

## 第104回日本精神神経学会総会

## 教育講演

## 新規抗精神病薬治療とメタボリック症候群

## 第二世代抗精神病薬治療と糖尿病についての臨床的課題

村下 眞理, 久住 一郎, 小山 司 (北海道大学大学院医学研究科神経機能学講座精神医学分野)

## 1. はじめに

現在日本で使用可能な第二世代抗精神病薬（以下SGA）は、risperidone, perospirone, quetiapine, olanzapine, aripiprazole, blonanserinの6種類である。Clozapineは治療抵抗性統合失調症には最も有効で、日本では近い将来発売される予定であるが、諸外国では既に広く使用されている。これらSGAの副作用は、2004年のDiabetes Careにも掲載されているように、体重増加、糖尿病、脂質異常が代表的で、そのリスクはclozapine, olanzapineが最も高く、risperidone, quetiapineは中程度、aripiprazole, ziprasidoneは低いと評価されている<sup>2)</sup>。Allisonら<sup>1,4)</sup>の報告では、体重増加の割合は10週間で、clozapine, olanzapineが4~5kgと増加量が多く、quetiapine, risperidoneが2~3kgと中程度、perospironeは1kg以内と軽度増加となっており、程度の差はあるが体重増加を示している。また、Sernyakらは、SGA治療中の糖尿病発症のodds比は、第一世代と比べて、clozapine, quetiapine, olanzapine治療例で有意に高いと報告している<sup>16)</sup>。SGAによる糖尿病の発症機序は、いろいろと研究されているが、抗ヒスタミン1作用<sup>20)</sup>、抗セロトニン2c作用<sup>17)</sup>などの他、摂食亢進ホルモンのghrelin<sup>9,10,12)</sup>などが関与して、体重増加によりインスリン抵抗性を示し糖尿病を発症する経路と、体重増加をきたさずSGAが直接血糖を上昇させて糖尿病を発症させる経路<sup>3,15)</sup>、の

両方が関与している。我々の研究ではclozapineをratに急性単回投与した結果、用量依存的にcontrolと比べて血糖値が有意に増加を示し、さらに血中ghrelin値も有意に増加を示した<sup>10)</sup>。これらのことより、SGAによる糖尿病の発症は、体重増加を伴う症例ばかりでなく、体重増加を認めない症例にも起こりうるため、注意が必要である。

## 2. 米国と日本におけるSGA治療中の耐糖能異常の取り扱いの違い

米国では、clozapine, olanzapineに耐糖能異常の発現が多く認められているが、quetiapine, risperidoneでも耐糖能異常の報告は散見される<sup>8,21)</sup>。Olanzapine治療中に発症した糖尿病の重症度に関しては、KollerとDoraiswamy<sup>9)</sup>は、2001年5月までに発表された文献の検索と1994年1月からの2001年5月までのU.S.A. Food and Drug Administration (FDA) Med Watch サーベイランスプログラムから、olanzapine使用に伴い高血糖を呈した患者が237例あり、そのうち188例は新規糖尿病発症例で、80例はdiabetes ketoacidosis (DKA) またはacidosisを呈し、15例が死亡していることを報告している。一方、quetiapineに関しては、Kollerら<sup>6)</sup>の報告によると、2002年7月までに発表された論文の検索と1997年1月から2002年7月までのU.S.A. FDA Med Watch サーベイランスプログ

表1 Monitoring protocol for patients on SGAs<sup>2)</sup>

	baseline	4 weeks	8 weeks	12 weeks	quarterly	annually	every 5 yrs
family history	✓					✓	
BW (BMI)	✓	✓	✓	✓	✓		
waist	✓					✓	
BP	✓			✓		✓	
FBS	✓			✓		✓	
fasting lipid profile	✓			✓			✓

ラムから、quetiapine 使用に伴い、34 例が新規糖尿病を発症し、21 例が DKA または acidosis を呈し、11 例が死亡していた。

米国での糖尿病患者に対する olanzapine<sup>18)</sup>、ならびに quetiapine<sup>19)</sup> 使用の取り扱いに関しては、いまのところ使用禁忌とはなっていない。しかし FDA は Eli Lilly 社、Astrazeneca 社を含む SGA のすべての製造業者に、(1)糖尿病の診断が確定した患者が SGA の治療を開始する場合は血糖管理の悪化に関する定期的なモニターをすべきである。(2)糖尿病の risk factor を持つ患者が SGA での治療を開始する場合は、治療中、定期的に空腹時血糖を測定すべきである。(3) SGA で治療している患者はすべて、多飲、多尿、過食、脱力感などの高血糖の症状のモニターをするべきである。(4) SGA で治療中に高血糖の症状が現れた場合は、空腹時血糖検査を受けるべきである。(5) SGA を中止して高血糖が消失する症例もあるが、被疑薬の中止にもかかわらず糖尿病治療の継続が必要となる場合があること、などの安全性警告を加えることを要請した。今のところ、糖尿病の悪化に対する注意、定期的なモニターは必要であるが、再使用が可能な状態ではある。さらに米国では、SGA 治療中のモニタリングプロトコルとして、表 1 のような検査頻度と項目を提案している。

一方日本では、olanzapine は、2001 年 6 月の発売以来、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡などの重篤な症例が 9 例、そのうち死亡例 2 例報告され、2002 年 4 月より“糖尿病または糖尿病の既往がある患者には禁忌”、“糖尿

病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者には慎重投与”という取り扱いになった。また quetiapine に関しても、2001 年 2 月の発売以来、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡などの重篤な症例が 13 例、そのうち死亡例 1 例報告され、2002 年 11 月より olanzapine と同様の取り扱いとなっている。Risperidone, perospirone, aripiprazole, blonanserin は、“糖尿病またはその既往のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者には慎重投与”となっている。

つまり、我が国では糖尿病またはその既往がある患者への SGA 治療の適応が米国と比較して厳しく、また慎重投与例などのフォローアップ・プロトコルが確立されていない事が大きな問題である。

### 3. SGA 治療中の耐糖能異常と慎重投与に対するフォローアップの仕方

自験例を紹介し、フォローアップ・プロトコルを提案する。北大精神科における SGA 治療患者総数 659 例のうち新規糖尿病発症は 7 例、いずれも外来での単剤投与例であった<sup>11)</sup>。糖尿病の診断は日本糖尿病学会の診断基準に従って行った。新規糖尿病発症例の薬剤別内訳は olanzapine 4 例 (4.5%)、risperidone 1 例 (0.4%)、quetiapine 1 例 (0.6%)、perospirone 0 例 (0%) と olanzapine で最も高かった。7 例の糖尿病発症時の状況と治療を表 2 に示す。4 例に糖尿病の家族歴が認められ、投与開始から糖尿病発症までの期間は、1 ヶ月から 19 ヶ月に及び平均期

表2 糖尿病発症時の状況と治療<sup>1)</sup>

	OLZ				RIS	QTP	
症例 (性)	1 (44 M)	2 (47 F)	3 (58 M)	4 (53 F)	5 (39 M)	6 (43 M)	7 (52 M)
ICD-10	F 20.0	F 32.0	F 06.8	F 25.2	F 20.0	F 45.0	F 31.30
DMFH	+	-	+	-	+	-	+
DM 発症時							
治療期間 (mo)	10	10	10	1	14	19	4
治療量 (mg/d)	10	10	5	5	2	300	25
血糖 (mg/dl)	232 (随)	129 (空)	137 (空)	549 (随)	146 (空)	356 (随)	272 (随)
HbA <sub>1c</sub> (%)	9	5.9	9.4	14.3	7.5	8.9	7.1
IRI ( $\mu$ IU/ml)	13.7	5.5	5.1	29	22.4	67.2	20.0
C-Pep (ng/ml)	4.2					7.8	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.2	27.6	21.7	28.4	31.2	31.8	30.7
体重増加量 (kg)	20	10	5	2	14	-	4
高脂血症	-	+	-	+	+	+	+
肝機能障害	+	+	-	-	-	+	+
主剤変更	QTP → PER	VPA+T <sub>4</sub>	QTP	VPA+T <sub>4</sub>	-	PER	VPA
DM 治療	食事運動	食事運動 paravastatine	insulin	glimepirid	食事運動	metoformine fenofibrate	食事運動

間は 9.7±6.0 ヶ月で、SGA の治療量とは無関係に発症していた。糖尿病発症時の血糖値は症例 2 のように診断基準をぎりぎり満たすものから、症例 4 のようにならりの高血糖を示す者までまちまちであった。特にこの症例 4 は olanzapine 開始直後より過食、ソフトドリンクの多飲が著明で、このことが糖尿病発症に関与していた。体重は、糖尿病発症前から発症までに 6 例 (86%) で増加を認め、body mass index (BMI) は 6 例で BMI>25 kg/m<sup>2</sup> を示していた。5 例 (71.4%) に高脂血症を、4 例 (57.1%) に肝機能障害を合併していた。糖尿病発症直後より olanzapine と quetiapine の使用を全例中止し、risperidone は投与継続した。全例に食事・運動療法を、2 例に経口血糖降下薬を、1 例にインスリン療法を、2 例に抗高脂血症薬を必要とし、全例で一旦糖尿病は改善した。

このことより、SGA の慎重投与となりうる糖尿病発症の危険因子は、糖尿病の家族歴、高血糖、肥満、体重増加、高脂血症、肝機能障害、ソフトドリンクの過剰摂取が挙げられ、さらに一般的には高血圧も考えられる。糖尿病の発症時期は、過

去の報告から 6 ヶ月以内が最も多い<sup>5)</sup> が、早い症例では開始後 1 ヶ月から、治療を継続している限り発症する可能性がある。また、糖尿病の予備軍である境界型糖尿病は糖尿病への移行率が高く、動脈硬化性合併症の頻度が増加することが知られており<sup>7)</sup>、日本糖尿病学会では境界型でも生活指導 (食事、運動、肥満があればその是正) などの治療を行い、定期的に検査することを勧めている<sup>7)</sup>。日本糖尿病学会の診断基準によると、境界型糖尿病は、空腹時血糖値が 110~126 mg/dL の間を、また 75 g 経口ブドウ糖負荷試験 (75 g-OGTT) の 2 時間の血糖値が 140~200 mg/dL の間を示すことで診断される<sup>7)</sup>。SGA 治療中の高血糖は慎重投与の取り扱いになっているが、その使用基準や検査項目、検査頻度は確立されていない。

そこで我々が提案する SGA 治療による糖代謝異常に関するフォローの仕方を図 1 に示す。SGA 治療開始前には、①糖尿病の既往・家族歴の聴取、②食事、飲水など生活状況の把握、③体重・ウエスト周囲径の測定、④血圧、⑤耐糖能、⑥脂質系、⑦ CBC・肝腎機能障害の有無を確認する。糖尿病の既往、診断がある場合は olan-

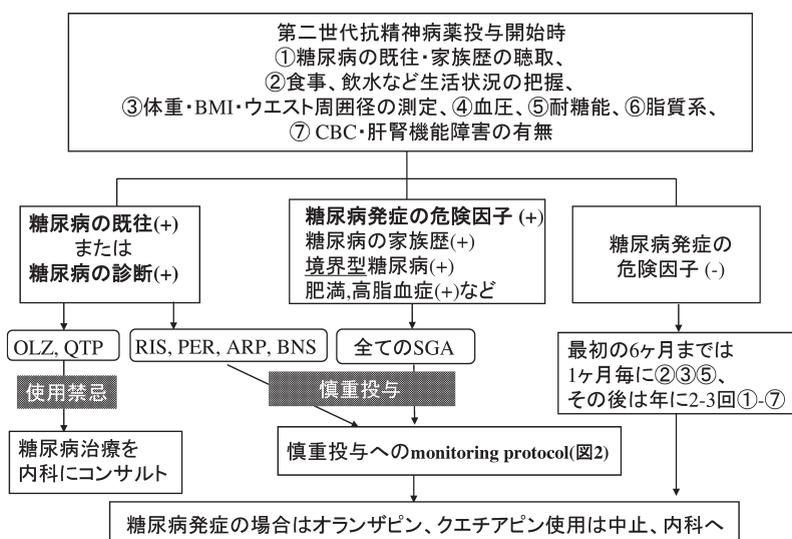


図1 第二世代抗精神病薬治療による糖代謝異常に対するフォローの仕方<sup>14)</sup>

zapine, quetiapine は禁忌で、その他の SGA は慎重投与となる。また糖尿病発症の危険因子がある場合は、境界型糖尿病も含めて、慎重投与のモニタリングプロトコルの適応 (図2) となる。糖尿病の危険因子がない場合は、最初の6ヶ月までは1ヶ月毎に②③⑤、その後が年に2~3回①~⑦を検査する。次に SGA 慎重投与に対する monitoring protocol 案を図2に示す。肥満・高脂血症・高血圧・肝機能障害・境界型糖尿病、などがある場合は、積極的な内科治療をして、改善することが重要と考えられる。1ヶ月毎に、食事などの生活状況の確認、多飲、多尿などの症状の確認、体重・BMI・ウエスト周囲径の測定、血圧、耐糖能、脂質系、必要があれば肝機能、尿酸値を確認し、特に、境界型糖尿病ではこの他に、75g-OGTT、網膜症や腎症などの合併症の検査が必要と考えられる。また、検査結果を当日確認することも重要である。

#### 4. 糖尿病発症例の長期予後

SGA 治療中に糖尿病を発症した7例中、olanzapine 4例、quetiapine 2例の6例について糖尿病発症後2年1ヶ月~3年6ヶ月の間、経過観察

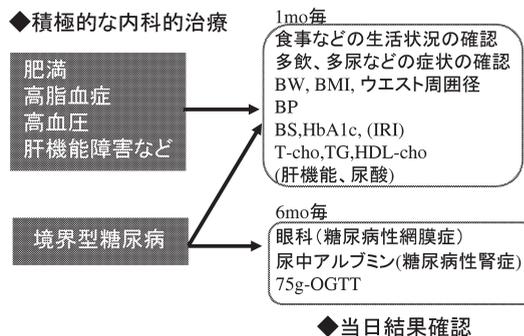


図2 糖尿病発症の危険因子 (+)、境界型糖尿病などの慎重投与に対する monitoring protocol (北大精神科・糖尿病内科) 案

できた<sup>13)</sup> (表3)。精神症状は、olanzapine 中止の4例は、2~14ヶ月の間に何らかの精神症状の悪化を示し、そのうち症例1と4は入院を要した。特に症例2と3は、以前より治療抵抗性・薬剤不耐性の状態が長期に続き、olanzapine、にて症状が安定した症例で、olanzapine 中止後は、精神症状が悪化しても替え薬がなく治療に大変苦労した症例であった。そのため倫理委員会の承認の下、本人ならびに家族による文書同意を得て、精神症状の改善のため、やむを得ず原因薬剤を一時的に

表3 長期経過の概略<sup>13)</sup>

	OLZ				QTP	
症例 (性)	1 (46 M)	2 (50 F)	3 (63 M)	4 (56 F)	6 (45 M)	7 (54 M)
診断 (ICD-10)	F 20.0	F 32.0	F 06.8	F 25.2	F 45.0	F 31.30
観察期間	3 y 1 m	3 y 6 m	3 y 4 m	2 y 2 m	2 y 10 m	2 y 3 m
精神症状						
主剤	PER	OLZ	QTP	ZTP+VPA	PER	VPA
症状の悪化	+ (入院)	+	+	+ (入院)	-	-
DM						
治療	食事療法	食事療法 paravastatine	食事療法	食事療法 gliclazide metoformin	食事療法 metoformin glimepirid pitavastatin	食事療法
糖尿病の悪化	-	-	-	+ (入院)	+	-

再開せざるを得なかった。一方, quetiapine 中止の症例 6 と 7 では, 精神症状の悪化を認めなかった。

糖尿病の症状は 2 例で悪化を示し 1 例で入院を要した。olanzapine 中止の症例 4 は, olanzapine 中止後 9 ヶ月で精神症状の悪化とともにペットボトル飲料の多飲が出現し糖尿病も悪化し入院を要した。quetiapine 中止の症例 6 でも, 体重の減量が進まず, quetiapine 中止 2 年後に耐糖能は悪化し経口血糖降下薬, 抗高脂血症薬を変更した。

つまり, 長期経過観察の結果, 精神症状と糖尿病の病状は必ずしも平行に推移するものではなく, 糖尿病の予後はむしろ, 適切な体重の減量や飲水・摂食をコントロールできた症例で良好であった。すなわち, 糖尿病の病状は, 生活面での自己管理能力と, より密接に関連している可能性があると思われた。

## 5. ま と め

SGA 治療中に新規糖尿病を発症した自験例を紹介し, SGA 治療による耐糖能異常を予防・早期発見するためのフォローアップ・プロトコールと, 糖尿病発症のリスクファクターを有する慎重投与症例に対するモニタリング・プロトコールを提案した。糖尿病発症例の長期経過観察から, 糖尿病の病状は精神症状の推移より, むしろ生活面

での自己管理能力との関係が深いと考えられた。また, 我々の症例でも示したように, olanzapine, quetiapine の禁忌措置により最良の治療を受けることのできない精神疾患の症例が多数存在すると推定される。精神疾患と糖尿病は, 共に長期治療を要する疾患である。両治療のバランスと, 患者本人の risk & benefit を考慮し, 糖尿病内科と連携の下, 個々人に適合した治療戦略を考える必要があると思われた。また近い将来, 日本でも使用可能となる clozapine の使用適応も視野に入れ, 幅広い治療選択と安全な薬物使用のガイドラインの作成が今後, 学会レベルで可能となることを期待する。

## 文 献

- 1) Allison, D.B., Montore, J.L., Heo, M., et al.: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*, 156; 1686-1696, 1999
- 2) American Diabetes Association, et al.: Consensus development conference on antipsychotics drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 27; 596-601, 2004
- 3) Haupt, D.W., Newcomer, J.W.: Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*, 62 (Suppl. 27); 15-26; discussion 40-11, 2001
- 4) Jones, A.M., Rak, I.W., Raniwalla, J.: Weight changes in patients treated with quetiapine. Poster

presented at 153<sup>rd</sup> Annual Meeting of American Psychiatric Association, Chicago, 2000

5) Koller, E.A., Doraiswamy, P.M.: Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*, 22 (7); 841-852, 2002

6) Koller, E.A., Weber, J., Doraiswamy, P.M., et al.: A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*, 65 (6); 857-863, 2004

7) 葛谷 健, 中川昌一, 佐藤 譲ほか: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病*, 42; 385-401, 1999

8) Lean, M. E. J., Pajonk, F. G.: Patients on atypical antipsychotic drugs, another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26; 1597-1605, 2003

9) Murashita, M., Inoue, T., Kusumi, I., et al.: Glucose and lipid metabolism of long-term risperidone monotherapy in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 61; 54-58, 2007

10) Murashita, M., Kusumi, I., Hosoda, H., et al.: Acute administration of clozapine concurrently increases blood glucose and circulating plasma ghrelin levels in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 32; 777-784, 2007

11) 村下眞理, 久住一郎, 井上 猛ほか: 非定型抗精神病薬使用患者における糖尿病発症頻度の検討. *臨床精神薬理*, 7; 991-998, 2004

12) Murashita, M., Kusumi, I., Inoue, T., et al.: Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 30; 106-110, 2005

13) 村下眞理, 久住一郎, 井上 猛ほか: 第二世代抗精神病薬治療中に発症した糖尿病症例の長期経過. *臨床精神薬理*, 9; 1591-1603, 2006

14) 村下眞理, 久住一郎, 小山 司: 抗精神病薬の急性副作用, 体重増加, 高脂血症, 糖尿病に対する治療アルゴリズム. *統合失調症の薬物治療アルゴリズム*. 医学書院, 東京, p. 39-48, 2006

15) Newcomer, J.W., Haupt, D.W., Fucetola, R., et al.: Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 59; 337-345, 2002

16) Sernyak, M.J., Douglas, D.L., Alarcon, R.D., et al.: Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159; 561-566, 2002

17) Tecott, L.H., Sun, L. M., Akana, S. F., et al.: Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT<sub>2c</sub> serotonin receptors. *Nature*, 374; 542-546, 1995

18) U.S. Food and Drug Administration, 2004 Safety Alert: Zyprexa (olanzapine), (<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/zyprexa.htm>), 2004/03/01

19) U.S. Food and Drug Administration, 2004 Safety Alert: Quetiapine fumarate (seroquel), ([http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/seroquel\\_deardoc\\_4-22-2004update.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/seroquel_deardoc_4-22-2004update.pdf)), (<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#seroquel>), 2004/04/22

20) Wirshing, D.A., Wirshing, W.C., Kysar, L., et al.: Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry*, 60; 358-363, 1999

21) Zoler, M. L.: Antipsychotics linked to weight gain, diabetes. *Clin Psychiatr News*, 27; 20, 1999