

原 著

## 経腸栄養剤を処方された精神科受診患者の実態調査 ならびに栄養治療継続に影響を及ぼす因子探索

南生協よって横丁 メンタルクリニックみなみ

阪 野 公 一

---

---

### 要 旨

当クリニックで経腸栄養剤（イノラス<sup>®</sup> 配合経腸用液）が経口処方された患者の後方視研究を行い、背景因子と臨床経過の調査とともに、経腸栄養剤処方継続に影響する因子の探索を目的とした。

2020年の1年間に外来通院歴のある20歳以上の患者のうち、経腸栄養剤が処方された患者198例を対象とし、診療録から情報を抽出した。主要評価項目は経腸栄養剤中止の割合、副次評価項目は経腸栄養剤との因果関係が疑われる有害事象とした。また、経腸栄養剤処方中止に影響を及ぼす因子を探索するため、ロジスティック回帰分析を実施した。

本研究の対象者における経腸栄養剤中止例は117例（59.1%）、経腸栄養剤との因果関係が疑われる有害事象は4例・4件（発現率2.0%）であった。ロジスティック回帰分析の結果、経腸栄養剤処方中止に影響を及ぼす因子として、栄養剤負担減免なし、併用薬：抗てんかん薬なしが危険因子として、処方箋1回あたり処方熱量：5000kcal以上、原疾患：統合失調症なしが保護因子として抽出された。

経腸栄養剤処方に際し、治療薬剤や原疾患の影響のみならず、疾患横断的な項目を考慮することが重要であると考えられた。

## 緒言

精神疾患領域では、認知症や摂食障害等の病態およびその治療薬の副作用等により、適正な栄養状態の保持が困難となり様々な栄養障害を来している患者が多く存在している。例えば、軽度のAlzheimer型認知症では、約30%に何らかの食行動の変化を認め、うち約16%に食欲の低下が認められているとの報告<sup>1)</sup>や重度認知症ではその約80%以上に体重減少、食事拒否、食事摂取量低下、脱水が認められるとの報告<sup>2)</sup>があり、低栄養のために緊急入院を要する患者もしばしば経験する。そのような栄養障害患者に対しては、治療薬の見直しに加えて、栄養アセスメント・スクリーニングを実施し、経口での付加的な経腸栄養剤の処方(Oral Nutritional Supplements, 以下「ONS」という)が行われることがあり<sup>3)</sup>、メンタルクリニックみなみ(以下「当クリニック」という)でも積極的にONSを行っている。

精神疾患患者を対象とした栄養管理の実態を調査した国内での報告は限定的である<sup>4)~6)</sup>。Hiraoら<sup>4)</sup>は、岡山県内の精神科病院18施設での経管経腸栄養の実態を横断的に調査しており、経管経腸栄養または中心静脈栄養を1カ月以上継続されている患者は入院患者4101例中221例(5.4%)と報告している。Abeら<sup>5)</sup>は、単施設での経管経腸栄養または中心静脈栄養の実施状況を報告しており、長期生存期間へ影響する因子として、胃瘻での経管経腸栄養管理をあげている。Takayamaら<sup>6)</sup>は、経鼻での経管経腸栄養患者と胃瘻での経管経腸栄養患者での生存期間を比較検討しており、胃瘻での経管経腸栄養患者で生存期間が有意に長いと報告している。これらの報告は、精神科病院または精神科病棟へ入院している経管経腸栄養管理が実施されている患者に関する報告であり、外来通院患者での実態は不明である。

近年、精神疾患患者の治療は入院治療から外来治療へと移行してきており<sup>7)</sup>、精神疾患

治療では日常生活指導の重要性が増してきている。特に、ONSを含めた栄養食事指導はその日常生活指導の中心の1つである。しかし、外来受診時のONSがどの程度継続されているのか、また、外来でのONS継続に関連する因子についての知見はない。

そこで本研究では、ONSが行われている外来通院患者を対象とした実態調査を行い、ONSが必要となる患者の背景因子および臨床経過を明らかにするとともに、栄養治療継続に影響を及ぼす因子を探索的に解析し、精神科領域における経腸栄養管理の質向上に資するエビデンスを構築することを目的とした。

## I 対象および方法

### 1. 本研究の実施体制、倫理審査委員会での審査およびデータベースへの研究登録

本研究は、当クリニックとイーエヌ大塚製薬(株)が共同研究契約を締結し、データマネジメント・統計解析はWDB臨床研究(株)とイーエヌ大塚製薬(株)とが業務委託契約を締結することにより実施した。本研究は既存の診療録情報を用いた研究であり、侵襲および介入を伴わず人体から取得された試料を用いない研究であるため、研究対象者から文書または口頭による同意は得なかった。研究対象者に対しては研究情報を当クリニックのホームページ上で公開し、研究対象者となることに対して拒否できる機会を設けた。本研究は南生協病院倫理委員会の承認(受付・承認番号:20-004)を得た後に実施した。倫理委員会承認後に、大学病院医療情報ネットワークの臨床研究登録システムに本研究内容を登録した(UMIN000043311)。なお、前述のとおり、データマネジメント・統計解析はWDB臨床研究(株)が実施し、本研究にイーエヌ大塚製薬(株)による利益相反関係が生じることがないように配慮した。

## 2. 研究対象者

2020年1月1日～12月31日に当クリニックに外来通院歴のある、20歳以上の患者（性別は問わない）を対象とした。経腸栄養剤のアドヒアランスはフレーバーの種類が影響することが報告<sup>8)</sup>されているため、本研究ではONSに用いられる経腸栄養剤の種類を限定し、1mLあたりの熱量が医薬品の液体経腸栄養剤の中で最も高いイノラス<sup>®</sup>配合経腸用液（以下「イノラス」という）へ着目し、イノラスが処方された患者を対象とした。

## 3. 診療録から抽出した情報

診療録から、患者背景、当クリニックで処方した薬剤（イノラスを含む）、および安全性・臨床転帰に関する情報を抽出し、データセットを作成した。ONS継続情報として、症例抽出期間（2020年1月1日～12月31日）に外来でのイノラス処方が1回以上継続されている患者を継続、それ以外の患者は中止/終了とした。中止/終了の判断は、処方回数の確認に加え、診療録より理由を考察し、「原疾患の悪化（入院あり/なし）」、「経腸栄養剤との因果関係が疑われる有害事象」、「患者/家族の申し出」、「栄養状態の悪化」であれば中止、「栄養状態改善」、「他栄養剤への処方切り替え」、「他院への転院（当クリニック終診）」であれば終了と判断した。データセット作成の後、各々の項目について、頻度集計および記述統計量を算出した。数量データは中央値（第一四分位-第三四分位）、カテゴリカルデータは例数（%）で示した。なお、併用薬剤について、世界保健機関（World Health Organization；以下「WHO」という）が統括管理している解剖治療化学分類（Anatomical Therapeutic Chemical Classification system；以下「ATC分類」という）およびWHO-Drug Dictionary 2020 Septemberを用い、ATC分類コードを基に鎮痛薬、抗てんかん薬、精神抑制薬、精神賦活薬、その他の精神神経系薬に分類した。併用薬剤数については、

期間中の診療録情報より経腸栄養剤と同時に処方されていた薬剤種類数のうち、最大のものを採用した。

## 4. 評価項目

主要評価項目は経腸栄養剤中止の割合、副次評価項目は経腸栄養剤との因果関係が疑われる有害事象とした。有害事象に関して、有害事象の発現例数と発現率、経腸栄養剤と有害事象との間の因果関係や重篤度、転帰、ONS継続状況を示した。

## 5. 栄養治療継続に影響を及ぼす因子探索

栄養治療継続に影響を及ぼす因子を探索することを目的として、ONS中止の有無を目的変数とした単変量ロジスティック回帰分析を実施し、ONS中止に関する説明変数のP値、オッズ比、およびその95%信頼区間を算出した。その後、 $P < 0.2$ となった説明変数候補の共変量の相関を検討し、変数間の相関を否定できた項目を多変量ロジスティック回帰分析へ投入する説明変数とした。ONS中止の有無を目的変数、単変量ロジスティック回帰分析にて候補となった項目を説明変数として、多変量ロジスティック回帰分析を実施した。また、変数選択による共変量探索を目的として、単変量解析にて候補とされた項目に加え、臨床的に無視できないと考えられる項目（来院時同伴者の有無、居住状況）を用いて変数増減法を実施した。選択された共変量のモデルへの適合度は、Hosmer-Lemeshow検定にて検討した。

いずれの場合も有意水準は5%未満とし、統計解析にはSAS 9.4 for Windows（SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）を用いた。

## II 結果

### 1. 対象患者数

対象期間中に当クリニックに外来通院していた症例は、のべ14906例であった。期間中に重複する症例やイノラスが処方されていない

い症例を除き、本研究の最大解析対象集団は198例であった。

## 2. 患者背景および原疾患の転帰

患者背景および原疾患の転帰を表1に示す。対象症例198例のうち、男性75例(37.9%)、年齢59.0(46.0-76.0)歳、BMIは22.2(19.9-25.4)、受診歴は4.0(0-8.3)年であった。栄養剤負担減免ありの症例は113例(57.1%)、主な原疾患は例数順にうつ病44例(22.2%)、不安障害25例(12.6%)、適応障害24例(12.1%)などであった。併用薬剤数は3.0(2.0-6.0)剤であった。期間中の原疾患の転帰は軽快112例(56.6%)、不変80例(40.4%)で、増悪の患者は2例(1.0%)のみであった。また、期間中の入院ありの患者は20例(10.1%)であった。

## 3. 主要評価項目および副次評価項目

主要評価項目について、ONS処方状況、処方情報、および中止理由を表2に示す。ONSが継続・終了となった症例は81例(40.9%)、中止となった症例は117例(59.1%)であった。中止理由としては、患者/家族の申し出が104例(88.9%)と最も多かった。なお、原疾患の悪化による中止が4例(3.4%)存在したが、期間中に2例が軽快したため、表1の原疾患の転帰については増悪2例(1.0%)となった。期間中のONS処方回数は2-5回が52例(26.3%)、6-10回が20例(10.1%)、11回以上が6例(3.0%)であった。総処方熱量は8400(4200-18000)kcal、処方箋1回あたりの処方熱量は6000(4200-9000)kcalであった。

副次評価項目である経腸栄養剤との因果関係が疑われる有害事象の発現例数と発現率および詳細一覧について、表3に記す。期間中の有害事象発現例数は、下痢2例、糖尿病悪化2例の合計4例・4件(発現率2.0%)であった。経腸栄養剤との因果関係は「不明・否定できない」ものであったが、いずれも重篤でないと判断され、その転帰は不明1例を除き、3例が軽快または回復であった。

## 4. 栄養治療継続に影響を及ぼす因子探索

ONS中止の有無を目的変数とした単変量・多変量ロジスティック回帰分析の結果を表4に示す。単変量ロジスティック回帰分析の結果より、直近の入院歴( $P=0.1486$ )、栄養剤負担減免( $P=0.0009$ )、原疾患：統合失調症( $P=0.1863$ )、原疾患：うつ病( $P=0.1667$ )、原疾患：双極性障害( $P=0.0141$ )、原疾患：適応障害( $P=0.0397$ )、原疾患：その他( $P=0.1272$ )、併用薬：抗てんかん薬( $P=0.0046$ )、併用薬：精神抑制薬( $P=0.0748$ )、併用薬剤数( $P=0.0012$ )、経腸栄養剤総処方熱量( $P<0.0001$ )、および処方箋1回あたり処方熱量( $P=0.0079$ )の計12項目がそれぞれ説明変数候補として抽出された。抽出された説明変数候補の共変量の相関を検討し、多変量ロジスティック回帰分析を実施したところ、併用薬：抗てんかん薬なし(オッズ比：3.119, 95%信頼区間：1.167-8.334,  $P=0.0233$ )のみが抽出された。

変数増減法による多変量ロジスティック回帰分析の結果を表5に示す。臨床的に無視できない説明変数(来院時同伴者の有無、居住状況)を加え、共変量探索を目的として変数増減法を実施したところ、栄養剤負担減免なし(オッズ比：3.070, 95%信頼区間：1.485-6.344,  $P=0.0025$ )、併用薬：抗てんかん薬なし(オッズ比：3.364, 95%信頼区間：1.398-8.097,  $P=0.0068$ )、原疾患：統合失調症なし(オッズ比：0.144, 95%信頼区間：0.031-0.656,  $P=0.0123$ )、および処方箋1回あたり処方熱量：5000kcal以上(オッズ比：0.416, 95%信頼区間：0.201-0.862,  $P=0.0183$ )の計4項目がONS中止に影響を及ぼす因子として抽出された。Hosmer-Lemeshow検定にて変数選択された共変量のモデルへの適合度を評価したところ、 $P=0.8440$ となり、適合性は否定されなかった。

表1 患者背景および原疾患の転帰

分類			分類		
性別	男性	75 (37.9)	併用薬	あり	181 (91.4)
	女性	123 (62.1)		なし	17 ( 8.6)
年齢 (歳)	59.0 (46.0-76.0)		併用薬ありの内訳*	鎮痛剤	2 ( 1.0)
	65歳未満	112 (56.6)		抗てんかん薬	35 (17.7)
	65歳以上	86 (43.4)		精神抑制薬	135 (68.2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.2 (19.9-25.4)			精神賦活薬	127 (64.1)
受診歴 (年)	4.0 (0-8.3)			その他の精神系薬	1 ( 0.5)
直近の入院歴	あり	76 (38.4)	その他	111 (56.1)	
	なし	103 (52.0)	原疾患*	うつ病	44 (22.2)
	不明	19 ( 9.6)		不安障害	25 (12.6)
入院歴ありの入院科内訳	精神科	21 (10.6)		適応障害	24 (12.1)
	精神科以外	54 (27.3)		精神発達遅滞	19 ( 9.6)
	不明	1 ( 0.5)		認知症	19 ( 9.6)
来院時同伴者	あり	70 (35.4)		双極性障害	17 ( 8.6)
	なし	111 (56.1)		統合失調症	16 ( 8.1)
	不明	17 ( 8.6)		アルコール依存症	13 ( 6.6)
居住状況	独居	42 (21.2)		不眠症	9 ( 4.5)
	同居家族あり	122 (61.6)		発達障害	5 ( 2.5)
	その他 (施設等)	16 ( 8.1)	てんかん	4 ( 2.0)	
	不明	18 ( 9.1)	その他	15 ( 7.6)	
来院手段	徒歩	3 ( 1.5)	原疾患の転帰	治癒	0 ( 0.0)
	公共交通機関	21 (10.6)		軽快	112 (56.6)
	自家用車	18 ( 9.1)		不変	80 (40.4)
	その他	7 ( 3.5)		増悪	2 ( 1.0)
	不明	149 (75.3)		診断のみ	1 ( 0.5)
栄養剤負担減免	あり	113 (57.1)	転医あるいは転院	3 ( 1.5)	
	なし	84 (42.4)	期間中の入院の有無	あり	20 (10.1)
	不明	1 ( 0.5)		なし	173 (87.4)
不明	1 ( 0.5)	不明		5 ( 2.5)	
併用薬剤数	3.0 (2.0-6.0)		調査時の被験者の状況	生存	178 (89.9)
	6剤未満	138 (69.7)		死亡	6 ( 3.0)
	6剤以上	60 (30.3)		不明	14 ( 7.1)

数量データは中央値 (第一四分位-第三四分位), カテゴリカルデータは例数 (%) で示した。

\* : 重複あり

対象症例198例のうち, 男性75例 (37.9%), 年齢59.0 (46.0-76.0) 歳, BMI 22.2 (19.9-25.4) であった。

原疾患はうつ病が44例 (22.2%) と最多であった。

表2 ONS処方状況(a), 処方情報(b), および中止理由(c)

(a)ONS処方状況		(c)中止理由		
項目	例数 (%)	項目	例数 (%)	
継続・終了	81 (40.9)	原疾患の悪化 (入院あり)	4 ( 3.4)	
中止	117 (59.1)	原疾患の悪化 (入院なし)	0 ( 0.0)	
(b)処方情報		経腸栄養剤に起因する有害事象	0 ( 0.0)	
分類	項目		患者/家族の申し出	104 (88.9)
処方回数 (カテゴリ)	1回	120 (60.6)	栄養状態の悪化	0 ( 0.0)
	2-5回	52 (26.3)	その他	9 ( 7.7)
	6-10回	20 (10.1)	死亡	3 ( 2.6)
	11回以上	6 ( 3.0)	摂取せず	1 ( 0.9)
総処方熱量 (kcal) (カテゴリ)	8400 (4200-18000)		転医 (在宅医療)	1 ( 0.9)
	10000kcal未満	118 (59.6)	当科終診	1 ( 0.9)
	10000kcal以上 20000kcal未満	33 (16.7)	同日精神科入院	1 ( 0.9)
	20000kcal以上 50000kcal未満	23 (11.6)	同日内科入院 (心不全)	1 ( 0.9)
	50000kcal以上	24 (12.1)	脳梗塞の疑いで他院入院	1 ( 0.9)
処方箋1回あたり 処方熱量 (kcal) (カテゴリ)	6000 (4200-9000)			
	5000kcal未満	86 (43.4)		
	5000kcal以上 10000kcal未満	78 (39.4)		
	10000kcal以上	34 (17.2)		

数量データは中央値 (第一四分位-第三四分位), カテゴリカルデータは例数 (%) で示した。

ONS処方198例中117例 (59.1%) が中止であった。中止理由としては患者/家族の申し出が最多 (88.9%) であった。

### III 考察

本研究の結果, 当クリニックにてONSを処方している患者の年齢は65歳以上が43.4%であった。厚生労働省が公表している第6回NDBオープンデータ<sup>9)</sup>では, 外来でのONS患者の年齢は65歳以上が88.3%であり (院内・院外を合算して算出。経管栄養の患者も一定数含まれると思われる), 本研究の対象者は65歳未満の若年層が多かった。また, その原

疾患は, うつ病, 不安障害, および適応障害を有している患者がそれぞれ22.2%, 12.6%, および12.1%であった (重複あり)。経腸栄養剤との因果関係が疑われる有害事象は4例・4件 (2.0%) であった。イノラスの添付文書上で報告されている第Ⅲ相比較試験における副作用発現頻度10.3%と比較すると, 当クリニックでの経腸栄養剤との因果関係が疑われる有害事象は少なかった。第Ⅲ相比較試験の対象患者と比較して, 当クリニックの対象患

表3 有害事象の発現例数と発現率(a)および詳細一覧(b)

(a)発現例数と発現率

有害事象	発現例数	発現率 (%)	発現件数
下痢	2	1.0	2
悪心・嘔吐	0	0.0	0
腹部膨満感	0	0.0	0
リフィーディング症候群	0	0.0	0
糖尿病悪化	2	1.0	2
全体	4	2.0	4

(b)詳細一覧

有害事象	イノラス配合経腸用液との因果関係	重篤度	転帰	経腸栄養剤処方継続状況
糖尿病悪化	不明・否定できない	重篤でない	軽快	中止
下痢	不明・否定できない	重篤でない	回復	中止
糖尿病悪化	不明・否定できない	重篤でない	不明	終了
下痢	不明・否定できない	重篤でない	回復	終了

経腸栄養剤との因果関係が疑われる有害事象は4例・4件（2.0%）であった。転帰が不明の1例を除き、有害事象は軽快または回復した。

者は外来通院可能な患者であり、また経管栄養患者は含まれていないため、全身状態が安定していることが有害事象発現頻度の違いと考えられる。

本研究におけるONSの中止率は59.1%であった。本邦において、実臨床で処方された経腸栄養剤の服薬アドヒアランスや継続率を調査した報告はほとんどみられず、本報告はイノラスのONSとしての処方継続率に関する初めての報告となる。本研究の患者の原疾患のうち最多の22.2%を占めていたうつ病に関して、その治療継続に関する報告<sup>10)</sup>によると、治療開始6カ月目時点での中止率は69.5%とされている。本研究のONSの中止率は、疾患別に調査したものではないため、一概に上記報告とは比較できないものの、決して高いものではないと考えられる。

変数増減法によるロジスティック回帰分析

にてONS中止に影響を及ぼす因子を探索した結果、処方中止の危険因子として「栄養剤負担減免なし」および「併用薬：抗てんかん薬なし」が、保護因子として「処方箋1回あたり処方熱量：5000kcal以上」および「原疾患：統合失調症なし」が抽出された。

危険因子について、「栄養剤負担減免なし」の場合、ありの場合と比べてONS中止となるリスクが3.070倍（95%信頼区間：1.485-6.344）となった。本研究において定義した栄養剤負担減免とは、後期高齢者医療制度に加え、心身の障害を除去・軽減するための医療について医療費の自己負担を軽減する自立支援医療制度に基づくものである。精神医療を要する患者は就業の継続や正規雇用の割合が低く、低所得者の割合も高いことが報告<sup>11)12)</sup>されており、そのような背景からONS継続に対して医療費負担の減免の有無が因子として抽出され

表4 ONS中止の有無を目的変数とした単変量・多変量ロジスティック回帰分析

説明変数		単変量解析			多変量解析		
		オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値
性別	男性	1.000	Reference				
	女性	0.787	(0.437-1.417)	0.4246			
年齢	65歳未満	1.000	Reference				
	65歳以上75歳未満	0.654	(0.296-1.447)	0.2951			
	75歳以上	0.670	(0.347-1.294)	0.2332			
BMI	18.5未満	0.970	(0.376-2.499)	0.9492			
	18.5以上25.0未満	1.000	Reference				
	25.0以上	1.368	(0.587-3.184)	0.4679			
受診歴	0日	1.000	Reference				
	1日以上5年未満	0.897	(0.404-1.994)	0.7905			
	5年以上	0.725	(0.338-1.553)	0.4079			
直近の入院歴	あり	1.000	Reference		1.000	Reference	
	なし	1.557	(0.854-2.839)	0.1486	1.227	(0.606-2.487)	0.5697
来院時同伴者	あり	1.000	Reference				
	なし	1.308	(0.716-2.391)	0.3828			
居住状況	独居	1.000	Reference				
	独居以外	1.210	(0.603-2.427)	0.5921			
来院手段	徒歩	1.000	Reference				
	公共交通機関	1.000	(0.077-13.016)	1.0000			
	自家用車	0.786	(0.059-10.377)	0.8547			
	その他	0.200	(0.011-3.661)	0.2779			
栄養剤負担減免	あり	1.000	Reference		1.000	Reference	
	なし	2.797	(1.527-5.122)	0.0009	2.050	(0.934-4.500)	0.0735
原疾患： 統合失調症	あり	1.000	Reference		1.000	Reference	
	なし	0.455	(0.141-1.463)	0.1863	0.274	(0.065-1.161)	0.0789
原疾患： 統合失調感情障害 <sup>1)</sup>	あり	1.000	Reference				
	なし	>999.999	(<0.001-<0.001)	0.9907			
原疾患： うつ病	あり	1.000	Reference		1.000	Reference	
	なし	0.606	(0.298-1.232)	0.1667	0.744	(0.300-1.846)	0.5238
原疾患： 双極性障害	あり	1.000	Reference		1.000	Reference	
	なし	3.895	(1.316-11.534)	0.0141	2.659	(0.698-10.126)	0.1517

(表つづく)



(表のつづき)

説明変数		単変量解析			多変量解析		
		オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値
原疾患： 適応障害	あり	1.000	Reference		1.000	Reference	
	なし	0.339	(0.121-0.950)	0.0397	0.741	(0.212-2.596)	0.6399
原疾患： 発達障害	あり	1.000	Reference				
	なし	0.962	(0.157-5.891)	0.9667			
原疾患： 精神発達遅滞	あり	1.000	Reference				
	なし	0.828	(0.311-2.202)	0.7048			
原疾患： 認知症	あり	1.000	Reference				
	なし	1.690	(0.654-4.366)	0.2784			
原疾患： 高次脳機能障害	あり	1.000	Reference				
	なし	2.937	(0.262-32.941)	0.3824			
原疾患： せん妄 <sup>1)</sup>	あり	1.000	Reference				
	なし	>999.999	(<0.001-<0.001)	0.9907			
原疾患： アルコール依存症	あり	1.000	Reference				
	なし	0.896	(0.282-2.845)	0.8528			
原疾患： 不眠症	あり	1.000	Reference				
	なし	1.164	(0.303-4.473)	0.8254			
原疾患： その他	あり	1.000	Reference		1.000	Reference	
	なし	2.672	(0.756-9.449)	0.1272	1.491	(0.361-6.158)	0.5807
原疾患： 正常範囲 <sup>1)</sup>	あり	1.000	Reference				
	なし	>999.999	(<0.001-<0.001)	0.9838			
原疾患： 不安障害	あり	1.000	Reference				
	なし	0.958	(0.407-2.254)	0.9215			
原疾患転帰 <sup>1),*</sup>	治癒	-	-	-			
	軽快	1.000	Reference				
	不変	1.229	(0.685-2.206)	0.4887			
	増悪	>999.999	(<0.001-<0.001)	0.9873			
	診断のみ	>999.999	(<0.001-<0.001)	0.9910			
	転医あるいは転院	1.556	(0.137-17.657)	0.7215			
併用薬： 鎮痛剤 <sup>1)</sup>	あり	1.000	Reference				
	なし	>999.999	(<0.001-<0.001)	0.9868			
併用薬： 抗てんかん薬	あり	1.000	Reference		1.000	Reference	
	なし	2.983	(1.400-6.356)	0.0046	3.119	(1.167-8.334)	0.0233

(表つづく)

(表4 ONS中止の有無を目的変数とした単変量・多変量ロジスティック回帰分析のつづき)

説明変数		単変量解析			多変量解析		
		オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値
併用薬： 精神抑制薬	あり	1.000	Reference		1.000	Reference	
	なし	1.772	(0.944-3.326)	0.0748	0.972	(0.388-2.431)	0.9512
併用薬： 精神賦活薬	あり	1.000	Reference				
	なし	1.004	(0.556-1.813)	0.9891			
併用薬： その他の神経系薬 <sup>1)</sup>	あり	1.000	Reference				
	なし	<0.001	(<0.001-<0.001)	0.9911			
併用薬剤数	6剤未満	1.000	Reference		1.000	Reference	
	6剤以上	0.357	(0.191-0.666)	0.0012	0.626	(0.270-1.452)	0.2757
経腸栄養剤 総処方熱量 <sup>1)</sup> (カテゴリ)	10000kcal 未満	1.000	Reference				
	10000kcal 以上 50000kcal 未満	0.075	(0.035-0.160)	<0.0001			
	50000kcal 以上	0.041	(0.013-0.132)	<0.0001			
処方箋1回あたり 処方熱量	5000kcal 未満	1.000	Reference		1.000	Reference	
	5000kcal 以上	0.449	(0.249-0.811)	0.0079	0.589	(0.287-1.206)	0.1478

\*：治癒が0例のため軽快を基準に変更

<sup>1)</sup>：中止または中止以外のどちらかに症例が偏りオッズ比の算出不能

説明変数候補の中から単変量解析で $P < 0.2$ となった項目につき、多変量ロジスティック回帰分析を実施した。多変量ロジスティック回帰分析の結果、「併用薬：抗てんかん薬なし」のみが因子として抽出された。

たと考えられる。厚生労働省の平成30年国民健康・栄養調査<sup>13)</sup>では、食事摂取バランスは所得に影響し、低所得者では日常の食事摂取に偏りや過不足が生じていると報告されており、こうした患者に対する栄養介入に際しては、ONSのみならず自立支援・生活支援の視点も加えて介入していくことが重要であると考えられる。

「併用薬：抗てんかん薬なし」の場合、ありの場合と比べてONS中止となるリスクが3.364倍(95%信頼区間：1.398-8.097)となった。抗てんかん薬を使用していた患者の主な原疾患としては、てんかんをはじめとして、統合失調症、うつ病、双極性障害、精神発達遅滞、アルコール依存症であった。抗てんかん薬を使用している患者では総じて低栄養であること

が報告<sup>14)~18)</sup>されており、ONSが継続されやすい背景となった可能性がある。抗てんかん薬には、食事に関する副作用として食欲減退・食思不振が添付文書上に記載されている薬剤もあり、そうした副作用も相まって低栄養状態に陥っていた可能性が考えられた。

一方、保護因子について、「処方箋1回あたり処方熱量：5000kcal以上」である場合、5000kcal未満に比べて、ONS中止となるリスクが0.416倍(95%信頼区間：0.201-0.862)となった。処方箋1回あたり処方熱量5000kcal以上は、経腸栄養剤17袋以上に相当する。当クリニックの電子カルテシステム上、処方箋情報からイノラスの処方が何日分かを把握することはできなかったが、5000kcal未満は経腸栄養剤の風味に対する服薬アドヒアランス

表5 変数増減法による共変量探索（臨床的に無視できない説明変数を含む）

変数名		オッズ比	95%信頼区間	P値
来院時同伴者	あり	1	Reference	0.9216
	なし	0.964	(0.463-2.005)	
居住状況	独居	1	Reference	0.8065
	独居以外	1.108	(0.488-2.512)	
併用薬：抗てんかん薬	あり	1	Reference	0.0068
	なし	3.364	(1.398-8.097)	
栄養剤負担減免	あり	1	Reference	0.0025
	なし	3.070	(1.485-6.344)	
原疾患：統合失調症	あり	1	Reference	0.0123
	なし	0.144	(0.031-0.656)	
処方箋1回あたり処方熱量	5000kcal未満	1	Reference	0.0183
	5000kcal以上	0.416	(0.201-0.862)	

臨床的に無視できない説明変数（来院時同伴者の有無，居住状況）を加え，変数増減法による共変量探索を行った。結果，「栄養剤負担減免なし」，「併用薬：抗てんかん薬なし」，「原疾患：統合失調症なし」，および「処方箋1回あたり処方熱量：5000kcal以上」の計4項目がONS中止に影響を及ぼす因子として抽出された。

また，変数のモデルへの適合度を評価するため，Hosmer-Lemeshow検定を行ったところ， $P=0.8440$ となり，モデルの適合性は否定されなかった。

を確認する処方であるとも考えられ，実際に5000kcal未満の患者の処方回数をみると，処方回数が1回のみ患者が88%以上であった。なお，中止症例全体に占めるONS回数が1回のみかつ5000kcal未満の症例は57例（48.7%）であり，約半数が経腸栄養剤の風味に対する服薬アドヒアランスを確認した結果，継続しなかった症例と考えられた。恩田ら<sup>19)</sup>は，全国の訪問業務を実施している薬局勤務の薬剤師を対象とした在宅医療サービスによる残薬解消効果を検討しており，残薬調査件数3590件のうち，経腸栄養剤は99件と報告している。前述のような経腸栄養剤を少量処方から開始することは，残薬の量を節減する観点に加え，各種のフレーバーや経腸栄養剤の種類毎の嗜好を判断して処方に反映する上でも有用な方法であると考えられる。

また，「原疾患：統合失調症なし」の場合，ありに比べて，ONS中止となるリスクが0.144倍（95%信頼区間：0.031-0.656）となった。統合失調症患者の40～80%は服薬アドヒアランスが不良であるとの報告<sup>20)21)</sup>があり，服薬を中断した場合の統合失調症再発のリスクは5倍に上るとされ<sup>22)</sup>，統合失調症の再発により，再び患者が低栄養状態へ陥ることが危惧される<sup>14)15)</sup>。近年，服薬アドヒアランス向上のための方策として，Long-Acting Injectionといわれる持続性注射剤や徐放性製剤に代表されるコントロールドリリース製剤が注目されている<sup>23)</sup>。これらの薬剤への変更により，統合失調症患者の治療継続が図られることで再発リスクを軽減することができるとともに，適切な栄養介入を継続することで患者が再び低栄養状態へ陥ることを防止することができると

考えられる。また、精神科領域における Shared Decision Making (共同意思決定) の有用性も報告<sup>24)</sup>されている。治療方針に関して、医療者と患者本人ないし家族がともに検討し決定することであるが、栄養剤処方にも栄養剤の種類やフレーバー、飲み方等、患者自身が選択する機会を設けることで、アドヒアランス向上が期待できる可能性が考えられる。

併用薬剤について、薬剤数のみをもってポリファーマシーを論じることはできないが、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン<sup>25)</sup>では、併用薬剤数6剤以上が薬物有害事象発現のリスクとなることが指摘されている。薬物有害事象の発現により経腸栄養剤のアドヒアランスが低下することは容易に考えられるため、併用薬剤数6剤以上/未満で検討したが、ONS中止の危険因子としては抽出されなかった。本研究での併用薬剤は当クリニックで処方された薬剤のみを抽出・集計しているため、他院での処方カウントされていない。そのため、いわゆるポリファーマシーの影響を十分に検討することができなかった点には留意が必要である。また、精神抑制薬に分類されるATC分類N05Aの薬剤の一部には、食欲亢進作用が報告<sup>26)27)</sup>されているものもある。これらの薬剤は当クリニック患者への処方実績もあり、ATC分類のカテゴリ別でイノラス処方に影響を及ぼしていないかも検討したが、単変量・多変量ロジスティック回帰分析ではONS中止の危険因子として選択されなかった。本研究では、個別の薬剤毎での検討は実施していないため、今後の研究が必要である。

本研究では、変数増減法に際して臨床的に無視できない説明変数として「来院時同伴者の有無」、「居住状況」を選択した。筆者の臨床経験上、同伴者の存在によりONSの際の患者への説明・理解の助けとなることを経験しており、患者の居住状況が独居ではない場合、同居者が経腸栄養剤使用遵守を促す等、服薬(継続) アドヒアランスの面でも改善が見込

まれると考えたためである。溝神<sup>28)</sup>は、高齢認知症患者に対する服薬支援について、老老介護や独居であることが服薬アドヒアランスに関連する問題点であり、服薬支援が適切に行われていない現状を報告している。本研究の対象患者は比較的若年層であったため、「来院時同伴者の有無」および「居住状況」の因子がONS中止に影響を及ぼす因子として抽出されなかったと考えられる。

本研究の限界として、以下の事項があげられる。第一に、本研究は前向き介入研究ではないため、均質に取得されたONS前後の患者の体重や臨床検査値等に代表される栄養状態のデータを抽出すること、および中止理由として最も多かった「患者/家族の申し出」の具体的な内容を抽出することはできなかった。また、ロジスティック回帰分析において、ONS中止症例のうち処方回数1回の症例が半数以上を占めていたため、多因子の影響を考慮しているとはいえ、結果にバイアスが生じている可能性は否定できない。次に、当クリニックに通院している患者は様々な原疾患を有していたが、各々の疾患における症例数の問題もあり、疾患の重症度別や原疾患毎の分析、さらに上述した併用薬剤別の分析は実施できなかった。また、本研究では経腸栄養剤としてイノラスを対象としたが、他の医薬品経腸栄養剤や、食品扱いのいわゆる濃厚流動食が処方・使用されている場合の結果は不明である。

上述のとおり本研究の限界はあるものの、ONS処方に影響を及ぼす危険因子として「栄養剤負担減免なし」および「併用薬：抗てんかん薬なし」が、保護因子として「処方箋1回あたり処方熱量：5000kcal以上」および「原疾患：統合失調症なし」がそれぞれ抽出されたことを踏まえ、本研究の結論として、精神科領域における栄養管理方法としてONS処方を行う際には、治療薬剤や原疾患の影響のみならず栄養剤負担減免等の疾患横断的な事項も考慮すべきと考えられた。

平成29年度の厚生労働省患者調査<sup>29)</sup>では、精神神経系疾患の外来通院患者数は推定43万人とされており、2020年初頭より発生した新型コロナウイルス感染症による失業・日常生活の行動制限等の影響もあり、精神疾患患者数は引き続き増加傾向にあると考えられる。精神疾患治療を下支えする支持療法として、栄養介入の重要性を啓発していく必要がある。そのためには、同疾患領域での栄養関連の研究が盛んに実施されることが望まれる。

#### <謝辞>

本研究の実施に際し、外来通院患者数の調査および診療録調査にご協力頂いたメンタルクリニックみなみの医療事務等関係者の方々に深く御礼申し上げます。

#### 利益相反

本論文に関して、本研究はメンタルクリニックみなみとイーエヌ大塚製薬株式会社の共同研究として実施した。

著者とイーエヌ大塚製薬株式会社との間に開示すべき利益相反はない。また、これら以外についても開示すべき利益相反はない。

#### 文 献

- 1) Ikeda M, Brown J, Holland AJ, et al. Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 ; **73**(4) : 371-376.
- 2) Rivière S, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, et al. Cognitive function and caregiver burden : predictive factors for eating behaviour disorders in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002 ; **17**(10) : 950-955.
- 3) Allen VJ, Methven L, Gosney MA. Use of nutritional complete supplements in older adults with dementia : systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Clin Nutr*. 2013 ; **32**(6) : 950-957.
- 4) Hirao A, Abe K, Takayama K, et al. Heterogeneity of patients receiving artificial nutrition in Japanese psychiatric hospitals : a cross-sectional study. *Psychogeriatrics*. 2016 ; **16**(6) : 341-348.
- 5) Abe K, Yamashita R, Kondo K, et al. Long-term survival of patients receiving artificial nutrition in Japanese psychiatric hospitals. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2016 ; **6**(3) : 477-485.
- 6) Takayama K, Hirayama K, Hirao A, et al. Survival times with and without tube feeding in patients with dementia or psychiatric diseases in Japan. *Psychogeriatrics*. 2017 ; **17**(6) : 453-459.
- 7) 渡邊和美, 江藤ひろみ, 相澤明憲, 南久則. 精神科外来患者の栄養に関する研究. *日精協誌* 2020 ; **39**(5) : 487-492.
- 8) 丸山道生. 高齢者を対象とした栄養剤に関する嗜好調査. *臨床栄養* 2019 ; **135**(7) : 991-996.
- 9) 厚生労働省. 第6回NDBオープンデータ 第2部(データ編) 処方薬(内服/外用/注射) 外来(院内/院外) 性年齢別薬効分類別数量. 2021 [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221\\_00010.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00010.html) (参照2021-11-26)
- 10) 岩田仲生, 木村敏史, 藤田信明. 本邦における抗うつ薬治療中止の実態と抗うつ薬服用患者を対象としたインターネット調査が示す早期抗うつ薬治療中止の背景要因. *新薬と臨牀* 2011 ; **60**(8) : 1655-1666.
- 11) 倉知延章. 精神障害者の雇用・就業をめぐる現状と展望. *日本労働研究雑誌* 2014 ; **646** : 27-36.
- 12) 内閣府. 令和3年版 障害者白書, 第4章第2節 雇用・就労の促進施策. 2021 <https://www8.cao.go.jp/shougai/whitepaper/r03hakusho/zenbun/index-pdf.html> (参照2021-11-26)
- 13) 厚生労働省. 平成30年 国民健康・栄養調査

- 結果の概要. 2020  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_08789.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08789.html) (参照2021-11-26)
- 14) Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, et al. High prevalence of underweight and undernutrition in Japanese inpatients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014; **68**(1): 78-82.
  - 15) 高瀬理恵子. 統合失調症を患う高齢者の栄養状態低下の要因. 日摂食嚥下リハ会誌 2018; **22**(3): 214-224.
  - 16) 石岡拓得, 佐藤史枝, 三上恵理ほか. 精神科における入院時の低栄養状態発生状況について. 栄養=評価と治療 2013; **30**(1): 31-33.
  - 17) Yoshida M, Asagiri K, Fukahori S, et al. The utility of a phase angle analysis in patients with severe motor and intellectual disabilities. *Brain Dev.* 2017; **39**(7): 557-563.
  - 18) 松井敏史, 横山 顕, 松下幸生ほか. アルコール関連の諸問題. 日老医誌 2016; **53**(4): 304-317.
  - 19) 恩田光子, 今井博久, 春日美香ほか. 薬剤師の在宅医療サービスによる残薬解消効果. *Jpn J Drug Inform.* 2015; **17**(1): 21-33.
  - 20) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005; **353**(12): 1209-1223.
  - 21) Corrigan PW, Liberman RP, Engel JD. From noncompliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry.* 1990; **41**(11): 1203-1211.
  - 22) Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999; **56**(3): 241-247.
  - 23) 波多野正和, 亀井浩行, 岩田仲生. 統合失調症治療における持効性注射剤の役割と今後の課題. *Drug Delivery System.* 2016; **31**(3): 186-193.
  - 24) 藤井千代. 精神障害者における意思決定及び意思表明の支援. 精神科 2020; **36**(5): 431-435.
  - 25) 秋下雅弘. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015. 日内会誌 2016; **105**(12): 2398-2402.
  - 26) 倉持素樹, 小野久江, 中原直博ほか. Olanzapine 治療による統合失調症患者のヘルスアウトカム調査—Olanzapine の製造販売後特別調査結果から—. 臨床精神薬理 2009; **12**(1): 71-89.
  - 27) 片桐秀晃, 竹綱正典, 青井悦子ほか. 双極性障害のうつ症状に対する olanzapine 特定使用成績調査: 日常診療下における安全性及び有効性に関する最終解析結果. 最新精神医学 2018; **23**(2): 131-140.
  - 28) 溝神文博. 認知症患者・家族に対する服薬支援の方法. 老年期認知症研究会誌 2019; **23**(3): 13-15.
  - 29) 厚生労働省. 平成29年患者調査上巻(全国)表10-2 推計外来患者数, 性・年齢階級×傷病小分類別. 2019  
<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001124800&tclass2=000001124801&tclass3val=0> (参照2021-11-26)

## **Survey of Psychiatric Consultation Patients Prescribed Enteral Formulas as Oral Nutritional Supplements, and Exploration of Factors Affecting Persistence of the Prescription**

Koichi BANNO

*Minami Medical Health Consumer Cooperative Yottette-yokochou Mental Clinic Minami*

Minami Medical Health Consumer Cooperative Yottette-yokochou 2F,  
2-701, Minami-oodaka, Midori-ku, Nagoya 459-8016, Japan  
Tel : +81-52-626-1026 Fax : +81-52-626-1027

### Summary

The present retrospective study aimed to ascertain background factors and clinical courses of patients who had been prescribed enteral nutrients (ENORAS<sup>®</sup> Liquid for Enteral Use) for oral administration in our clinic, and to explore for factors that influenced the continuation of their prescriptions.

The subjects were patients 20 years of age or older, had outpatient visits between January 1, 2020 and December 31, 2020, and were prescribed enteral nutrients. Patient's clinical information was extracted from their medical records. The primary endpoint was the proportion of patients who discontinued the enteral nutrients, and the secondary endpoint was adverse events suspected to have a causal relationship to the enteral nutrients. Logistic regression analysis was performed to explore for factors that influenced the discontinuation of enteral nutrient prescription.

Enteral nutrients were discontinued in 117 subjects (59.1%), and 4 adverse events suspected as causally related to the enteral nutrients occurred in 1 subject each (incidence, 2.0%). Logistic regression analysis using the forward-backward stepwise selection method extracted the following 2 items as risk factors that influenced the discontinuation of enteral nutrient prescription : cost of nutrients not being reduced or exempted, and no concurrent use of antiepileptic drugs, whereas 2 items as protective factors : schizophrenia not being the primary disease, and prescribed calories per prescription more than or equal to 5000 kcal.

We considered that when prescribing enteral nutrients, it is important to take into account not only influences of therapeutic drugs and the primary disease, but also factors independent of disease type.

(受理日 : 2022年3月23日)