関連では Allison らは<sup>4)</sup> 非定型抗精神病薬の各薬剤の投与開始後 10 週時の体重変化の比較をおこなっている。非定型抗精神病薬の Clozapine (本邦未発売) で 4.45kg、Olanzapine で 4.15kg、Risperidone で 2.10kg と差が見られたことを報告している。

一方、精神疾患や不安・抑うつ、緊張、怒りといった精神医学的の症候が、メタボリック・シンドロームの構成要素のいくつかと関連することは以前から

知られており、特に統合失調症との関連については多くの研究が行われている。また、以前より精神科疾患患者は心血管疾患による死亡率が、一般人口より高いことも報告されている<sup>5)</sup>。

このような精神科看護臨床での今日的な背景を念頭に、看護師による健康管理の一環として、2005 年に著者は精神科看護師におけるフィジカルアセスメントについての調査<sup>6)</sup> を実施した。調査の結果、体温、脈拍は比較的多くの施設が定期的実施して

いたが個人の体調変化の基準となる平均体温を把握している施設は半数にとどまっていた。また、薬物療法によって生じる副作用を察知する指標となる、血圧測定、腸蠕動音、呼吸音などの聴取は、医師の指示に基づいて行う施設が多く看護師による観察が、患者の安全を保つために行われているとはいい難い状況が明らかとなった。

平均在院日数が平成 18 年度 320 日を越える<sup>7)</sup> 精神科病院において患者の安全を確保することは日常生活を援助する看護師にとって援助の中心となるべきものである。

今回、現在の非定型抗精神病薬服用中の患者の身体的変化について、理学的所見を中心にデータを収集し、摂食行動を含む患者の日常生活活動や三大栄養素代謝の指標となる血液生化学的検査所見と合わせて分析を試み、看護における健康管理の指針を模索すると共に看護における健康管理について考察することとした。

## II 調査研究目的と方法

### 1 調査研究目的

近年、特に使用量の多い非定型抗精神病薬である、オランザピンとリスペリドンの副作用監視について、アメリカ四学会合同会議（脚注）（Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes）が提案した monitoring protocol<sup>8)</sup> に準拠して体重、腹囲、血圧、を中心に調査を実施し、非定型抗精神病薬がもたらす影響について調査し、Allison らの報告している体重増加と比較検討する。また、体重増加の傾向について分析し、看護として、患者の健康管理に参画するための指標作りを目指すこととした。

脚注：2004 年にアメリカ糖尿病学会（ADA）、アメリカ内分泌学会（AAACE）、アメリカ精神科学会（APA）、北米肥満学会（NAASO）

### 2 調査研究方法

A 県の精神科単科病院で非定型抗精神病薬投与中の患者に対して monitoring protocol に基づき、身体測定を実施した。

#### 1) 調査対象

精神科単科病院の入院患者のうち、非定型抗精神病薬の服用期間と服用量、体重、血圧、腹囲や血液生化学的検査データが追跡可能な患者を対象とした。

#### 2) データ収集期間

入院時から退院又は転院までの期間

### 3) データの種類と収集方法

#### ①身体計測

身長については入院時の測定値を用い、体重については原則 4 週毎に朝食前に測定、血圧については 4 週毎に一定の時間に測定した。

腹囲（ウエスト径）については 4 週毎に一定の時間に国民健康栄養調査時の方法に基づき、軽呼吸時、立位臍高部で測定した。

#### ②食事摂取状況

摂取カロリーについては、食事摂取状況について一定の区分に基づき看護師に記録を依頼し、食事の総カロリーから摂取カロリーを割り出した。なお、副食の摂取状況については、過度の摂取以外は確認が困難であることや、対象の負担なども考慮し今回は配慮しないことにした。

#### ③日常活動状況

全日活動、半日活動、一日臥床の 3 段階評価を看護師に依頼した。

#### ④血液生化学的検査データ

糖質代謝、脂質代謝、蛋白代謝に関するもので、担当医が治療上必要と判断し検査したデータについて収集した。

### 4) データの分析

①治療開始から 10 週間後の変化について Allison らの調査報告と比較検討した。

②データの各項目間の相関関係について分析した。

③患者に与える影響について個別に分析を試みた。

### 5) 倫理的配慮

①事前に、協力が得られた各病院の倫理委員会にて承認を得て実施した。

②対象者については、主治医の許可を得て、説明に対しての理解が得られると判断した上で、書面をもって説明を行った。

③説明後、本人の理解が得られたと判断し難しい場合には保護者の同意も合わせてとった。

## III 調査研究結果

### 1 オランザピン群とリスペリドン群の臨床的背景

治療から 10 週間オランザピンまたはリスペリドンを服用した患者の入院時の臨床的背景については表 2 のとおりである。

対象数		オランザピン n=12	リスペリドン n=10
	平均±標準偏差	39.0±11.4	44.6±15.0
年齢	30歳未満	2(16.67%)	2(20%)
	30～45歳未満	5(41.67%)	2(20%)
	45歳から60歳未満	5(41.67%)	5(50%)
	60歳以上	0	1(10%)
男性		4(33.3%)	6(60%)
女性		8(66.7%)	4(40%)
入院時体重	kg	59.29±12.90	57.76±6.61
	BMI	22.55±3.21	22.47±1.17
入院時腹囲(cm)		73.75±8.57	79.43±4.38
摂取カロリー(kcal)	1日量 平均	2011.44±201.94	1962.14±226.89
	総摂取量 平均	140801±14136	137350±15882
薬剤使用量(mg)	1日平均使用量	15±5.71	5±4.80
	総使用量 平均±標準偏差	1026.5±413.14	418±396
Cp換算1日量	300mg未満	2(16.67%)	3(30%)
	300～1000	10(83.33%)	5(50%)
	1000mg以上	0	2(20%)
	平均±標準偏差	624.36±236.07	597±565

表2 対象の臨床的背景 入院時

オランザピン群 12 例中男性 4 名女性 8 名、リスペリドン群 10 例中男性 6 名女性 4 名であった。年齢分布はオランザピン群で 39.0±11.4 歳、リスペリドン群は 44.6±15.0 歳であった。年齢層は 30～60 歳未満がオランザピン群で 83%、リスペリドン群で 70%と大半を占めていた。

入院時体重はオランザピン群 59.29±12.90 kg、リスペリドン群 57.76±6.61 kg であり、入院時 BMI はオランザピン群 22.55±3.21、リスペリドン群 22.47±1.17 であった。入院時で肥満の基準となる BMI 25 を超えていた患者

はオランザピン群 3 名、リスペリドン群 2 名であった。

入院時腹囲はオランザピン群 73.75±8.57 cm、リスペリドン群 79.43±4.38 cm でメタボリックシンドロームの基準（男性 85 cm、女性 90 cm）を超えていた患者はオランザピン群の男性 2 名、女性 0 名、リスペリドン群の男性 1 名、女性 0 名であった。

1 日摂取カロリーはオランザピン群 2011.44±201.94 kcal、リスペリドン群 1962.14±226.89 kcal であった。

薬剤 1 日使用量はオランザピン群 15±5.71

mg、リスペリドン群 5±4.80 mg であり、クロルプロマジン（以下CPと表記）換算で一般的にCP換算 1,000mg 以上を大量投与といい、投与量の目安は急性期で300~1,000mg、慢性期では300~600mg 以内で、なるべく500mg 以内が望ましいとされている。今回300mg 未満がオランザピン群2名（16.67%）、リスペリドン群3名（30%）、1000mg 以上の大量投与はオラン

ザピン群0名、リスペリドン群2名（20%）であった。

## 2 体組成の経時的変化

### 1) 体重とBMIの経時的変化

体重とBMIの入院時から10週間の経時的変化については表3のとおりであった。

表3 体重・BMIの経時的変化（入院時から10週間）

	オランザピン n=12	リスペリドン n=10
体重 kg	63.34±13.27	50.66±6.30
BMI	24.04±2.96	22.72±2.03

入院時と10週後の差についてt検定を行った結果、オランザピン群では退院時体重は入院時体重に比べ有意差がみられ、BMIについても有意差があった。(体重  $t=-4.023$ ,  $df=9$ ,  $p<0.01$ 、BMI  $t=6.403$ ,  $df=9$ ,  $p<0.01$ )。しかし、リスペリドン群では体重およびBMIともに有意差は認められなかった。

(体重  $t=.000$ ,  $df=9$ , ns、BMI  $t=-0.11$ ,  $df=11$ , ns)

これらの結果を基に体重増加が有意であったオランザピン群12名を対象に変化の傾向について整理した。対象のプロフィールは表4の通りである。

表4 オランザピン群 プロフィール

	A	B	C	D	E	F
年齢	36	50	46	45	47	27
性別	M	F	M	M	F	F
摂取kcal						
薬剤使用量	3220mg	400mg	300mg	520mg	1765mg	1625mg
入院時体重						
増減	9kg	2.5kg	2.4kg	4kg	1.1kg	3.2kg
入院時BMI	22.28	22.38	22.8	28.2	22.51	20.61
増減						
腹囲増加量	測定なし	9cm	測定なし	2.5cm	3cm	0.9cm
	G	H	I	J	K	L
年齢	27	52	27	23	30	57
性別	F	F	F	M	F	M
摂取kcal						
薬剤使用量	1140mg	445mg	1110mg	1250mg	1475mg	1800mg
入院時体重						
増減	2.9kg	2.4kg	3.5kg	7.4kg	1.0kg	-2.0kg
入院時BMI	20.17	20.09	17.04	24.9	25.1	27.64
増減						
腹囲増加量	測定なし	5cm	3.5cm	9.5cm	4cm	-4.5cm

オランザピン群の体重の経時的変化では入院 10 週後の体重の増減ではA氏が最大で 9.0kg 増加し、逆にL氏は-2.0kg であった。体重増加が見られたA～J氏について、入院時体重から4週ごとの変化量を比較した。結果、12名中4名が4週後に明らかな体重増

加が見られ、3名が8週後に体重の増加を示した。また、その後変化は落ち着き退院に向かっていく傾向が見られた。

4週目増加群の体重の変化は表5の通りであった。

表5 4週目増加群の体重推移

対象	4週目	8週目	12週目
A	+5.5kg	+0.5kg	+1.5kg
B	+2.4kg	+0.1kg	
C	+3.3kg	+1.0kg	-0.8kg
D	+1.9kg	+0.6kg	+0.4kg

A氏では入院時から4週目までに 5.5kg、その後4週ごとに 0.5kg, 1.5kg, 0.1kg, 0.5kg と変化している。B氏では 2.4kg その後 0.1kg の増加しD氏では 3.3kg その後 1.0kg, -0.8kg にとどまっている。各患者とも急激な増加の後緩やかな増加は続くがその変化はわ

ずかとなっている。

8週目増加群では表6のように F, I, J3氏が4週目では0～1.2kg の変化であるのに対して4週目から8週目にかけては 3.0～5.6kg と大幅な増加が見られている。その後はまた1kg以下の増加にとどまっている。そ

の他の3名については、退院時まで緩やかな増加が見られた。

表6 体重8週目増加群の推移

対象	4週目	8週目	12週目
F	0kg	+3kg	+0.2kg
I	+0.9kg	+3.5kg	
J	+1.2kg	+5.6kg	+1.0kg

また、隔離室使用の2名の変化をみると、K氏では入院から4週間は一般病室で経過しておりその後隔離室使用が5週間継続している。隔離室退室後は退院まで一般病室で経過

観察をしている。入院時から一旦上昇した体重が精神症状悪化に伴い隔離室に入室し減少傾向となり、隔離室退室後また上昇するという変化が見られた(図2)。

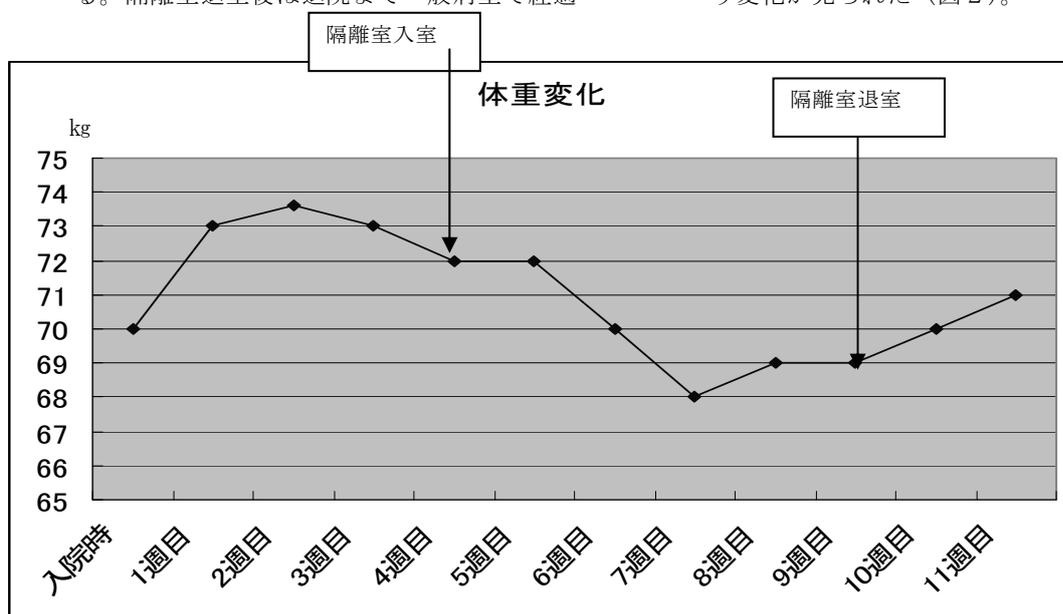


図2 隔離室使用者K氏の体重変化  
入室時の食事摂取や活動状況は表7の通りである。

表7 K氏の食事・活動状況

	1週	2週	3週	4週	5週	6週
食事 (kcal)	14000	7000	7000	7000	7000	7000
活動	臥床	臥床	臥床	不穩	不穩	不穩
	7週	8週	9週	10週	11週	12週
食事 (kcal)	7000	11200	14000	14000	14000	14000
活動	不穩	臥床	臥床	臥床	臥床	臥床

食事は入院2週間目より半分の7000キロカロリーに低下していくが体重は増加している。その後7週までは7000キロカロリーの摂取量で経過し、隔離室退室1週間前の入院8週より食欲の上昇が見られ摂取量は11200

キロカロリーとなり9週では14000キロカロリーとなっている。活動も入院4週から7週では不穩状態が見られたが退室1週間前より落ち着きを取り戻し始める。

L氏の体重変化を図3に示す。

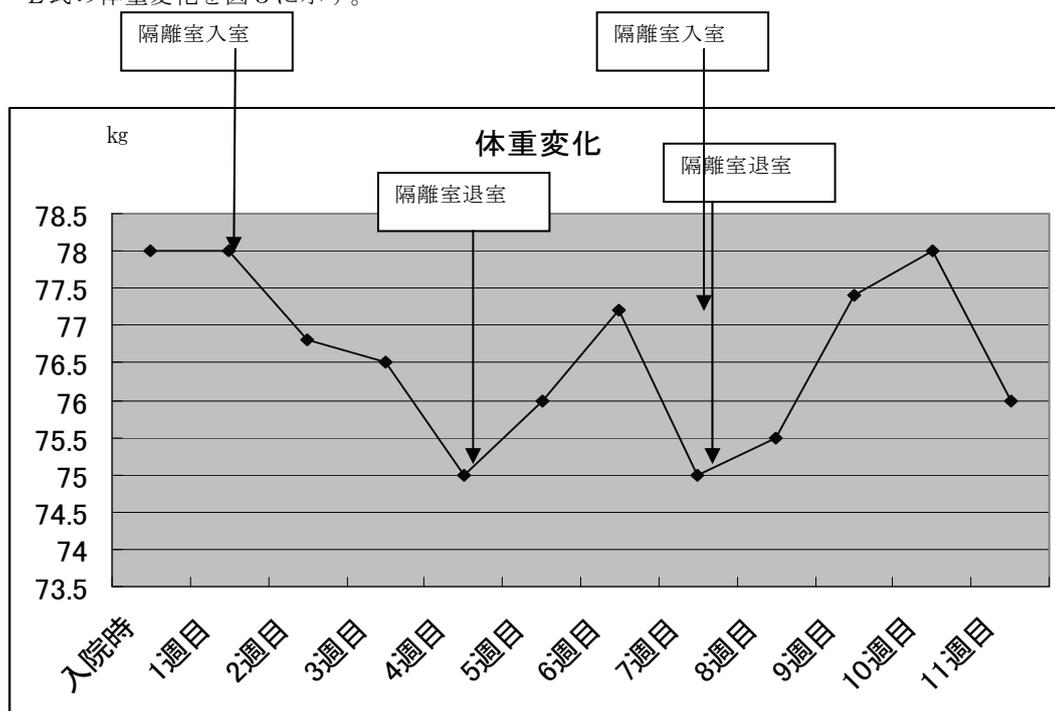


図3 隔離室使用者L氏の体重変化

L氏は入院から1週間一般病室で過ごす。その後3週間隔離室入室。2週間一般病室で過ごした後1週間隔離室を使用する。その後は退院まで一般病室で過ごす。K氏同様L氏でも隔離室入室と体重減少との間に関連が見られた。入院2週目の隔離室入室後より体重の減少が始まり、入室中に3.0kgの低下が見

られた。退室後2週間で体重が2.2kg増加しているが再度入室を機会に再度75kgまで減少している。退室後は5週間で78kgまで体重の増加が見られた。

入室時の食事摂取や活動状況は表8の通りである。隔離室入室後も、食事は全量摂取し、臥床傾向で過ごしていた。

表8 L氏の食事・活動状況

項目	1週	2週	3週	4週	5週	6週
食事 (kcal)	14700	14700	14700	14700	14700	14700
活動	臥床	臥床	臥床	臥床	臥床	臥床
項目	7週	8週	9週	10週	11週	12週
食事 (kcal)	14700	14700	14700	14700	14700	14700

K・L氏共に、隔離室入室に伴い薬物使用量や食事摂取量とは関係なく体重が減少し、隔離室退室と時期を同じくして体重が増加していった。

また、t検定の結果では有意な体重増加を認めることのできなかつたリスペリドン群ではあるが、中でもO氏では入院時に比べると退院時では7.5kgの増加が見られた。

## 2) 腹囲測定の際的的变化

腹囲測定が定期的に実施できていたものはオランザピン12名中9名がリスペリドンでは10名中8名であった。

オランザピン・リスペリドンとも入院時から10週目までについてt検定を行った。オランザピン群では有意差が見られた ( $t = 2.616, df=8, p<0.05$ )。しかし、リスペリドン群では有意差はみられなかつた

( $t=1.545$ ,  $df=7$ , ns)。

オランザピン群では平均で 3.66 cm の増加があり最大は 9.5 cm であった。最小は隔離室入室中であった L 氏の -4.5 cm であった。

リスペリドン群では検定の結果有意差は見られなかったが、平均では 2.75 cm の増加が見られ最大は O 氏の 12.5 cm であり、最小では -3.0 cm であった。測定者 8 名中 5 名に増加が見られた。

オランザピン群・リスペリドン群での腹囲の増加パターンについては体重のような特徴的な増加パターンは見られなかった。

メタボリックシンドロームの基準とされる腹囲男性 85 cm 女性 90 cm に該当する対象はオランザピン群で男性 3 名女性 2 名であり、入院中の増加によって基準を超えた者は男性 1 名女性 2 名であった。またリスペリドン群では男性 4 名女性 0 名であり、入院中の増加によって基準を超えた者は男性 3 名であった。

### 3) 血圧の経時的変化

血圧が定期的に測定されていた者はオランザピンで 12 名中 4 名、リスペリドンで 10 名中 6 名であった。

最大血圧と最小血圧の入院時と退院時について t 検定を実施した。結果はオランザピン群、リスペリドン群ともに最大血圧、最小血

圧で有意差は認められなかった。(オランザピン最高  $t=-0.9$ ,  $df=3$ , ns 最低  $t=0.182$ ,  $df=3$ , ns リスペリドン最高  $t=-1.49$ ,  $df=5$ , ns 最低  $t=-1.06$ ,  $df=5$ , ns) 血圧について I D F (International Diabetes Federation) の基準にそった日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準による血圧の基準値、(最高血圧 130mmHg 以上または最低血圧 85mmHg 以上) を超えている患者は入院時・退院時ともにオランザピン群で 0 名、リスペリドン群は 1 名であった。

### 4) 生化学的データ

生化学的データでは、症例によりデータ数・内容にばらつきが見られた。これは、担当医師の治療方針に基づき検査は行われており、病院ごとでは統一された検査はされておらず、比較することが出来なかった。

今回、定期的な生化学データが揃っているのはオランザピン群では A、F、H の三氏リスペリドン群では N、U、V、W、X の 5 名であった。これら 8 名のデータの推移について表 9 に示した。

表9 生化学データの推移

対象	項目	基準値	入院時	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
オ ラ	グルコース	70~109mg/dl	148				88			84					84				89				91
	総コレステロール	128~219mg/dl	188				214			217					202				207				229
	トリグリセライド	30~149mg/dl	217				344			269					307				254				321
ン ザ ピ	グルコース	70~109mg/dl	147	111	212		84								138								
	総コレステロール	128~219mg/dl	204	207	193		202			289					240								
	トリグリセライド	30~149mg/dl	62												109								
ン 群	グルコース	70~109mg/dl	92																				
	総コレステロール	128~219mg/dl	217				239			241													
	トリグリセライド	30~149mg/dl	66							123													
N	グルコース	70~109mg/dl	144				215			114					112				99				100
	総コレステロール	128~219mg/dl	186				177			163					179				156				127
	トリグリセライド	30~149mg/dl	108				251			139					97				168				168
リ ス ペ	グルコース	70~109mg/dl	155				108			97													
	総コレステロール	128~219mg/dl	194				156			183													
	トリグリセライド	30~149mg/dl	186				66			123													
リ ド ン	グルコース	70~109mg/dl	141				92			94													
	総コレステロール	128~219mg/dl	228				214			202													
	トリグリセライド	30~149mg/dl	123				88			114													
ン 群	グルコース	70~109mg/dl	131				124			95					73								
	総コレステロール	128~219mg/dl	198				219			211					215								
	トリグリセライド	30~149mg/dl	104				148			150					178								
X	グルコース	70~109mg/dl	87				92			94					91				83				
	総コレステロール	128~219mg/dl	199				185			184					157				146				
	トリグリセライド	30~149mg/dl	52				94			101					65				69				

A氏では糖質ではグルコース(空腹時血糖)が入院時148mg/dlと基準値(70~109mg/dl)を超えているがその後は基準値以内で推移していた。総コレステロール値(以下TCと表記)は入院から12週までは基準値(128~219mg/dl)以内で推移していたが、退院前の14週目では229mg/dlと基準値を超えていた。トリグリセライド(以下TGと表記)では入院時から217mg/dlと基準値(30~149mg/dl)を超えていた。その後も常に高い数値を示し、特に4週目では344mg/dlと入院時の1.6倍になっていた。

F氏ではグルコースは入院時147mg/dlが退院時138mg/dlへと減少しているが基準値

(70~109mg/dl)は超えていた。TC値は入院時204mg/dlと基準値(128~219mg/dl)内であったが退院時は240mg/dlと基準値を超えていた。TGでは入院時62mg/dlであったものが退院時109mg/dlと基準値内ではあったが約2倍に増加していた。

H氏ではグルコースは入院時のみ測定され92mg/dlと基準値内であった。TCは入院時217mg/dlが退院時241mg/dlであった。TGは入院時66mg/dlが退院時123mg/dlへと増加していた。

リスパリドン群のN氏ではグルコースは入院時144mg/dlから退院時100mg/dlへと減少し、TCも入院時186mg/dlが退院時127

mg/dl へと低下していた。しかし、TGは入院時 108 mg/dl が退院時 168 mg/dl へと増加していた。U、V、X氏では三項目ともに低下しておりW氏ではグルコースは入院時 131 mg/dl が退院時 73 mg/dl へと減少しているがTCは入院時 198 mg/dl が退院時 215 mg/dl、TGは入院時 104 mg/dl が退院時 178 mg/dl へとそれぞれ増加していた。

#### IV 考察

##### 1 オランザピン群とリスペリドン群の臨床的特徴の意味

Allison らの調査報告によると、非定型抗精神病薬の各薬剤の投与開始後 10 週時の体重変化の比較では、オランザピンで 4.15kg、リスペリドンで 2.10kg と差が見られた。今回の調査でもオランザピンで 4.05±3.90kg とほぼ同様の結果が得られた。リスペリドンでは-0.55±2.51kg であり体重増加は見られず、Allison らの調査報告に反する結果が得られた。

今回の調査では、肥満をもたらす主要因子と考えられる摂取カロリーにおいてオランザピン群とリスペリドン群での 1 日平均での差はオランザピン群が 49.3kcal 多いに過ぎない。このことから考えても、摂取カロリーの差が今回の体重の差になっているとは考えにくい。また、活動状況では、オランザピン群が 1 日活動している者が 9 名 (75%) でありリスペリドン群 6 名 (60%) を上回っている。活動的であればカロリー消費は多くなり、結果体重増加は抑制されることが考えられるが、今回は逆の結果となった。この傾向は腹囲においても同様であり、オランザピン群では 4.72±4.67cm に対してリスペリドン群では 1.50±3.24cm であった。薬剤使用量においても C/P 換算でさほど差がない両群において、体重・腹囲の変化は有意に差が出ており、オランザピンがより肥満をもたらしやすいことが分かる。

体重増加がもたらす影響について今回示されたオランザピン群の増加量は、松丸<sup>9)</sup>が述べているように高血圧リスクを 1.38 倍高め、2 型糖尿病を 1.9 倍、冠状動脈疾患を 1.25 倍高める可能性が示唆された。

##### 2 体重の経時的変化の意味

オランザピン群における体重変化は一方で、症例の一部で偏りが見られている。特徴ある変化を示した K、L 氏とも隔離室入室を機会に体重の減少が見られ、隔離室退室前後か

ら体重増加に転じている。この事実は体重変化が精神症状と密接な関係にある事を示唆するものと考えられる。

隔離室入退室を経験していない他の患者の体重増加については、4 週目で増加のピークを迎える群や 8 週目でピークを迎える群でも同様に精神状態との関連が窺えるが、今回調査では病状の変化についての追跡を行っておらず調査内容である活動状況だけでは確実な評価が出来ず、今後の課題として残る。しかし、体重増加と精神症状の関連が今回の結果から考えられることを活用することによって早期の体重コントロールが可能となり、A 氏のように 9.0kg の大幅な体重増加が回避でき、高血圧、2 型糖尿病、冠状動脈疾患などのリスク回避にも繋がる事が考えられる。

リスペリドン群に関しては Allison らの調査報告以外にも体重増加が報告されている。今回は症例数が少なく統計上に有意差は見られなかったが、1 名は 7.5 kg 体重増加をきたしておりこれはオランザピン同様に高血圧リスクを 1.38 倍高め、2 型糖尿病を 1.9 倍、冠状動脈疾患を 1.25 倍高める可能性が考えられる。

##### 3 腹囲測定の経時的変化の意味

腹囲については体重と異なり特徴的な増減は見られなかった。腹囲は脂肪の蓄積によって増加することからこのような差が生じたことが考えられる。又、腹囲測定が定期的な実施されていたのは三施設であり、測定者には厚生労働省の基準に基づいて文書及び口頭で説明をしたが、基準どおりに測定されたかは確認できていない。実施者による方法のばらつきによる誤差についても今後検討していく必要がある。

しかし、体重の増加が著しい患者では腹囲も増加しておりデータとして反する者は見られなかった。

腹囲について厚生労働省「健康づくりのための運動指針 2006」では<sup>10)</sup> 腹囲の 1 cm 減少は体重 1kg の減少に当たるといわれ、体重 1 kg を減少させる為には、運動によるエネルギー消費の増加と食事改善によるエネルギー摂取量の減少を合わせて、約 7000 キロカロリーが必要となる。また、1 ヶ月で腹囲 1cm 減少するためには 1 日当たり 230 キロカロリーの消費が必要だといわれている。

1 エクササイズあたりのエネルギー消費を考えると 230 キロカロリーを消費する為には 1 日 4 エクササイズが必要となる。

今回の調査では平均で、オランザピンが 3.66cm、リスペリドンが 2.75cm であり、ともに 1 日 4 エクササイズを 3 ヶ月から 4 ヶ月必要となる。又、リスペリドンは 12.5cm の増加があり、1 年以上の継続したエクササイズが必要となることがわかった。

#### 4 血圧の経時的変化の意味

血圧測定については、他の項目に比べて継続した測定が実施されていなかった。今回はデータ不足により明確な変化を捉えることができなかった。

オランザピン群で体重増加が多く、高血圧の危険水準に該当する A、D、F、G の 4 氏で測定されておらず、リスペリドン群で大幅な体重、腹囲の増加があった O 氏でも測定されてず、データが得られなかった。

今回の結果から検定で有意差が無かったからといって、非定型抗精神病薬の血圧に対する影響は否定できない。

測定が継続されなかった状況は筆者が行った調査でも医師の指示で実施されていることがわかっており、今回の調査でも測定に対する看護師の意識が低下していたことが考えられる。

体重・腹囲の増加が明らかに見られる患者では、血圧上昇に関するリスクは考えられることから今後は定期的な測定を実施し、体重・腹囲との関連についての調査が必要である。

#### 5 生化学的分析の意味

オランザピンに関連した高脂血症について Oessler ら<sup>11)</sup>による 12 週間での調査報告では、使用薬剤量 1 日あたり 13.8±4.4mg で空腹時 TG 162±121 から 222±135 mg/dl まで増加したことが報告されている。また鈴木は<sup>12)</sup>オランザピンが総コレステロールより TG を増加させる事をあげ高度な TG 血症を引き起こすことを報告している。

今回オランザピン服用群の A 氏では体重 9.0kg の増加、TG は 14 週目で 321 mg/dl、使用薬剤量は 1 日あたり 20 mg であった。この結果から Oessler らの報告と A 氏の結果は一致しており高脂血症の可能性が考えられる。F、H 氏では基準値以内ではあったがともに入院時より約 2 倍になっている。体重は F 氏で 3.2 kg、H 氏で 2.4 kg 増加しており関連が考えられる。

リスペリドン服用群の N 氏では体重の減少があったにもかかわらず TG 値は上昇している。

また唯一体重増加が見られた U 氏では TG、TC とも減少し基準値内であった。体重減少した W 氏ではグルコース値は低下しているが TC、TG ともに上昇し、TG 値は基準値を超えている。

リスペリドンと高 TG 血症について明確に指摘した文献を今回見つけることは出来なかったが、代謝異常発現についてはオランザピンに比べ低いとする文献は多くみられており、リスペリドンの代謝異常を否定するものではなかった。実際に O 氏は腹囲で 12.5 cm の増加、体重で 7.5 kg の増加が見られており、耐糖能異常や高 TG 血症のハイリスク状態と考えられ今後調査が必要であると考えられる。

また monitoring protocol で指標が示されていることから、今後継続した調査を行っていき、患者の状況の変化を把握して行く必要がある。

## V 結論

非定型精神病薬服用中の患者についてアメリカ四学会合同会議が提案している monitoring protocol に基づいて調査を行い、その中でも使用頻度の多い、オランザピン 12 名とリスペリドン 10 名について入院時と退院時の比較検討を行った結果次の所見を得た。

- 1 体重に関してはオランザピン群で有意に増加し、リスペリドン群では有意な増加は見られなかった。しかし、リスペリドン群でも 1 名で 7.5 kg の増加が見られ、オランザピン群とともに高血圧、2 型糖尿病、冠状動脈疾患高める可能性が示唆された。
- 2 オランザピン群の体重増加には一定のパターンがみられ、隔離室入室患者の比較分析から精神症状の安定と体重増加に密接な関連が示唆された。
- 3 腹囲についてオランザピン群では有意に増加し平均では 3.66 cm の増加があり最大は 9.5 cm であった。リスペリドン群では有意な増加は見られなかったが、1 名で 12.5 cm の増加がみられ個人差が大きく現れた。また、測定方法による誤差についても今後検討する必要がある。
- 4 血圧についてはオランザピン群、リスペリドン群共に有意な上昇は認められなかった。しかし、今回調査では定期的な測定が実施されておらず、また体重増加が著しい患者の血圧が測定されていなかったこと

もあり再調査が必要である。

- 5 生化学検査では、医師の指示のもとに行われており、残念ながら monitoring protocol に基づいた測定は行われていなかったが、オランザピン群で定期的に測定が行われていた3名についてはTGについて高い上昇が見られ、Ossler らの報告と一致しており高脂血症の可能性が示された。

今回得られた所見から精神科における看護師のヘルスケアへの参画として以下のように考えられる。

体重減少への取り組みとして、加藤ら<sup>13)</sup>はデイケア通所中の統合失調症患者に対して大野ら監修の solution for wellness に修正を加えた栄養・運動プログラムを実施している。また、岡本らも<sup>14)</sup> solution for wellness を参考にした栄養アセスメントシートを用いた栄養サポートについて報告している。いずれも対象となっているのは退院後の外来患者であった。

内容は、食事管理表、運動管理表などを用い計画性を持って行う事を求められている。今回のA氏で考えると退院時体重変化が9.0kgあるときに体重減少を図ることは難しい。しかし、入院後4週目での体重増加量が4.5kgであるときに消費するために必要な運動量は4エクササイズを4ヶ月程度となる。A氏は166日入院しており計算では退院までに増加分を清算できたことが考えられる。

また、体重増加を抑制するためには、隔離室使用患者2名を例にとっても、症状の安定と体重増加に関連が見られることから、症状の安定について評価することを行い、その評価に基づき、体重コントロールのための取り組みを行なって行く事が求められる。

多くの先行研究でPANS S (Positive and Negative Syndrome Scale) やGAF (Global Assessment of Function) が精神状況の評価として用いられている。オランザピンについては4週目、8週目に著明な体重の増加が見られたことから、8週目までは1週間隔での体重測定を実施し、その後平坦化する時期にPANS S などの評価を行い健康管理のための栄養指導や運動プログラムを実施することが望まれる。今回の調査では有意な体重増加は見られないリスペリドンであったが、多くの先行研究ではオランザピンほどではないが体重の増加が報告されており、1名が7.5kgの増加が見られていることから、最低限月1回の体重測定は必要

であると考えられる。また、入院時の栄養評価に基づく食事カロリーであるが今回の対象者の平均摂取カロリーは病院食が基本となっており普通食では1900から2200kcalであった。生活強度から考えると摂取カロリーとしては1700から1900kcalが望ましいと考える。しかし、Murashita ら<sup>15)</sup>はリスペリドンには成長ホルモンの分泌を促すグレリンの分泌を促進する作用があり、食欲の向上につながる事が報告されている。カロリー制限とともに適切な間食のあり方についても検討をしていくことが求められる。

なお、今回の調査対象以外の患者で monitoring protocol の実施が確実に行われていた病院はなかった。しかし、近時急速なメタボリックシンドローム概念の普及や、特定健診、特定保険指導制度の実施と相俟って、精神科医師としての取り組みが期待される。特に、前項でも述べたように肥満を伴わない、糖質異常については生化学検査でしか判断することはできず、オランザピン、リスペリドンともに影響を把握する上で医師の協力の下、分担協力者としての看護師の取り組みとしてデータの収集と分析を協同して行っていくことが求められる。

また、対象患者への対応の中で、3名の女性患者では、体重よりも腹囲の1cm増加を深刻に受け止めており、精神的安定と体重増加の関連に注目した対応として患者自身が、体重、腹囲、血圧などのデータを医療従事者と共有し、4エクササイズの活動を選択実施できる可能性も考えられる。そのためには、アメリカ四学会合同会議が提案している monitoring protocol に加えて、入院時から精神症状の安定までを医師と協同し評価しながら週1回測定することが求められる。また、症状の安定後は、患者と情報を共有し健康管理するための説明を実施する事も看護の役割と期待される。

健康管理の活動として1日4エクササイズの活動は、普通歩行1時間が3エクササイズとなることから精神状態を看護師として判断し、医師への情報提供による行動制限の緩和を実施し、早期の食事、運動療法の両面からの健康管理が有効であると考えられる。

以上のことから、長期入院が基本である精神科病院において患者の健康管理に看護が参画できる可能性は数多くある事が今回の調査で示唆された。

## 謝辞

本研究を行うにあたり調査、データ収集に快くご協力いただいた桶狭間病院藤田こころケアセンター、共和病院、絃仁病院、松蔭病院、守山荘病院の患者様、担当医師、看護師の皆様にご心より感謝いたします。また、論文作成及び統計処理など研究指導を頂いた加藤 象二郎教授、また医学的見地から多くのご助言くださった國井 鏡研究科長に厚くお礼申し上げます。

## VI 参考文献

- 1) Henry A. Nasrallah, et al. Atypical Antipsychotics and Metabolic Dysregulation, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Volume 24, Supplement 1, October 2004
- 2) 2004: the American diabetes association. *From diabetes care*, Vol 27. 2004, 596-601
- 3) Meta-analysis of antipsychotic-related weight gain estimate at 10 weeks a quetiapine weight gain estimated at 6 weeks: Allison et al. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1686-1696
- 5) Medical mobility and mortality in schizophrenia guidelines for psychiatrists: Goff, D. C., Cather, C., Evins, A. E., et al. *J Clin Psychiatry*, 66:183-194; quiz 147, 273-274,
- 6) 木挽秀夫 精神科における身体観察の実態調査 第 37 回日本看護学会論文集 P48-50 2005
- 7) 2005 厚生労働省 平成 18 年病院報告の概要 平均在院日数 病床の種類別にみた平均在院日数
- 7) 徳島大学医学部・歯学部附属病院脳・神経・精神科助手 兼田 康宏 統合失調症への抗精神病薬処方に関する 精神科医の意識および動向調査: 日米比較研究 P157~166  
[http://www.pfizer-zaidan.jp/fo/business/pdf/forum12/fo12\\_...](http://www.pfizer-zaidan.jp/fo/business/pdf/forum12/fo12_...)
- 8) Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs Obesity and Diabetes *J Clin Psychiatry* 65:2, 267-272, February 2004
- 9) 松丸 憲太郎 オランザピン 100 の報告—ひとりひとりの治療ゴールへ— 星和書店 P71 2003
- 10) 厚生労働省「健康づくりのための運動指針 2006」
- 11) Ossler et al.: Olanzapine increase weight and Serum triglyceride levels, *J, Clin. Psychiatry*, 60:767-770, 1999
- 12) 鈴木誠司 精神科薬物療法と脂質代謝異常—そ

の 評 価 と 対 応 臨 床 精 神 薬 理 Vol 10, No. 3, 401-407, 2007

13) 加藤ら 統合失調症の栄養・運動管理プログラムに関する効果と問題点の検討—身体指標と症例から— *精神科治療薬* 21, 999-1004, 2006

14) 岡本ら OLANZAPINE を使いこなす 第 5 回 体重増加とチーム医療による対策 *臨床精神薬理* Vol 9, 2157-2165, 2007

15) Mari Murashita, Takeshi Inoue, Ichiro Kusumi, et al. Glucose and lipid metabolism of long-term risperidone monotherapy in patient with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2007;61:54-58