

統合失調症と生命予後

～ Mortality Gap と身体合併症の課題～

琉球大学病院 座間味 優

【要旨】

統合失調症は生命予後が短く、身体合併症が主な死因である。この疾患の有病率は約 0.8% で、平均余命は一般人口より約 14.5 年短いと報告されている。心血管疾患、肺がん、慢性閉塞性肺疾患などが主な死亡原因で、特に心血管疾患の予防にはメタボリックシンドローム (MetS) の管理が重要である。統合失調症患者は一般人口と比べて MetS の有病率が高く、不健康な生活習慣が一因とされています。医療アクセスの問題や治療の副作用も関連しており、精神科医と身体科医の連携が Mortality Gap の解消には必要です。精神科医は定期的な健康評価と適切な指導を、身体科医は偏見を極力減らし診察することが重要である。

はじめに

統合失調症は主要な精神疾患のひとつであり、患者の生命予後が一般人口に比べて短いことが指摘されている¹。この「死亡率の差 (Mortality Gap) は、精神疾患に伴う自殺だけでなく、身体合併症による影響が大きいことが示唆されている²。本稿では、統合失調症の Mortality Gap の要因について概説し、身体合併症に対する精神科医及び非精神科医 (以下、身体科医) の役割の重要性について述べる。

統合失調症と Mortality Gap

統合失調症は生涯有病率約 0.8% で、日本では約 80 万人と言われており、決して珍しい疾患ではない。このため、身体科医であっても統合失調症を併存した患者を診察することは多いだろう。

統合失調症の平均余命は Hjorthøj らのメタ解析によると一般人口と比較し 14.5 年ほど短いと報告されており、その平均死亡年齢の差は Mortality Gap と呼ばれている。デンマークの

研究³では、一般人口の平均死亡年齢 73.4 歳であるのに対し、統合失調症の患者では 62.4 歳と報告されている。自殺などの意図的な死亡を除いた場合でも、1980 年から 2010 年の間で一般人口では男女ともに平均死亡年齢が高くなっているのに対し、統合失調症ではほぼ横ばいであり、結果として Mortality Gap は開大していたと報告されている。これらのことより、統合失調症患者の身体合併症による死亡に対する対策が必要と推察される。

統合失調症の疾患別死亡率と予防

Olsson らの研究によると、統合失調症の自然死は一般人口と比較し 3.3 倍ほど高い。死亡率で見た場合、心血管疾患が最も多く、次に悪性腫瘍 (特に肺がん)、慢性閉塞性肺疾患の順であった (図 1)。

(i) 心血管疾患

虚血性心疾患に代表される心血管疾患は統合失調症の死亡率で最も高く、発症予防のためメ



メタボリックシンドローム（以下、MetS）の予防が重要となる。MetSになると心血管疾患のリスクが2倍、全死亡率は1.5倍に増加する。統合失調症ではMetSの有病割合は一般人口よりも2倍高いと言われている⁴。このような観点から、日本精神神経学会、日本糖尿病学会、日本肥満学会は3学会合同で「統合失調症に合併する肥満・糖尿病の予防ガイド」が作成された⁴。

(ii) 悪性腫瘍(特に肺がん)及び慢性閉塞性肺疾患

肺がん及び慢性閉塞性肺疾患は統合失調症の死亡率で心血管疾患について多い。この2疾患のリスク因子として喫煙があるのは医療者であれば承知の事実だろう。

統合失調症では男女ともに一般人口と比較し喫煙率が高いと言われているが、日本のコホート研究でも統合失調症の喫煙率は一般集団と比較し男女ともに一般集団よりも高いことが報告されている（男性 統合失調症 52.9% vs 一般集団 40.1%、女性 統合失調症 24.4% vs 一般集団 11.8%）⁵。

同じ研究で統合失調症の喫煙本数と非定型抗精神病薬の本数に正の相関があることも示されており、喫煙によりシトクロム450（CYP）が誘導され、非定型抗精神病薬の血中濃度が低下し、結果として非定型抗精神病薬の量が増加すると考察されている。すなわち、禁煙により肺がんや慢性閉塞性肺疾患の発症を減らすとともに、以下に後述する抗精神病薬の多剤併用を減らすことにも寄与すると考えられる。

なぜ統合失調症は身体合併症が多いのか

統合失調症で死亡に直結する身体疾患が多い理由はいくつか考えられる。

(i) 薬物療法の影響

まず、第一に非定型抗精神病薬の使用である。ご存知の医療者の方もいらっしゃると思われるが、ハロペリドールなどの定型抗精神病薬で錐体外路症状の副作用が問題となっていたため、オランザピンやリスペリドンなどの非定型抗精神病薬が開発された。しかし、非定型抗精神病薬の弱点として薬剤により差はあるものの食欲亢進、インスリン抵抗性の発症、脂質代謝の異常などから、糖脂質異常を引き起こしやすい。抗精神病薬の多剤併用がMetSの発症リスクを増大させるかはまだわかっていない⁴が、临床上ではオランザピン単剤使用でも一年間で20kg増加することも度々経験することを考えると、多剤併用を避けることやMetSをきたしにくい薬剤（ブレクスピプラゾールやラシドン）を選択するなどの工夫が必要となるだろう。

(ii) 不健康な生活習慣

統合失調症患者は不飽和脂肪酸の摂取が多く、食物繊維や果物の摂取が少ないことが特徴であるという研究結果⁶がある。また、統合失調症患者は身体活動面においても対照者と比較し、身体活動が低いとされている⁷。これらの食事、運動などの不健康な生活習慣がMetSを引き起こしやすくしていると思われる。

死因	死亡率 (/10万人)	一般人口の何倍か
全死亡	1,539.5	3.7
自然死	1,152.9	3.3
心血管疾患	403.2	3.6
悪性腫瘍	200.5	1.8
肺がん	74.8	2.4
慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	89.5	9.9
外因死	204.1	3.1
自殺	52.0	3.9

(図1 Olfson et al, 2015 を改変引用)



(iii) 医療へのアクセス・適切な医療

患者側の要因として、認知機能低下や陰性症状などから健康問題に対して無頓着となり医療機関受診を拒否するパターンが考えられる。あくまで私見になるがこちらは、陰性症状が顕著な男性の統合失調症に多い印象を受ける。ただ、多くの統合失調症患者は医療機関受診を促すと適切に受診していただける印象がある。

次に医療者側の要因を考えていく。多くの身体科医は精神科患者の診察に苦手意識を感じているだろう。実際、国内外に関わらず、身体科医が統合失調症の診察に苦手意識を感じている、偏見（スティグマ）をもっていることが報告されている⁸。このため、「おそらく心因性の不定愁訴だろう」と過小評価してしまう可能性も十分考えられる。実際、過去に腹痛を訴えて救急外来を受診した救急外来の患者さんを「30秒で診察して帰宅させた」と自慢げに語っている研修医もいた。（幸い、本患者さんは何もなかった。）一方で、「お尻におじさんがいる」と腹痛を訴えていた患者さんが、便秘による腸閉塞を発症していたことを経験したことがある。統合失調症の患者さんは、身体疾患を妄想の中で解釈することもあり、身体愁訴を訴える場合に過小評価しないことが大切である。うまく表現できない患者さんも多く、極力バイアスをかけず、バイタルや身体診察など通常の診察に加え、不安が残る場合は血液・尿検査や画像評価など過剰評価するくらいがよいかもしれない。

一方、精神科医側の要因はどうだろうか。Fagoliniらは、精神科医が統合失調症の身体疾患に無関心であることがMortality Gapにつながっていることを指摘している⁹。精神科医は統合失調症の精神症状に意識を向けすぎればかりに、患者さんの身体状況に注意が向かず、体重増加・減少やMetSの放置をしてしまっているケースは少なくないと思われる。精神科医も統合失調症患者の身体状態を定期的に行うことが必要である。

Mortality Gapを埋めるための医師の役割

(i) 精神科医の役割

それでは、精神科医は何をすべきか。基本的にはスクリーニング役となることが求められるだろう。多くの精神科病院では3ヶ月に一回、定期血液検査、心電図検査が行われる。診察時間も限りがあり、結果のみお渡ししている医師が多いのではないかと推察している。これはあくまで私のやり方だが、定期検査の結果が出た場合は、“身体評価の日”として検査結果の時間をフィードバックするようにしている。体重増加はないか、喫煙を含め生活習慣はどうか、糖脂質代謝異常はないか、QTc延長を中心とした不整脈は出現していないか確認し、可能な限り患者さん本人へフィードバックし、この状況が続けば「心筋梗塞や肺がん・肺の要素」が考えられる場合は薬剤の変更ができないか、そうでない場合は必ずプライマリケア医師へ診療情報提供書を記載するようにしている。「統合失調症に合併する肥満・糖尿病の予防ガイド」⁴でも、精神科医から身体科医への紹介が推奨されている。多くの患者さんは、検査結果を意外と気にしており、「検査結果どうでしたか」と患者さん側から尋ねてくることが多く、フィードバックに聞き入ることが多く、身体科受診を促すときっちり受診していただける患者さんが多い。診療連携として精神科医は対応のポイントや自己管理の可能性について記載する必要がある⁴。それでも受診に拒否的な患者さんに対しては程度にもよるが一度だけでも身体科を受診してもらい、フォローの基準や再受診の基準を確認するようにするとよいと思われる。

(ii) 身体科医の役割

身体科医は統合失調症の診察に不慣れな場合が多く、既往歴に統合失調症という文字を見ただけで、不安が高まることが多いのではないと思われる。私から身体科医に依頼したいことは、偏見（スティグマ）を極力減らし一般の患者さんと同様に診療に徹していただくこと、統合失調症では一定レベル認知機能（理解力）が



低下しているため、理解が乏しい方は家族の同席を促す、または、精神科医に対する返書の中で“どのような生活指導をされたか”⁴、“目標値はどのくらいか”などを共有していただければと思われる。統合失調症の患者さんは対人関係に過敏であり、高圧的な態度で接してしまうと受診中断につながる可能性が高い。できるだけスティグマを排除し穏やかに結果を伝え、信頼して継続通院していただければ結果的に生命予後は改善し、統合失調症の Mortality Gap を埋めることにつながると思われる。

おわりに

統合失調症の Mortality Gap について概説し、その原因について解説、その後、精神科医、身体科医の役割について述べた。

上記のように各役割について理解するだけでなく、診療連携を密にすることで、統合失調症の Mortality Gap を減らすことができるのではないかと期待している。

文献：

1. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. Apr 2017;4(4):295-301. doi:10.1016/s2215-0366(17)30078-0
2. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*. Dec 2015;72(12):1172-81. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1737
3. Nielsen RE, Uggerby AS, Jensen SO, McGrath JJ. Increasing mortality gap for patients diagnosed with schizophrenia over the last three decades--a Danish nationwide study from 1980 to 2010. *Schizophr Res*. May 2013;146(1-3):22-7. doi:10.1016/j.schres.2013.02.025
4. 日本精神神経学会・日本糖尿病学会・日本肥満学会. 統合失調症に合併する肥満・糖尿病の予防ガイド.
5. Ohi K, Shimada T, Kuwata A, et al. Smoking Rates and Number of Cigarettes Smoked per Day in Schizophrenia: A Large Cohort Meta-Analysis in a Japanese Population. *Int J Neuropsychopharmacol*. Jan 1 2019;22(1):19-27. doi:10.1093/ijnp/pyy061
6. Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review. *J Psychiatr Res*. Feb 2013;47(2):197-207. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.10.005
7. Ohi K, Kataoka Y, Shimada T, et al. Meta-analysis of physical activity and effects of social function and quality of life on the physical activity in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Aug 2019;269(5):517-527. doi:10.1007/s00406-018-0903-5
8. Vistorte AOR, Ribeiro WS, Jaen D, Jorge MR, Evans-Lacko S, Mari JJ. Stigmatizing attitudes of primary care professionals towards people with mental disorders: A systematic review. *Int J Psychiatry Med*. Jul 2018;53(4):317-338. doi:10.1177/0091217418778620
9. Fagiolini A, Goracci A. The effects of undertreated chronic medical illnesses in patients with severe mental disorders. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 3:22-9. doi:10.4088/JCP.7075su1c.04



問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 統合失調症の患者は、一般人口に比べて平均寿命が 14.5 年短い。
- 問 2. 統合失調症患者は、一般集団に比べて心血管疾患による死亡率が 3 倍以上である。
- 問 3. 統合失調症の患者の中で、肺がんによる死亡率は一般人口と同等である。
- 問 4. 統合失調症の患者の 10 万人あたりの死亡率は、自然死よりも自殺が多い。
- 問 5. 統合失調症患者は、メタボリックシンドロームの発生率が一般人口と同等である。

12月号 (Vol.60)
の正解

変わりゆく RS ウイルス感染症診療

問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. RS ウイルスは、5 歳未満の小児における急性気道感染症の主な病原体であり、特に生後 6 か月未満の乳児で重症化しやすいことが知られている。
- 問 2. 2 型糖尿病を基礎疾患に持つ成人の場合、基礎疾患のない患者と比べて RS ウイルス感染症による入院率は概ね同等である。
- 問 3. RS ウイルス単独の迅速抗原検査を保険診療で行う場合、①入院中の患者、②1 歳未満の乳児、③パリビズマブ製剤の適応となる患者のいずれかを満たす必要がある。
- 問 4. ハイリスク乳幼児を対象とした抗体製剤であるパリビズマブとニルゼビマブについて、主な相違点はニルゼビマブの方が半減期の長い点である。
- 問 5. 2024 年に発売された組換え RS ウイルスワクチンは、G タンパクを抗原として作られている。

正解 1.○ 2.× 3.○ 4.○ 5.×

解説

- 問 2. 糖尿病を基礎疾患に持つ場合、基礎疾患のない場合と比べて 2.4～11.4 倍入院率が高いとの報告がある。
- 問 4. パリビズマブの消失半減期が 19.3～26.8 日なのに対して、ニルゼビマブは約 71 日であり投与頻度が低減された。
- 問 5. 組み換え RS ウイルスワクチンは、F タンパクを抗原としている。