

## 統合失調症においてメンタルヘルスが 身体活動量に及ぼす影響

|           |         |
|-----------|---------|
| 金沢医科大学    | 大井 一 高  |
| (共同研究者) 同 | 嶋 田 貴 充 |
| 同         | 上 原 隆   |
| 同         | 川 崎 康 弘 |

### Influences of Mental Health on Physical Activity in Schizophrenia Patients

by

Kazutaka Ohi<sup>1</sup>, Takamitsu Shimada<sup>1</sup>,  
Takashi Uehara, Yasuhiro Kawasaki  
*Department of Neuropsychiatry,  
Kanazawa Medical University*

<sup>1</sup>These authors contributed equally to this work

#### ABSTRACT

Schizophrenia patients have increased mortality and morbidity, mainly due to premature cardiovascular disease resulting from decreased physical activity. However, how mental health factors, such as social function and quality of life (QoL), are related to decreased physical activity is unknown. To assess physical activity, social function and QoL, the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), Social Functioning Scale (SFS) and Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS), respectively, were used in 109 schizophrenia patients and 69 healthy subjects. A meta-analysis comparing physical activity intensities (vigorous, moderate and light) assessed by the IPAQ between schizophrenia patients and healthy subjects after including our sample (109

schizophrenia patients and 69 healthy subjects) was performed. Furthermore, the influences of social function and QoL on each level of physical activity intensity were investigated in patients and controls. The meta-analysis in 212 schizophrenia patients and 132 healthy subjects revealed that patients showed lower total physical activity, particularly vigorous physical activity, compared with controls ( $P=2.80 \times 10^{-4}$ ). The decreased total physical activity was correlated with impaired total SFS scores ( $P=2.86 \times 10^{-3}$ ), withdrawal ( $P=3.74 \times 10^{-3}$ ) and recreation ( $P=3.49 \times 10^{-3}$ ) without significant heterogeneity between patients and controls. In contrast, the decreased total physical activity was affected by low independence-performance ( $P=0.034$ ), employment/occupation ( $P=8.74 \times 10^{-3}$ ), psychosocial ( $P=0.021$ ) and motivation/energy ( $P=0.013$ ), but only in patients. Similar findings were obtained for vigorous physical activity but not moderate or light physical activity. Our findings suggest that the impaired vigorous physical activity in schizophrenia patients may be mediated by schizophrenia-specific factors of social functioning and QoL. Understanding these factors has important implications for increasing physical activity participation in schizophrenia patients. In addition, further study is needed to clarify whether the physical activity is impaired in the first-degree relative of schizophrenia patients.

## 要 旨

統合失調症患者では、身体活動量の低下による心血管疾患などの罹患率や死亡率の上昇が認められる。しかし、社会機能や生活の質（QoL）とといったどのようなメンタルヘルス因子が身体活動量の低下に関連しているかは知られていない。本研究では、109名の統合失調症患者および69名の健常対象者に対して、国際標準化身体活動質問表 International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)、社会機能評価尺度 Social Functioning Scale (SFS)、統合失調症患者におけるQoL評価尺度である Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS)を用いて身体活動量、社会機能、QoLを評価した。著者らの対象者を含む統合失調症患者および健常対象者間でIPAQにより評価した身体活動量強度（重度、中等度、軽度）のメタ解析を行った。さらに、統合失調症患者および健常対象

者において社会機能、QoLが各強度の身体活動量に及ぼす影響を調べた。212名の統合失調症患者および132名の健常対象者におけるメタ解析では、患者は健常者に比べて全身体活動量、特に重度の身体活動量が低いことを示した ( $P=2.80 \times 10^{-4}$ )。患者健常者間でのばらつきなく、全身体活動量の低下は、全社会機能の低下 ( $P=2.86 \times 10^{-3}$ )、引きこもり傾向 ( $P=3.74 \times 10^{-3}$ ) および娯楽活動の低下 ( $P=3.49 \times 10^{-3}$ ) と相関していた。一方、統合失調症患者のみににおいて、全身体活動量の低下は、自立実行 ( $P=0.034$ )、就労 ( $P=8.74 \times 10^{-3}$ )、心理社会関係 ( $P=0.021$ )、動機/活力 ( $P=0.013$ ) の低下と相関していた。同様の結果が、重度の身体活動量で得られたのに対して、中等度や軽度の身体活動量では得られなかった。本研究の結果は、統合失調症患者における重度の身体活動量の低下が、統合失調症に特異的な社会機能およびQoLを介して生じることを示唆している。これらの因

子の理解が、統合失調症患者において身体活動量を改善させるために重要である。今後、統合失調症患者の第1度近親者にてPAが低下しているかどうかを明らかにする研究が必要であると考えられる。

## 緒 言

統合失調症は生涯罹患率0.5-1%の「ありふれた」かつ複雑な精神障害である<sup>1)</sup>。この疾患は、幻覚妄想、感情の平板化、引きこもりのような様々な精神症状だけでなく認知機能障害を有する特徴的な疾患である。それらの症状や認知機能障害の結果として、社会機能障害やモチベーションの低下、生活の質(QoL)の低下を引き起こす<sup>2)</sup>。

統合失調症患者は一般集団と比べて疾病率や死亡率が高く<sup>3)</sup>、主に早期の心血管疾患(CVD)により10-20年平均余命が短いことが知られている<sup>3,4)</sup>。メタボリック症候群(MetS)の存在はCVDの指標である。MetSは血糖異常、血圧上昇、中性脂肪の増加、高比重リポ蛋白(HDL)の低下や中心性肥満などが代謝異常所見として含まれる<sup>5)</sup>。統合失調症患者におけるMetS罹患率は30%以上であり、一般集団の罹患率と比べて高い<sup>6)</sup>。統合失調症患者がMetSに至る原因は複雑であるが、遺伝的リスクが高いこと<sup>7,8)</sup>、抗精神病薬の副作用<sup>9)</sup>、体力不足、偏った食生活、高い喫煙率や医療機関への受診率が低いことなどの不摂生な生活スタイルが影響すると考えられている<sup>6,10)</sup>。

低い身体活動量(PA)はCVDおよびMetSの主なリスクファクターであり、全死亡原因の独立したリスクファクターとして認識されている<sup>11)</sup>。双生児および家族研究では、PAやPAへの介入に対する反応性において中等度から高い遺伝率を示すことが示されている<sup>12,13)</sup>。International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)のような自記式質問紙(SRQ)あるいは、加速度計のような他覚的な計測など異なるPA計測方法によって

評価したPAの最近のメタ解析では、少ないサンプル数(SRQ, 2つの研究における113名の統合失調症患者および63名の健常者; 他覚的な計測, 3つの研究における110名の統合失調症患者および93名の健常者)ではあるが、統合失調症患者は健常者と比べて軽度のPAではなく中等度および重度のPAが少ないことが示唆されている<sup>14)</sup>。しかし、そのメタ解析の結果は、研究間で用いられたPA測定方法の違いによって各強度のPAにおいてかなり結果のバラつきを示した。PAを評価するためには様々な方法があるが、IPAQは15歳から69歳の成人を対象とした世界各国のPAの現状を把握し、国際比較をするためにWHOワーキンググループによって開発された標準化された主観的な評価方法である<sup>15)</sup>。研究間の結果のバラつきを減らし、サンプル数をさらに増すために、IPAQのような同一の評価方法を用いたPAのさらなるメタ解析が必要である。

統合失調症患者におけるPA介入は、心代謝系や心肺機能などの身体の状態を改善することができる<sup>16,17)</sup>。さらに、PAは一般的な心理的幸福<sup>18)</sup>や精神および認知機能<sup>19,20)</sup>のようなこころの健康にも優れた効果があることが示唆されている。そのため、統合失調症患者においてPAは身体だけでなく精神の健康に重要な利益を与える<sup>21-23)</sup>。統合失調症患者の約半数が、身体のため健康のために推奨されている週150分の中等度から重度のPAを満たしていないため<sup>14,24)</sup>、統合失調症患者におけるPAの改善は臨床的な挑戦的試みである。陰性症状あるいは抑うつ症状<sup>14,23)</sup>、抗精神病薬の副作用、不健康な生活習慣、社会的孤立<sup>23)</sup>、社会的サポート、社会福祉の財源や施設の欠如<sup>25)</sup>などがPAの潜在的な介入因子として示唆されている。

統合失調症患者は、高いレベルの内在的ステイグマ、自尊心の不安定さ、社会関係を維持する能力の欠如、日々の生活における社会機能障害な

どを経験するかもしれない、結果としてこれらは QoL の低下につながる<sup>26, 27)</sup>。QoL とは、生活上の良いことや悪いことに対する個人や社会的な幸福のことである。QoL は主観的な経験であり、実際は多次元である<sup>26)</sup>。統合失調症患者における QoL の低下は、社会機能や MetS など多くの因子と関わっている<sup>28)</sup>。一般集団において、動機、対人コミュニケーション、社会的孤立のような個人内あるいは対人因子は PA と関連している<sup>29)</sup>。先行研究では、統合失調症患者において PA と QoL の関連を検討し<sup>30, 31)</sup>、身体健康上の QoL の障害は統合失調症患者において PA の低下と関連することを報告している<sup>31)</sup>。しかし、それぞれの強度の PA における社会機能や QoL などのメンタルヘルス因子の影響の詳細は知られていない。統合失調症患者におけるこれらの因子の理解が、身体活動量を改善させるための介入に重要である。

健常者と比較して統合失調症患者では、IPAQ のような単一の検査方法を用いて、どの強度（重度、中等度、軽度）の PA が低いかはまだ明らかではない。これまでのところ、統合失調症患者あるいは健常者において PA の低下が社会機能や QoL の低下と関連しているかは不明である。著者らは、統合失調症患者は健常者と比較して特定の強度の PA が低下しており、その低下と特定の社会機能や QoL の相関が統合失調症患者でのみ認められると仮定した。本研究では、著者らの対象者を含む統合失調症患者および健常対象者間で IPAQ により評価した PA 強度（重度、中等度、軽度）のメタ解析を行った。さらに、統合失調症患者および健常対象者において社会機能および QoL が各強度の PA に及ぼす影響を調べた。

## 1. 方 法

### 1. 1 ケース・コントロール研究における対象者

ケース・コントロール研究は、109 名の統合失

調症患者（男性 52 名 / 女性 57 名、平均年齢 ± 標準偏差：44.6 ± 11.4 歳）および 69 名の健常対象者（男性 42 名 / 女性 27 名、35.7 ± 10.9 歳）を対象とした。全て日本人であり、少なくとも第二親等内に繋がりのない者を対象とした。患者は、金沢医科大学病院およびその関連病院において外来・入院双方からリクルートを行った。各患者は、少なくとも 2 人の精神科医による非構造化面接、カルテおよびカンファレンスに基づき *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 第 5 版 (DSM-5) に従って統合失調症と診断した<sup>32-35)</sup>。健常者は広告あるいは金沢医科大学病院スタッフからリクルートした。精神科受診歴や向精神薬服用歴のある者を除外するために、非構造化面接にて健常者かどうかの評価を行った。(i) 18 歳以下あるいは 65 歳以上、(ii) 中枢神経系に影響を及ぼす疾患を合併している対象者は除外した。一方、MetS, CVD あるいは糖尿病を合併する対象者は解析に含めた。患者の中で、調査時 105 名は抗精神病薬を服用していた（16 名は定型薬、67 名は非定型薬、22 名は定型薬と非定型薬の両方）、4 名は抗精神病薬を服用していなかった。患者健常者間で性別、身長、体重に有意な差を認めなかったが ( $P > 0.05$ )、平均年齢、body mass index (BMI)、教育年数および病前推定 IQ に有意な差異を認めた ( $P < 0.05$ )。本研究は、金沢医科大学研究倫理審査委員会にて承認され、ヘルシンキ宣言に則り、全対象者に事前に本研究の主旨と個人情報保護を遵守することを説明して書面にて同意を得た上でを行った。

### 1. 2 PA の評価

PA を評価するために、自己記入式質問紙である IPAQ 短縮日本語版を用いた<sup>36)</sup>。IPAQ は各強度 [(i) 重度, (ii) 中等度, (iii) 軽度] の PA に費やした時間を 1 週間にわたり振り返ることが要求される<sup>15)</sup>。IPAQ プロトコール (www.

ipaq.ki.se) に従い, PA の各強度の metabolic equivalent (MET) エネルギー消費量および1週間における時間 (min) から MET-min を算出した. MET 値は Ainsworth らの研究<sup>37)</sup> に従い, 重度 PA=8.0 MET, 中等度 PA=4.0 MET, 軽度 PA=3.3 MET として IPAQ 解析に用いた. 1週間当たりの重み付け MET-min は, MET 強度 × 時間 (min) × 頻度 (日/週) から算出した. 3つの強度の PA の合計により全 PA (MET-min/週) を算出した.

### 1. 3 統合失調症患者および健常者における

#### IPAQ を用いて評価した PA のメタ解析

メタ解析を行うために, “International Physical Activity Questionnaire”, “IPAQ” or “physical activity” and “schizophrenia” という用語を用いて PubMed および PsycINFO データベースに掲載されている論文を検索して, 2017年5月までに出版された論文を網羅した. さらに, PubMed および PsycINFO にて合致しなかった論文を検索するために, 合致した論文の参考文献にある論文も検索した.

次に, 著者らの日本人サンプルを含む研究は以下の基準を満たした場合, メタ解析に含めた: (i) 査読付き英文論文, (ii) IPAQ を用いて統合失調症患者と健常者の比較をしているもの, (iii) 患者健常者双方における各強度の PA の平均値と標準偏差情報を含んでいるもの. 2人の独立した評価者によって論文の評価を行った.

### 1. 4 社会機能の評価

社会機能の評価するために, 自己記入式質問紙である Social Functioning Scale (SFS) 日本語版を用いた<sup>38)</sup>. SFS は様々な領域の社会機能の評価でき, 統合失調症患者における社会機能の評価に有用である<sup>32, 39)</sup>. SFS には7個の下位項目がある: (i) 引きこもり (一人で過ごした時間, 他社との会話のしやすさ, 社会的回避), 得点範囲

0-15; (ii) 対人関係 (友人の数や恋人, 配偶者の有無, コミュニケーションの質), 得点範囲 0-12; (iii) 自立実行 (独立した生活のために必要な技能の実行), 得点範囲 0-39; (iv) 自立能力 (独立した生活のために必要な技能を行うための能力), 得点範囲 0-39; (v) 娯楽 (さまざまな一般的な趣味, 興味, 娯楽への取り組み), 得点範囲 0-45; (vi) 社会参加 (スポーツなどのさまざまな一般的な社会活動への取り組み), 得点範囲 0-66; (vii) 就労 (雇用への取り組みあるいは生活能力の構造化プログラム), 得点範囲 0-10. 7項目合計の総得点の範囲は 0-226 である. SFS の高得点は, 社会機能が良好であることを示唆している.

### 1. 5 QoL の評価

QoL を評価するために, Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS) 日本語版を用いた<sup>40)</sup>. SQLS は, 0-4 の5段階で評価する30項目の自己記入式質問紙である. QoL を3つの下位項目で評価する: (i) 心理社会関係, (ii) 動機/活力, (iii) 症状/副作用<sup>41)</sup>. 各下位項目のスコアは 0-100 点で評価する. 点数が高いほど QoL の障害が大きい.

### 1. 6 統計解析

統計解析は IBM SPSS Statistics 24.0 software (IBM Japan, Tokyo, Japan) を用いて行った. 著者らは地域ベースの対象者をリクルートしたため, これまでの多くの臨床研究と同様に, 年齢や教育年数など多くのデモグラフィックデータは, Kolmogorov-Smirnov 検定に基づく正規分布を満たしていなかった ( $P>0.05$ ). そのため, 年齢や教育年数などの連続変数は Mann-Whitney  $U$  検定を用いて解析した. 性別などのカテゴリー変数は Pearson の  $\chi^2$  検定を用いて解析した. 患者健常者間の PA, 社会機能および QoL の差異は, PA, 社会機能および QoL は従属変数, 診断を独立変



数として重回帰分析を用いて解析した。さらに、社会機能あるいは QoL が PA に及ぼす影響を検討するために、各強度の PA を従属変数、社会機能あるいは QoL を独立変数、年齢や性別は共変量として患者健常者を別々に重回帰分析を行った。

メタ解析は Comprehensive Meta-Analysis (CMA) Version 2.0 software を用いて行った<sup>42)</sup>。Cochran's *Q* 検定は個々の研究間あるいは患者健常者間の結果の均質性を検定するために行った。効果量 (Hedges' *g* あるいは  $\beta$ ) とその 95% 信頼区間 (CI) は、異質性であれば ( $P < 0.05$ ) random-effects model を用いて、そうでなければ ( $P > 0.05$ ) fixed-effects model を用いて評価した。Leave-one-out 感度分析は、結果がひとつの研究に起因するものではないことを確認するために行った。患者および健常者における  $\beta$  とその標準誤差 (SE) は、社会機能あるいは QoL の PA に及ぼす影響を検討するために重回帰分析から得た。  $\beta$  とその SE のメタ解析は、全対象者 (患者と健常者) の効果量とその CI を算出するために行った。すべての統計学的検定の有意水準は両側検定で  $P < 0.05$  を設定した。有意水準は各検定において

Bonferroni 補正を用いて調整した。

## 2. 結 果

### 2. 1 日本人における統合失調患者および健常者間の PA の差異

はじめに、日本人における統合失調患者および健常者間の全 PA (MET-min/ 週) の差異を調べた。患者は健常者と比べて PA が少ない傾向を示した ( $\beta = -0.16, P = 0.038$ )。 つづいて、患者健常者間における重度、中等度および軽度 PA (min/ 週) の差異を検討した。 3 つの PA 強度のうち、患者は健常者と比べて重度の PA が少ない傾向を示した ( $\beta = -0.16, P = 0.029$ )。 一方、中等度および軽度 PA は患者健常者間に有意な差異を認めなかった ( $P > 0.05$ )。 しかし、年齢や性別を補正後、全 PA だけでなくいずれの強度の PA においても、患者健常者間の差異は統計学的に有意ではなくなった (表 1)。

### 2. 2 統合失調症患者および健常者間の IPAQ にて評価した PA のメタ解析

上述の検索用語を用いて、PubMed および

表 1 統合失調症患者と健常者における身体活動量、社会機能、QoL の差異

|                   | 統合失調症<br>( <i>n</i> =109) | 健常者<br>( <i>n</i> =69) | ( $\beta$ ) P 値                |
|-------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| 身体活動              |                           |                        |                                |
| 全 PA (MET-min/ 週) | 1012.9 $\pm$ 199.2        | 1677.5 $\pm$ 245.6     | (-0.14) 0.079                  |
| 重度 PA (min/ 週)    | 16.6 $\pm$ 6.4            | 47.2 $\pm$ 14.2        | (-0.11) 0.15                   |
| 中等度 PA (min/ 週)   | 44.4 $\pm$ 23.4           | 47.0 $\pm$ 12.9        | (<-0.01) 0.95                  |
| 軽度 PA (min/ 週)    | 272.2 $\pm$ 60.6          | 404.7 $\pm$ 64.4       | (-0.12) 0.14                   |
| 社会機能              | ( <i>n</i> =95)           | ( <i>n</i> =66)        |                                |
| 引きこもり             | 9.9 $\pm$ 0.3             | 11.6 $\pm$ 0.3         | (-0.42) $2.17 \times 10^{-7}$  |
| 対人関係              | 6.3 $\pm$ 0.3             | 10.4 $\pm$ 0.2         | (-0.70) $2.86 \times 10^{-21}$ |
| 自立実行              | 23.8 $\pm$ 0.8            | 32.0 $\pm$ 0.5         | (-0.59) $2.57 \times 10^{-14}$ |
| 自立能力              | 28.7 $\pm$ 0.9            | 36.7 $\pm$ 0.4         | (-0.51) $1.14 \times 10^{-10}$ |
| 娯楽                | 20.5 $\pm$ 0.8            | 23.5 $\pm$ 0.9         | (-0.25) $2.34 \times 10^{-3}$  |
| 社会活動              | 10.9 $\pm$ 1.0            | 23.1 $\pm$ 1.0         | (-0.56) $3.63 \times 10^{-13}$ |
| 就労                | 5.6 $\pm$ 0.4             | 9.8 $\pm$ 0.1          | (-0.56) $1.32 \times 10^{-13}$ |
| QoL               | ( <i>n</i> =94)           | ( <i>n</i> =65)        |                                |
| 心理社会関係            | 47.5 $\pm$ 1.9            | 24.9 $\pm$ 1.8         | (0.59) $2.59 \times 10^{-14}$  |
| 動機 / 活力           | 48.6 $\pm$ 1.9            | 32.2 $\pm$ 1.7         | (0.50) $2.26 \times 10^{-10}$  |
| 症状 / 副作用          | 28.1 $\pm$ 1.6            | 11.5 $\pm$ 1.3         | (0.49) $2.54 \times 10^{-10}$  |

PA: 身体活動量, MET: Metabolic equivalent, SFS: 社会機能, QoL: Quality of Life.  
 平均値  $\pm$  標準誤差を示した。  $P < 0.05$  は下線で示した。

PsycINFOに掲載されている296個の論文を検出した。組込および除外基準に従い、著者らのサンプルを含む全3報の論文の212名の統合失調症患者および132名の健常者をメタ解析に用いた<sup>10, 43)</sup>。Vancampfortらの論文<sup>10, 44-46)</sup>の対象者は重複していたため、1つの研究<sup>10)</sup>のみメタ解析に含めた。Ostermannらの研究(2013)の対象患者は、妄想型統合失調症に限定されたが、全ての研究における患者は、全てDSM(-IV or -5)を用いて診断されていた。メタ解析に用いた対象者の特徴は表2に示した。

全PAは研究間の異質性を認めたため( $I^2=67.4$ ,  $P=0.047$ , 図1), random-effects modelを適用した。メタ解析より、統合失調症患者と健常者間に全PAの有意な差があることが分かった(図1, Hedges'  $g=-0.53$ ,  $P=0.012$ )。次に、患者健常者間において各強度のPAのメタ解析を行った。重度と軽度のPAについては研究間に有意な異質性を認めなかったが( $I^2=0$ ,  $P>0.37$ ), 中等度

のPAは研究間に有意な異質性を認めた( $I^2=83.5$ ,  $P=2.32\times 10^{-3}$ ) (図1)。メタ解析では、患者健常者間において重度のPAに有意な差異を認めた(図1,  $g=-0.41$ ,  $P=2.80\times 10^{-4}$ )。一方、中等度のPA( $g=-0.36$ ,  $P=0.22$ )あるいは軽度のPA( $g=-0.20$ ,  $P=0.068$ )に有意な差異は認めなかった。重度のPAの結果はBonferroni補正を行っても統計学的に有意のままであった( $\alpha=0.05/3$ の強度,  $P$ 補正後 $=8.40\times 10^{-4}$ )。統合失調症患者は健常者と比べてPA、特に重度のPAの低下を示した。

個々の研究が全体の結果に及ぼす影響を評価するため、さらにleave-one-out感度解析を行った。1つずつ研究を除外して全体の効果量とP値を再計算した。各研究を除外しても全PA( $g=-0.32$  -  $-0.73$ )と重度のPA( $g=-0.30$  -  $-0.48$ )は有意のままであった。Ostermannらの研究(2013)を除外した時、軽度のPAは有意であった( $g=-0.25$ ,  $P=0.040$ )。一方、中等度のPAはどの研究を除外しても有意ではなかった( $P>0.05$ )。

表2 統合失調症患者および健常者間の身体活動のメタ解析に含めた研究のデモグラフィック情報

| 著者                        | 国(都市)             | 統合失調症 (n=212) |                |      |     |        |      | 健常者 (n=132) |                |      |      | 診断基準   |
|---------------------------|-------------------|---------------|----------------|------|-----|--------|------|-------------|----------------|------|------|--------|
|                           |                   | n             | 年齢             | %F   | DOI | In/Out | BMI  | n           | 年齢             | %F   | BMI  |        |
| Vancampfort et al. (2013) | ベルギー (Kortenberg) | 80            | 36.8 $\pm$ 1.1 | 31.2 | 13  | In/Out | 26.3 | 40          | 37.1 $\pm$ 1.6 | 32.0 | 25.7 | DSM-IV |
| Ostermann et al. (2013)   | ドイツ (Jena)        | 23            | 28.4 $\pm$ 1.1 | 30.4 | 4.1 | In     | 24.0 | 23          | 28.2 $\pm$ 0.9 | 26.1 | 23.6 | DSM-IV |
| Ohi et al. (本研究)          | 日本 (Kanazawa)     | 109           | 44.6 $\pm$ 1.1 | 52.3 | 18  | In/Out | 24.4 | 69          | 35.7 $\pm$ 1.3 | 39.1 | 22.9 | DSM-5  |

%F: 女性比, DOI: 罹患期間(年), In/Out: 入院患者/外来患者, BMI: Body Mass Index. 平均値 $\pm$ 標準誤差を示した。

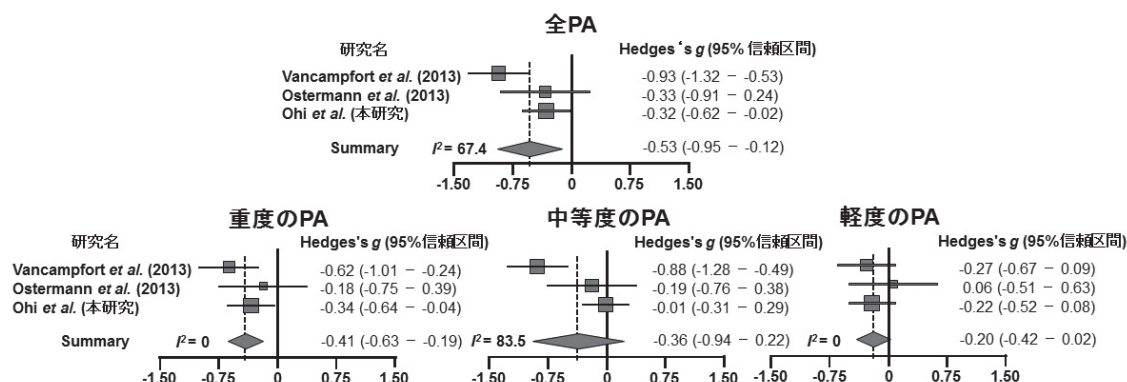


図1 統合失調症患者および健常者間の各強度の身体活動量(PA)の差異の効果量を示すフォレストプロット。各研究の効果量(Hedges's  $g$ )とその95%信頼区間を示した。下部のダイヤはメタ解析結果の効果量とその95%信頼区間を示している。効果量がプラスである場合は、患者が健常者と比べてPAが高いことを、効果量がマイナスである場合は、患者が健常者と比べてPAが低いことを意味する。

## 2. 3 患者健常者間における社会機能およびQoLの差異

著者らの患者健常者サンプルにおける社会機能およびQoLの差異を検討した。先行研究と同様に<sup>32)</sup>、統合失調症患者は健常者と比較して有意な社会機能の低下を示した(表1, 全SFS点数,  $\beta = -0.66, P = 1.04 \times 10^{-18}$ ; 引きこもり,  $\beta = -0.42, P = 2.17 \times 10^{-7}$ ; 対人関係,  $\beta = -0.70, P = 2.86 \times 10^{-21}$ ; 自立実行,  $\beta = -0.59, P = 2.57 \times 10^{-14}$ ; 自立能力,  $\beta = -0.51, P = 1.14 \times 10^{-10}$ ; 娯楽,  $\beta = -0.25, P = 2.34 \times 10^{-3}$ ; 社会活動,  $\beta = -0.56, P = 3.63 \times 10^{-13}$ ; 就労,  $\beta = -0.56, P = 1.32 \times 10^{-13}$ )。さらに、患者は健常者と比べて有意なQoLの低下を示した(表1, 心理社会関係,  $\beta = 0.59, P = 2.59 \times 10^{-14}$ ; 動機/活力,  $\beta = 0.50, P = 2.26 \times 10^{-10}$ ; 症状/副作用,  $\beta = 0.49, P = 2.54 \times 10^{-10}$ )。これらの所見はBonferroni補正後も有意であった( $\alpha = 0.05/10$ 個の下位項目, 全て $P$ 補正後 $<0.05$ )。

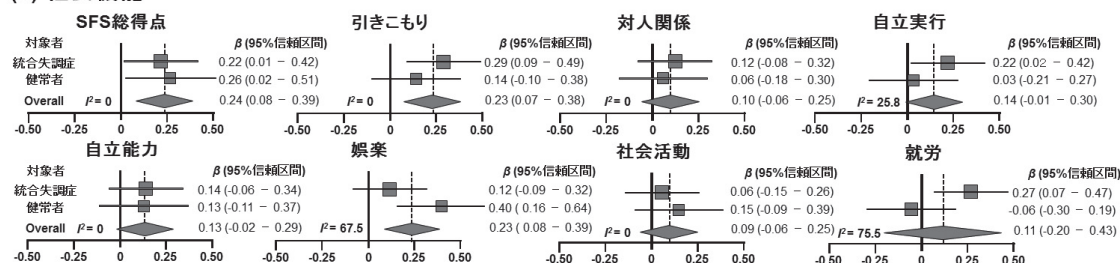
## 2. 4 患者健常者における社会機能およびQoLのPAに及ぼす影響

患者健常者を別々に、全PAにおける社会機能

およびQoLの影響を検討した後、全対象者における効果のメタ解析を行った。SFS総得点と7個の下位項目のうち、高い全PAは、患者健常者間に効果量の有意なばらつきなく( $P > 0.05$ )、高いSFS総得点( $\beta = 0.24, P = 2.86 \times 10^{-3}$ )、引きこもりが低い傾向( $\beta = 0.23, P = 3.74 \times 10^{-3}$ )および高い娯楽( $\beta = 0.23, P = 3.49 \times 10^{-3}$ )の影響を受けていた(図2a)。一方、高い全PAは、患者のみにおいて( $I^2 = 25.8 - 75.5, P = 0.25 - 0.045$ )、自立実行( $\beta = 0.22, P = 0.034$ )および就労( $\beta = 0.27, P = 8.74 \times 10^{-3}$ )が高いことと関連していた。QoL下位項目のうち、患者のみにおいて( $I^2 = 72.2 - 87.5, P = 4.67 \times 10^{-3} - 0.056$ )、低い全PAは心理社会関係( $\beta = -0.24, P = 0.021$ )や動機/活力の障害( $\beta = -0.26, P = 0.013$ )と関連していた(図2b)。

患者群において、13名の統合失調症患者(11.9%)は重度のPAを行っていた( $> 0$  min/週)。一方、15名の健常者(21.7%)は重度のPAを行っており、健常者は患者と比べて重度のPAに多くの時間を費やす傾向を示した( $\chi^2 = 3.1, P = 0.080$ )。そのため、対象者を重度のPAを行っている者( $> 0$  min)とそうでない者(0 min)の2群に分けた。

### (a) 社会機能



### (b) Quality of Life

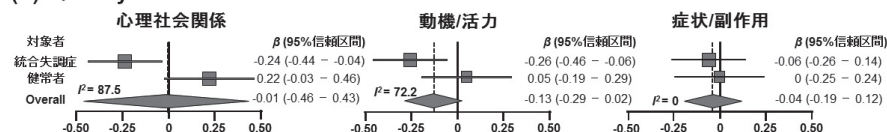


図2 統合失調症患者および健常者において社会機能 (a) あるいはQoL (b) が全PAに及ぼす影響。効果量がプラスである場合は、全PAが良好な社会機能あるいは不良なQoLと相関していることを示している。効果量がマイナスである場合は、全PAが不良な社会機能あるいは良好なQoLと相関していることを示している。



続いて、患者健常者において社会機能および QoL が重度の PA に及ぼす影響を検討した。社会機能に関しては、高い重度の PA は、患者健常者間に効果の有意なばらつきなく ( $P>0.05$ )、SFS 総得点が高いこと ( $\beta=0.19, P=0.014$ )、引きこもりが低い傾向 ( $\beta=0.21, P=7.46 \times 10^{-3}$ ) および娯楽が高いこと ( $\beta=0.18, P=0.027$ ) と関連していた (図 3a)。一方、高い重度の PA は、患者のみにあって ( $F^2=81.5 - 83.4, P=0.020 - 0.014$ )、自立実行 ( $\beta=0.33, P=1.21 \times 10^{-3}$ ) や就労 ( $\beta=0.23, P=0.024$ ) が高いことと関連していた。QoL に関しては、低い重度の PA は、患者のみにあって ( $F^2=54.4 - 80.3, P=0.14 - 0.024$ )、心理社会関係 ( $\beta=-0.27, P=9.11 \times 10^{-3}$ ) や動機/活力 ( $\beta=-0.22, P=0.036$ ) の障害と関連していた (図 3b)。全 PA の結果は、重度の PA とは類似していたが、中等度や軽度の PA とは異なっていた (data not shown)。

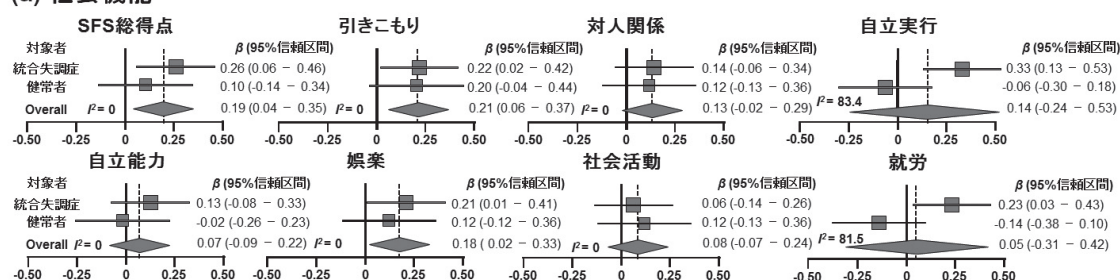
### 3. 考察

212 名の統合失調症患者および 132 名の健常者を含むメタ解析により、統合失調症患者は健常

者と比較して IPAQ にて評価した全 PA の低下が明らかとなった。3つの PA 強度の中で、重度 PA は3つの研究間で異同性なく、患者は健常者よりも減少していた。これまでの研究において、統合失調症患者と健常者において社会機能や QoL のどの因子が PA に影響を及ぼすかは不明であったため、本研究では、統合失調症患者と健常者における社会機能や QoL の PA への影響を検討した。患者健常者間のばらつきなく、PA の低下は引きこもり傾向が強いことや娯楽活動が少ないことと関連していた。一方、統合失調症患者のみにあって PA の低下は、自立実行、就労、心理社会関係および動機/活力の低さと関連していた。これらの結果は、中等症や軽度の PA ではなく重度の PA で認められた。

著者らの日本人ケースコントロールサンプルでは、いずれの PA も差異を検出できなかったが、メタ解析では患者健常者間の重度の PA の差異を検出できた。諸外国 (ベルギーとドイツ) における先行研究と比較して<sup>10, 43)</sup>、日本人の重度と中等度の PA は、患者健常者共に比較的少なかった。

#### (a) 社会機能



#### (b) Quality of Life

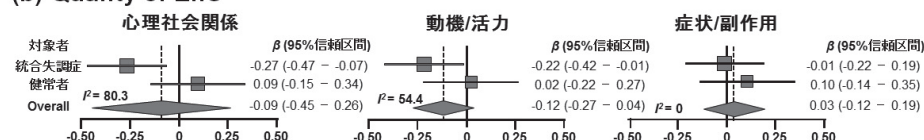


図3 統合失調症患者および健常者において社会機能 (a) あるいは QoL (b) が重度 PA に及ぼす影響。効果量がプラスである場合は、重度 PA と社会機能が正の相関あるいは QoL は負の相関であることを示しており、効果量がマイナスである場合は、重度 PA と社会機能が負の相関あるいは QoL は正の相関であることを示している。

た [例, 健常者における重度 PA: 本研究, 47.2 min/ 週 ; Ostermann et al. (2013), 84.6 min/ 週 ; Vancampfort et al. (2013), 88.9 min/ 週]. 統合失調症患者の約 50% は, 身体の健康のために推奨されている 1 週間あたり 150 min の中等度から重度の PA を満たしていることが知られている<sup>14, 24)</sup>. しかし, 著者らの日本人サンプルは, 患者 9.2% および健常者 23.2% しか推奨の PA を満たしていなかった. しかし, メタ解析の leave-one-out 感度解析では, 全 PA ( $g=-0.32 - -0.73$ ) および重度 PA ( $g=-0.30 - -0.48$ ) の結果は, 単一の研究に起因するものではないことを示唆している. 著者らのサンプルにて全 PA と重度 PA における差異を検出できなかった理由としては, 先行研究と比べて著者らのサンプルの PA の標準偏差が比較的大きかったことに起因するかもしれない<sup>10, 43)</sup>.

主観的な PA 測定法である IPAQ を用いた最近のメタ解析 (2 つの研究における 113 名の統合失調症患者および 63 名の健常者) では, 研究間の異質性を認め, 患者は健常者と比較して重度と中等度の PA が少ないことを示している<sup>14)</sup>. 本研究では, そのメタ解析に日本人サンプルを追加し, 著者らのメタ解析のサンプル数 (212 名の統合失調症患者および 132 名の健常者) は先行研究<sup>14)</sup> の 2 倍となった. 著者らのメタ解析において, 軽度 PA における研究間の異質性は認められなかった ( $I^2=0$ ). 重度 PA における研究間の異質性 ( $I^2$ ) は 36.1 から 0 に減少した. 一方, 中等度 PA における研究間の異質性は高いままであった ( $I^2=83.5$ ). 各研究における重度 PA (Hedges'  $g=-0.40$ ) と軽度 PA (Hedges'  $g=-0.20$ ) の効果量は類似していたが, 中等度 PA の効果量は研究間でばらつきを認めた. Stubbs らは (2016), 主観的な PA 測定法を客観的な PA 測定法と比較した場合, 統合失調症患者において重度 PA は過大評価され, 中等度 PA は過小評価されることを報告している. そのため, 患者健常者間の重度 PA の差異は, 実

際にはさらに大きいかもしれない. 著者らは, 重度 PA を増やすことが統合失調症患者における MetS や CVD の予防になると考えている.

著者らは, 統合失調症患者および健常者において PA の低下, 特に重度 PA の低下が社会機能や QoL の低下の影響を受けることを示した. 社会機能に関しては, 患者健常者共に引きこもり傾向や娯楽が少ないことが PA の低下と関連していた. 一方, 患者のみにおいて自立実行や就労が低いことが PA の低下と関連していた. QoL に関しては, 患者のみにおいて心理社会関係や動機/活力の低下は PA の低下と関連していた. PA に対する社会機能あるいは QoL の効果量は小から中程度であった. 統合失調症のリスク<sup>47)</sup> だけでなく PA 行動や PA 介入における反応率<sup>12, 13)</sup> は中等度から高度の遺伝率を示す. 社会機能や QoL 因子の遺伝率は知られていないが, 引きこもりと動機/活力は環境因子よりも遺伝因子が, 娯楽や就労は遺伝因子よりも環境因子がより強く関連しているかもしれない. また, 共通する遺伝因子が統合失調症と PA 行動の神経機構に寄与するかもしれない. そのため, PA と社会機能や QoL が統合失調症の中間表現型かを調べるため, 統合失調症患者の第 1 度近親者における PA, 社会機能, QoL の低下の有無など, さらなる研究が必要であると考えられる.

本研究にはいくつかの限界がある. 第一に, メタ解析に用いた各研究における対象者の組込および除外基準が異なっていることである. 著者らのサンプルは MetS や CVD を持つ者を除外しなかったが, Vancampfort らは (2013) これらを除外した. 健常者よりも統合失調症患者は MetS や CVD の罹患率が高いことを考慮すると, 著者らの患者群は, 健常者よりも多くの MetS や CVD を持つ者を含んでいると考えられる. 著者らの対象者は地域ベースの統合失調症患者および健常者からなる. そのため, 年齢や性別などのデモグラフィッ

クデータは、共変量として補正したが、群間で一致していないかもしれない。これらの交絡因子が結果に影響を与えているかもしれない。

#### 4. 結 論

メタ解析により、統合失調症患者は健常者と比べて PA の低下していることを明らかにした。PA の3つの強度（重度、中等度、軽度）のうち、患者健常者間の PA の差は主に重度 PA に起因するものであった。重度 PA の低下は、患者健常者関係なく共通する社会機能や QoL 因子だけでなく、統合失調症患者に特異的な社会機能や QoL 因子の影響を受けていた。統合失調症患者において、これらの社会機能や QoL などのメンタルヘルス因子の理解が PA 参加を促すために重要である。特に重度 PA の増加が、統合失調症患者における健康増進のための PA 介入の優先事項であると考えられる。

#### 謝 辞

本研究を遂行するにあたり、研究助成金を賜りました公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に厚く御礼を申し上げます。また本研究の被験者としてご協力いただいた方々に深く感謝申し上げます。

#### 文 献

- 1) Simeone, J.C., et al., An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990 horizontal line 2013: a systematic literature review, *BMC Psychiatry*, **15**: p. 193 (2015)
- 2) Green, M.F., What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am. J. Psychiatry*, **153**(3): p. 321-330 (1996)
- 3) Capasso, R.M., et al., Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950-2005, *Schizophr. Res.*, **98** (1-3): p. 287-294 (2008)
- 4) Walker, E.R., R.E. McGee, and B.G. Druss, Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis, *JAMA Psychiatry*, **72**(4): p. 334-341 (2015)
- 5) Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation, *Diabet. Med.*, **23**(5): p. 469-480 (2006)
- 6) Mitchell, A.J., et al., Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis, *Schizophr. Bull.*, **39**(2): p. 306-318 (2013)
- 7) van Winkel, R., et al., MTHFR and risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia, *Schizophr. Res.*, **121** (1-3): p. 193-198 (2010)
- 8) van Winkel, R., et al., MTHFR genotype and differential evolution of metabolic parameters after initiation of a second generation antipsychotic: an observational study, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **25** (5): p. 270-276 (2010)
- 9) Rummel-Kluge, C., et al., Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis, *Schizophr. Res.*, **123**(2-3): p. 225-233 (2010)
- 10) Vancampfort, D., et al., Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with schizophrenia, *Psychiatry Res.*, **207** (1-2): p. 25-32 (2013)
- 11) Blair, S.N., et al., Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women, *Jama*, **276**(3): p. 205-210 (1996)
- 12) Zadro, J.R., et al., The Beneficial Effects of Physical Activity: Is It Down to Your Genes? A Systematic Review and Meta-Analysis of Twin and Family Studies, *Sports Med. Open*, **3**(1): p. 4 (2017)
- 13) Huppertz, C., et al., Individual Differences in Exercise Behavior: Stability and Change in Genetic and Environmental Determinants From Age 7 to 18, *Behav. Genet.*, **46**(5): p. 665-679 (2016)
- 14) Stubbs, B., et al., How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-

- regression, *Schizophr. Res.*, **176**(2-3) : p. 431-40 (2016)
- 15) Craig, C.L., et al., International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **35**(8) : p. 1381-1395(2003)
- 16) Firth, J., et al., A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients, *Psychol. Med.*, **45**(7) : p. 1343-1361 (2015)
- 17) Vancampfort, D., et al., Exercise improves cardiorespiratory fitness in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis, *Schizophr. Res.*, **169**(1-3) : p. 453-457 (2015)
- 18) Holley, J., et al., The effects of physical activity on psychological well-being for those with schizophrenia: A systematic review, *Br. J. Clin. Psychol.*, **50**(1) : p. 84-105(2011)
- 19) Pajonk, F.G., et al., Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia, *Arch. Gen. Psychiatry*, **67**(2) : p. 133-143(2010)
- 20) Kimhy, D., et al., Aerobic exercise for cognitive deficits in schizophrenia - The impact of frequency, duration, and fidelity with target training intensity, *Schizophr. Res.*, **172**(1-3) : p. 213-215(2016)
- 21) Vancampfort, D., et al., Considering a frame of reference for physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia, *Psychiatry Res.*, **177**(3) : p. 271-279(2010)
- 22) Gorczynski, P. and G. Faulkner, Exercise therapy for schizophrenia, *Schizophr. Bull.*, **36**(4) : p. 665-666 (2010)
- 23) Vancampfort, D., et al., A systematic review of correlates of physical activity in patients with schizophrenia, *Acta. Psychiatr. Scand.*, **125**(5) : p. 352-362(2012)
- 24) Faulkner, G., T. Cohn, and G. Remington, Validation of a physical activity assessment tool for individuals with schizophrenia, *Schizophr. Res.*, **82**(2-3) : p. 225-231 (2006)
- 25) Soundy, A., et al., The transcending benefits of physical activity for individuals with schizophrenia: a systematic review and meta-ethnography, *Psychiatry Res.*, **220**(1-2) : p. 11-19(2014)
- 26) Awad, A.G. and L.N. Voruganti, Measuring quality of life in patients with schizophrenia: an update, *Pharmacoeconomics*, **30**(3) : p. 183-195(2012)
- 27) Lysaker, P.H., et al., Association of stigma, self-esteem, and symptoms with concurrent and prospective assessment of social anxiety in schizophrenia, *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*, **4**(1) : p. 41-48(2010)
- 28) Allison, D.B., J.A. Mackell, and D.D. McDonnell, The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia, *Psychiatr. Serv.*, **54**(4) : p. 565-567(2003)
- 29) Trost, S.G., et al., Correlates of adults' participation in physical activity: review and update, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **34**(12) : p. 1996-2001(2002)
- 30) Pesek, M.B., et al., Long term groups of patients with psychosis: physical activity and medical treatment, *Psychiatr. Danub.*, **23** Suppl 1: p. S149-154(2011)
- 31) Vancampfort, D., et al., Lack of physical activity during leisure time contributes to an impaired health related quality of life in patients with schizophrenia, *Schizophr. Res.*, **129**(2-3) : p. 122-127(2011)
- 32) Yasuyama, T., et al., Differences in social functioning among patients with major psychiatric disorders: Interpersonal communication is impaired in patients with schizophrenia and correlates with an increase in schizotypal traits, *Psychiatry Res.*, **249**: p. 30-34(2017)
- 33) Ohi, K., et al., Impact of Familial Loading on Prefrontal Activation in Major Psychiatric Disorders: A Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) Study, *Sci. Rep.*, **7**: p. 44268(2017)
- 34) Ohi, K., et al., Response to benzodiazepines and the clinical course in malignant catatonia associated with schizophrenia: A case report, *Medicine (Baltimore)*, **96**(16) : p. e6566(2017)
- 35) Ohi, K., et al., Structural alterations of the superior temporal gyrus in schizophrenia: Detailed subregional differences, *Eur. Psychiatry*, **35**: p. 25-31 (2016)
- 36) Murase, N., et al., Validity and reliability of Japanese version of International Physical Activity Questionnaire, *Journal of Health and Welfare Statistics. [In Japanese]*, **49**(11) : p. 1-9(2002)
- 37) Ainsworth, B.E., et al., Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **32**(9 Suppl) : p. S498-504(2000)
- 38) Nemoto, T., et al., Reliability and validity of the Social Functioning Scale Japanese version (SFS-J),

- Jpn. Bull. Soc. Psychiatry*, 17: p. 188-195 (2008)
- 39) Birchwood, M., et al., The Social Functioning Scale. The development and validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programmes with schizophrenic patients, *Br. J. Psychiatry*, 157: p. 853-859 (1990)
  - 40) Kaneda, Y., et al., Schizophrenia Quality of Life Scale: validation of the Japanese version, *Psychiatry Res.*, 113(1-2): p. 107-113 (2002)
  - 41) Wilkinson, G., et al., Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: the SQLS, *Br. J. Psychiatry*, 177: p. 42-46 (2000)
  - 42) Borenstein, M., et al., Comprehensive Meta-analysis Version 2, *Englewood NJ: Biostat* (2005)
  - 43) Ostermann, S., et al., Exercise reveals the interrelation of physical fitness, inflammatory response, psychopathology, and autonomic function in patients with schizophrenia, *Schizophr. Bull.*, 39(5): p. 1139-1149 (2013)
  - 44) Vancampfort, D., et al., An impaired health related muscular fitness contributes to a reduced walking capacity in patients with schizophrenia: a cross-sectional study, *BMC Psychiatry*, 13: p. 5 (2013)
  - 45) Vancampfort, D., et al., Associations between expiratory spirometry parameters and limitations in daily life activities in patients with schizophrenia, *Gen. Hosp. Psychiatry*, 36(2): p. 172-6 (2014)
  - 46) Vancampfort, D., et al., Associations between sedentary behaviour and metabolic parameters in patients with schizophrenia, *Psychiatry Res.*, 200(2-3): p. 73-8 (2012)
  - 47) Sullivan, P.F., K.S. Kendler, and M.C. Neale, Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies, *Arch. Gen. Psychiatry*, 60(12): p. 1187-1192 (2003)