

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

新規抗精神病薬服用中の統合失調症患者に対する
代謝系副作用のモニタリング

岡田 俊 (京都大学医学部精神医学教室)

統合失調症患者では、肥満、耐糖能障害、脂質異常症の出現頻度が高く、とりわけ新規抗精神病薬の服用では、そのリスクが増大することが指摘されている。さらに、薬剤性の要因だけでなく、統合失調症であること、年齢(40歳前後)、性別(男性)、人種(白人以外)が高リスク要因となることが明らかにされている。糖尿病の家族歴や肥満の既往は耐糖能障害発現のリスクファクターとなるが、体重増加のない耐糖能障害の発現例もあることから、体重や胴周囲径などの測定のみでは不十分であり、採血などによるモニタリングが推奨されている。過去に、いくつかのモニタリングプロトコールが提出されているもののモニタリングの根拠となるエビデンスが明確でなく、またプロトコール導入によるアウトカムが検証されていない、個別の患者のリスク要因の高さに応じたプロトコールとなっていない、ハイリスクと思われる日本人に対応したガイドラインがないという問題があった。また、村崎らは、最近、日本におけるガイドライン案を提案しており、その内容について検証した。

I. はじめに

肥満に加え、脂質異常症や糖尿病などの生活習慣病は、慢性経過中に合併症を併発してQOLを制約するとともに平均余命を短縮することから、上半身肥満、高血圧、脂質異常症、糖尿病は「死の四重奏」と呼ばれ、予防的対策と医学的管理の重要性が指摘されてきた。さらに近年では、これらを発症の前段階で診断し管理を開始することが重要であると考えられるようになり、メタボリックシンドロームの概念が提唱されている。日本における診断基準は、内臓脂肪型肥満(内臓脂肪面積100 cm²以上、または腹囲が男性85 cm以上、女性90 cm以上)、および、軽度の高血糖(空腹時血糖110 mg/dL以上)、高血圧(収縮時血圧130 mmHg以上、または拡張期血圧85 mmHg以上)、血清脂質異常(中性脂肪150 mg/dL以上またはHDLコレステロール値40 mg/dL未満)

のうち少なくともいづれか1つを満たすこととされている。

統合失調症患者では、その20%にII型糖尿病が合併し、耐糖能異常を含めれば、その割合は30%になることが知られている³³⁾。また、統合失調症患者の糖尿病の家族歴は19~30%、第一度親族における糖尿病の有病率は17~49%に及び、統合失調症患者では糖尿病に対する遺伝的脆弱性が示唆される²⁾。さらに、高カロリー・高脂肪食の飲料や食事、スナック、ファーストフードの摂取量が多いことや、陰性症状に伴う身体的不活動が原因となると考えられるが、クロルプロマジン³⁾などのフェノチアジン系抗精神病薬も糖尿病発症に関与すると考えられてきた。さらに近年になってクロザピンをはじめとする新規抗精神病薬が体重増加、糖尿病、脂質異常症を誘発する可能性が指摘されるに及び、代謝系副作用について

再び注意が喚起されることになった。日本ではオランザピン投与との関連性が否定できない高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡の症例が9例、うち死亡例が2例報告され、2002年4月に緊急安全性情報が発令されて、糖尿病の患者あるいは糖尿病の既往のある患者には投与しないこと、オランザピン投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと、患者およびその家族に対して十分な説明を行うことが添付文書に記載された¹⁸⁾。同年11月にはクエチアピンについても同様の緊急安全性情報が発令され、糖尿病患者への投与が禁忌となった¹⁹⁾。その後、リスパリドン、ペロスピロンについても添付文書が改訂され、糖尿病患者への投与が慎重投与とされ、さらに新たに発売されたアリピプラゾールについても糖尿病誘発の可能性についての警告、プロナンセリンについても慎重投与が付記されている。また、リスパリドンについては2007年4月に添付文書が改定され、高血糖や糖尿病悪化等についての基本的な注意、重大な副作用が追加されている。さらに、その他の新規抗精神病薬においても、これらの患者及び糖尿病の危険因子を有する患者には、慎重に投与するよう記載されている。もはや代謝系副作用はすべての新規抗精神病薬を投与するにあたり最も注意しなければならない副作用と位置づけられている。

II. 統合失調症と糖代謝

統合失調症患者における糖尿病の有病率は15.8%と一般人口に比べて高率であり³²⁾、さらに統合失調症患者の家族においても糖尿病の発症率が高いとする報告もあることから³³⁾、統合失調症患者では遺伝的に耐糖能に脆弱性をもつ可能性が示唆されている。初発で抗精神病薬を未投与の統合失調症患者においても、対照群に比べて血糖値が有意に高く、空腹時血糖異常が15%に認められること、インスリン抵抗性を示すHOMA (Homeostatic Model Assessment) のIR値〔空腹時インスリン濃度 ($\mu\text{U/mL}$) \times 空腹時血糖 (mmol/L)/22.5〕が高いことから、統合失調症

患者では薬剤の投与の有無にかかわらず、内臓型肥満や耐糖能障害を来しやすいことが指摘されている⁴³⁾。

一方、統合失調症患者に新規抗精神病薬を投与した後に高血糖、糖尿病の初発または増悪、糖尿病性ケトアシドーシスの出現を認めたとする臨床報告も多い。但し、糖尿病は一般人口においても頻度が高いことに加え、上述したように統合失調症患者には糖尿病が多く併発することから^{32,33)}、臨床的に遭遇した個々の事例について新規抗精神病薬と耐糖能障害の因果関係を明確にし得ないことも多い。しかし、文献的報告を詳細に検討すると、新規抗精神病薬投与開始後に出現した耐糖能障害が投与中止後に消失した症例³¹⁾、新規抗精神病薬を投与した13~18歳の統合失調症患者における耐糖能障害発現例²⁰⁾の蓄積は、新規抗精神病薬による耐糖能障害の誘発を示唆するものであり、さらに、投与開始前に肥満が認められなかったり、糖尿病の家族歴のない患者にも耐糖能障害が認められること³¹⁾は、耐糖能障害発現において薬剤性の要因の関与が濃厚であることを示している³⁶⁾。

新規抗精神病薬のなかで耐糖能障害との関連が最も多く報告されているのはクロザピンである。Häggらは、クロザピンを投与されている63名を定型抗精神病薬の持続性注射薬による治療を受けている67名と比較し、定型抗精神病薬群では糖尿病が6%、耐糖能障害が3%に出現したのに対し、クロザピン群では糖尿病が12%、耐糖能障害が10%に出現していたと報告した¹⁴⁾。また、Hendersonらは、クロザピンによる治療を受けた82名の統合失調症患者を5年間追跡し、52.4%が高血糖を来し、36.6%が糖尿病と診断されていると報告した¹⁷⁾。オランザピンについては、52名の患者で投与開始前後における空腹時血糖を比較したところ、140 mg/dL以上の高血糖が投与開始前では1%であったのに対し、投与開始後では33%であったという。クエチアピンでは、投与開始1か月後に糖尿病を来した42歳の白人男性⁴⁵⁾、投与開始16.5週間後に体重が5 kg増加し、糖尿病と脂質異常症が出現した30歳のエチ

オピア人男性⁴⁰⁾、リスペリドンからクエチアピンへ切り替えた2か月後に糖尿病性ケトアシドーシスを来した64歳の白人男性⁴⁶⁾が報告されている。リスペリドンについては、投与を開始した数か月後にケトアシドーシスを来した42歳の白人男性⁸⁾、糖尿病の家族歴をもち肥満を呈する52歳のアフリカ系アメリカ人がリスペリドン服用開始17か月後に糖尿病を発症した症例⁴⁷⁾、肥満を呈するラテン系の50歳男性がリスペリドン服用開始30か月後に糖尿病を発症した症例⁴⁷⁾、リスペリドン投与中に出現した糖尿病が、リスペリドン投与中止によって改善した39歳の白人女性²⁶⁾が報告されている。ペロスピロンについては、その使用が日本に限られるからエビデンスに乏しいが、これまでのところ耐糖能障害の出現は文献的に報告されていない。また、アリピプラゾールについては代謝系副作用のリスクが増加するとのエビデンスは提出されていないが、アリピプラゾールを開始した4日後に著明な高血糖、糖尿病性ケトアシドーシスを来した34歳の統合失調症の女性⁷⁾、アリピプラゾール開始後に体重増加を来し、18か月後に高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、膵炎を来した33歳の統合失調症の男性⁴¹⁾の症例が報告されている。

III. 薬剤間の耐糖能障害誘発のリスクの比較

新規抗精神病薬による耐糖能障害誘発のリスクを薬剤間で比較したいくつかの報告が提出されている。Sernyakらは⁴⁴⁾、統合失調症患者の全国サンプルの管理データを利用し、定型抗精神病薬を処方された15,984名と新規抗精神病薬を処方された22,648名（うち48.4%がオランザピン、43.7%がリスペリドン、5.3%がクロザピン、4.2%がクエチアピン）について、年齢を調整して糖尿病の有病率を比較した。その結果、定型抗精神病薬投与患者に比べ、クロザピン、オランザピン、クエチアピン投与患者では糖尿病の有病率が有意に高かったが、リスペリドン投与患者では有意な差が認められなかった。また、Gianfrancescoら¹²⁾の米国における調査では、無投薬群に

比べ、クロザピン、オランザピン、高力価抗精神病薬、低力価抗精神病薬の投与患者では有意に糖尿病の有病率が高かったが、リスペリドン投与群では有意差が認められなかった。また、Koroら²¹⁾の英国における調査でも、対照群に比べ、オランザピン、定型抗精神病薬を投与された患者では糖尿病の有病率が高いが、リスペリドン群では有意差がなかった。さらに、Caroら⁵⁾も、オランザピンを投与された19,153名とリスペリドンを投与された14,793名の糖尿病の有病率を比較し、オランザピン群の方が有意に糖尿病の有病率が高いと報告している。

Meyer³⁰⁾は、オランザピンを投与された患者とリスペリドンを投与された患者における1年後の体重、血清脂質、血糖値を比較し、オランザピン投与患者はリスペリドン投与患者に比べ、体重には有意差がなかったが血清脂質と血糖値が有意に高いことを報告している。また、Lindenmayerら²⁴⁾は、二重盲検法によりハロペリドール、クロザピン、オランザピン、リスペリドン投与患者の血糖値を14週間追跡し、ハロペリドール群とクロザピン群では投与開始8週間後に有意な血糖上昇がみられ、オランザピン群では14週間後に有意な血糖上昇が認められたが、リスペリドン群では有意な血糖変化を生じなかったと報告した。さらにNewcomerら³⁵⁾は、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、定型抗精神病薬を服用している統合失調症患者48名と健常被験者31名に経口糖負荷試験を施行したところ、オランザピン投与群では定型抗精神病薬や健常対照群に比べ、空腹時、糖負荷の15分、45分、75分後のすべてで血糖値が有意に高く、クロザピン群でも同様に空腹時と、糖負荷75分後の血糖値が有意に高かった。しかし、リスペリドン投与群と定型抗精神病薬群、定型抗精神病薬と健常対照群の比較では血糖値に有意な差を認めなかった。各群間で体格指数（体重(kg)/{身長(m)}²)はマッチングされていることから、体重または脂肪の著明な増加が認められなくても、オランザピンやクロザピン投与患者では耐糖能障害が生じうることを示

峻している。

アリピプラゾールについてもいくつかのエビデンスが提出されている。アリピプラゾール群 (156名) とオランザピン群 (161名) を比較した 26 週間の二重盲検試験では、7%以上の体重増加がそれぞれ 14% に対し 37%、平均体重増加量が -1.37 kg に対し 4.23 kg であり、6 週の時点でアリピプラゾール群に比べオランザピン群の方が有意に総コレステロール値、LDL コレステロール値、トリグリセリド値が高く、HDL コレステロール値が低かったが、空腹時血糖には有意差を認めなかった²⁷⁾。アリピプラゾールをプラセボと比較した 26 週間の二重盲検試験において有意な血糖上昇を認めておらず³⁹⁾、他の新規抗精神病薬に比べて耐糖能への影響は少ないと考えられるが、長期的な影響については今後の検討が必要である。

米国 4 学会は、糖脂質代謝異常に関する見解をまとめ、薬剤間にリスクの相違があることを指摘している (表 1)。しかし、米国の添付文書の改訂においては、すべての第二世代抗精神病薬について体重増加、糖尿病、脂質異常症を誘発する可能性を指摘し、すべての添付文書に「非定型抗精神病薬の投与を始めた患者で、肥満、家族歴などの糖尿病のリスクファクターをもつ患者、糖尿病が疑わしい徴候が認められる患者は、糖尿病の検査を受けるべきである」との記載を求めた。一方、日本の添付文書においても、すべての新規薬で高血糖や糖尿病の悪化等を誘発するリスクの指摘があるものの、その強さはエビデンスと一致しておらず、オランザピンとクエチアピンでは禁忌、アリピプラゾールでは警告、リスペリドン、ペロスピロン、ブロナンセリンでは慎重投与とされているが、これらの相違には、臨床試験が実施された時期などの影響も大きく、エビデンスとの間には解離が見られることから注意を要する。

IV. 新規抗精神病薬により誘発される 耐糖能障害の機序

新規抗精神病薬が耐糖能障害を誘発する機序に

表 1 米国 4 学会^a による糖脂質代謝異常に関する見解

薬剤名	体重増加	糖尿病リスク	脂質異常
クロザピン	+++	+	+
オランザピン	+++	+	+
リスペリドン	++	D	D
クエチアピン	++	D	D
アリピプラゾール	+/-	-	-
ジプラシドン*	+/-	-	-

D=矛盾したデータあり *新しい薬剤であり、長期のデータが限られている

a: 米国精神医学会, 米国糖尿病協会, 北米肥満学会, 米国内分泌学会

についてはまだ十分に明らかにされていない。Yazici ら⁴⁹⁾ は、クロザピン投与患者の糖代謝を無投薬時と比較し、投与量に関係なく血糖、インスリン量、Cペプチドの値が高いことから、クロザピン投与によりインスリン抵抗性を生じることが高血糖の原因であると考えた。Melkersson ら²⁹⁾ の研究では、クロザピン投与患者で、血清中のクロザピン濃度とインスリン濃度の間に正の相関を認めたことから、薬剤の濃度に依存してインスリン抵抗性が出現することが高血糖の原因であると推論した。さらに、Newcomer ら³⁵⁾ は、インスリン抵抗性の指標である HOMA の IR 値を求めると、定型抗精神病薬投与群に比べ、オランザピン投与群、クロザピン投与群では IR 値が有意に高いが、リスペリドン投与群では有意な差を認めないことから、インスリン抵抗性が耐糖能障害の背景にあると結論した。

インスリン抵抗性が出現する理由としていくつかの仮説が提出されている。新規抗精神病薬のもつ H₁ 拮抗作用や 5-HT_{2A/C} 拮抗作用のために肥満が生じ¹⁾、肥満に伴う脂肪組織の増加がインスリン抵抗性をもたらすと考えられるが⁴⁸⁾、体重増加を伴わない耐糖能障害の症例³¹⁾ をこの機序をもとに説明することができない。Melkersson ら²⁹⁾ は、オランザピン投与患者で体格指数にかかわらずインスリン分泌増加を呈していたことから、インスリン抵抗性は体重増加の結果として出

現するのではなく、オランザピンそのものによりインスリン抵抗性が生じると推論している。また、Wirshingらは、新規抗精神病薬によるプロラクチン値の上昇がインスリン抵抗性をもたらす可能性を指摘しているが⁴⁸⁾、プロラクチン上昇を来しやすいリスペリドンで耐糖能障害を比較的生じにくいという事実を説明できない。さらに、5-HT_{1A}受容体拮抗作用により膵β細胞からのインスリン分泌が減少する可能性も指摘されているが^{42,48)}、オランザピンやクロザピン服用中の患者で高インスリン血症が認められることはこの仮説を支持せず^{28,29,38,49)}、新規抗精神病薬に関連した耐糖能障害のごく一部を説明するに過ぎない。Dwyerらは、神経分化のモデルとして用いられるPC12細胞を用いて、細胞内への糖取り込みをクロザピン¹¹⁾、オランザピン、クエチアピン、リスペリドンが阻害することを示しており¹⁰⁾、新規抗精神病薬が糖輸送担体に直接的に作用して糖輸送を障害すると想定している。しかし、*in vitro*での知見でもあり、今後のさらなる検討が必要である。

V. 新規抗精神病薬投与中の耐糖能の モニタリング

Mirらは、1970年から2000年6月までの文献的報告を展望し、新規抗精神病薬投与後に耐糖能障害を発現する危険因子として、男性、40歳前後、白人でないことをあげている³¹⁾。また、Lambertiらは、糖尿病の家族歴、42歳以上、非白色人種、男性であることをリスク因子に挙げている²²⁾。非白色人種の中でも日本人は欧米人に比べてインスリン分泌能が低く、耐糖能障害のハイリスク群であると考えられている。また、Hedenmalmら¹⁵⁾は、統合失調症患者の背景因子のオッズ比を算出して、糖尿病の既往、体重増加、ブスピロンの併用、バルプロ酸の併用、選択的セロトニン再取り込み阻害薬の併用、男性であることを耐糖能障害発現の危険因子として抽出している。しかし、糖尿病の家族歴や肥満の合併のない患者にも耐糖能障害が発現していることか

ら³¹⁾、個々の患者について耐糖能障害の発現を完全に予見することは困難である。体重増加を伴わずに耐糖能障害の発現に至った症例も認められることから³¹⁾、体重のみの追跡では不十分であり、耐糖能障害を疑わせる臨床症状や体重の観察に加え、定期的な採血によるモニタリングが必要になる。採血によるモニタリングの必要性は、オランザピンやクエチアピンの添付文書にも記載されているが、どの程度の頻度で行うのか、肥満の既往や糖尿病の家族歴をもつハイリスク群とそれらをもたない非ハイリスク群でそれぞれどのようなモニタリングを行うのかといったことについて、具体的なガイドラインは明らかにされていない。例えば、尿糖をもとに調べたのであれば、相当に進行した糖尿病しか発見できない。また、空腹時測定が困難な統合失調症患者ではHbA_{1c}の測定が考えられるが、感度の高い指標とは言えない。カットオフポイントを下げると、感度は上がるものの特異度が下がるという問題がある。また、空腹時血糖は必ずしも感度の高い指標とは言えず、空腹時にこだわることで採血のタイミングを逃す可能性もある。空腹時インスリン、HOMA-IR値では、インスリン抵抗性の指標を調べることでII型糖尿病を早期発見することができる。また、OGTTは感度、特異度ともに優れる。しかし、これらの検査は保険診療上も実施が難しい。

耐糖能障害の誘発は、リスクの程度の差こそあれ、すべての新規抗精神病薬に共通の問題であり、いずれの薬剤においても一定のスケジュールに従ってモニタリングを実施することが重要である。Lunaらは、新規抗精神病薬の投与に先立ちベースラインの空腹時血糖を測定し、投与開始後1年間は3~4か月ごとに血糖値を測定し、それ以降は、血糖値が安定している患者では12か月おきに検査を行うが、ハイリスク群では6か月おきに検査を行うことを推奨している(表2)²⁵⁾。また、Hendersonは、空腹時血糖(空腹時の採血が困難な場合にはHbA_{1c})、血清脂肪値、体重、血圧を6か月おきに測定することを推奨している¹⁶⁾。最近では、米国糖尿病学会と米国精神医学会が共

表2 新規抗精神病薬治療において推奨される耐糖能のモニタリング²⁵⁾

1. 新規抗精神病薬による治療を開始する時点で、ベースラインの空腹時血糖を測定する。
2. 新規抗精神病薬による治療を開始して最初の1年間は3~4か月おきに血糖値を測定する(高血糖の徴候を観察する)。
3. ハイリスク患者においては新規抗精神病薬による治療期間中は6か月おきに血糖値を測定する。
 - (a) 耐糖能異常 (空腹時血糖 ≥ 110 mg/dL [≥ 6.1 mmol/L]), かつ, 空腹時血糖 < 126 mg/dL [< 7.0 mmol/L])
 - (b) 糖尿病の家族歴
 - (c) ハイリスク人種 (アフリカ系アメリカ人, ヒスパニック系アメリカ人, アメリカ先住民, アジア系アメリカ人, 太平洋諸島住民)
 - (d) 肥満 (理想体重の20%以上の超過, または, Body Mass Index [体重(kg)/身長(m)²] ≥ 27 kg/m²)
 - (e) 習慣性身体不活動
 - (f) 高血圧 (血圧が140/90 mmHg以上)
 - (g) 高密度リポ蛋白 (≤ 35 mg/dL [0.91 mmol/L]), および/または, トリグリセリド (≥ 250 mg/dL [≥ 2.8 mmol/L])
 - (h) 妊娠糖尿病の既往歴, または, 4 kg を越える過体重児の分娩歴
 - (i) 多嚢胞卵巣症候群
4. 新規抗精神病薬を開始して最初の12か月間を通じて空腹時血糖が正常域を維持した患者では, 治療期間中は12か月おきに血糖値を測定する。

表3 米国糖尿病学会と米国精神神経学会の作成した新規抗精神病薬投与中のモニタリングプロトコール

	ベースライン	4週	8週	12週	3か月ごと	1年ごと	5年ごと
既往歴/家族歴の聴取	×					×	
体重測定 (体格指数)	×	×	×	×	×		
胴周囲長測定	×					×	
血圧	×			×		×	
空腹時血糖	×			×		×	
空腹時脂質	×			×			×

同で、フォローアップのプロトコールを提唱している(表3)²⁾。さらに、その後、英国のエキスパートコンセンサス、ベルギーのコンセンサスグループのガイドラインが提出されており、それらの比較を表4に示した。

新規抗精神病薬の投与開始から耐糖能障害が出現するまでにクロザピンでは約8週間、オランザピンでは約16週間であることが多いとされていることを考えると³¹⁾、初回の採血が3か月後というのは必ずしも十分であるといえない。また、オランザピンの緊急安全性情報の一例では、投与開始15日後に糖尿病を発症していることから¹⁸⁾、清涼飲料水ケトーシスなどを伴うハイリスク群で

は2週間おきの採血によるモニタリングも正当化される。また、岡田ら³⁷⁾は、定型抗精神病薬からオランザピンへのスイッチング患者を対象に耐糖能の経時的評価を行い、空腹時血糖やHbA_{1c}に変化が現れなくてもインスリン抵抗性が増大している症例が認められることから、著明な体重増加が認められるなど耐糖能障害への移行が危惧される症例については、空腹時インスリンを測定してHOMAのIR値を追跡したり糖負荷試験を用いたモニタリングを行うことが、耐糖能障害を予見し早期に適切な対応をとるために有効である可能性を指摘している。いずれにせよ、投与開始前の検査値が基準になることから、ベースライン採

表4 新規抗精神病薬もしくは抗精神病薬使用時のガイドライン比較
 ADA/APA consensus¹⁾, UK Expert Group Consensus²⁾, Belgian Consensus Group³⁾

		Baseline	4週目	8週目	12週目	3ヶ月毎	1年毎	
既往歴, 家族歴(a)	ADA/APA	×					×	
	UK Expert	×						
	Belgian	×					×	
体重 (BMI)	ADA/APA	×	×	×	×	×		
	Belgian	×	入院患者は毎週, 外来患者は毎月					
ウエスト周囲径	ADA/APA	×					×	
	Belgian	×	入院患者は毎週, 外来患者は毎月					
血圧	ADA/APA	×			×		×	
	Belgian	×				×		
空腹時血糖値	ADA/APA	×			×		×	
	UK Expert	×			×		×	
			(または随時血糖値)					
	Belgian	×	6週および12週, その後は3ヶ月毎 (リスクファクターのない患者) 次の患者では毎月: 糖尿病肥満の家族歴がある, 及び/又は明らかな体重増加又は肥満がある, 及び/又は空腹時血糖値の異常がある.					
HbA _{1c} 値	UK Expert	×			×		×	
脂質 (空腹時)	ADA/APA	×			×	(正常であれば5年毎)		
	UK Expert	×						
	Belgian	×				3ヶ月毎 (最初の1年), その後は1年毎		

(a) 肥満, 糖尿病, 高血圧, 心血管疾患の既往歴, 家族歴

- 1) American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity: Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. 2004
- 2) Expert group: Schizophrenia and Diabetes (2003) Expert Consensus meeting Dublin, 3-4 October 2003: consensus summary. Br J Psychiatry, 184 (suppl. 47); S 112-S 114, 2004
- 3) De Nayer, A., De Hert, M, et al: Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics. Int J Psychiatry Clin Prac, 9 (2); 130-137, 2005

血を行い, 肥満の合併や糖尿病の家族歴などの危険因子を十分に評価して個別のモニタリングの計画を立てる必要がある。

VI. 日本におけるモニタリングプロトコール

既存のモニタリングプロトコールは, モニタリングのガイドラインにおける個々の判断の根拠とした文献が明らかでなく, またモニタリング導入によるアウトカムが検証されていないという問題があった。また, 生活習慣も含めた個別のリスクに応じたガイドラインが必要であるが, この点に

ついては不十分さが認められる。また, 何よりもハイリスク者である日本人に関するガイドラインがないという問題があった。村崎ら³⁴⁾は, 糖尿病専門医と精神科医の協働に基づくモニタリングプロトコールを作成している。

このガイドラインでは, 統合失調症患者に新規抗精神病薬を投与する際の一般的な注意として, 薬剤の投与開始時および切り替え時には, 必ず血糖値 (可能なかぎり空腹時) を測定すること (可能なかぎり HbA_{1c} 値も測定), 可能なかぎり糖尿病の危険因子 (糖尿病の家族歴, 高血糖・肥

満)の有無を調査し、危険因子を有する患者では慎重に経過観察すること、ソフトドリンクの摂取量に注意し、大量に摂取している場合は血液検査と強力な指導をすること、糖尿病性ケトアシドーシスの徴候に注意し、意識障害・口渇・多飲・体重減少・全身倦怠感などが現れた場合は、薬剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと、体重を定期的に測定し、体重が増加しつつある患者にはダイエットや運動を早期から指導することを挙げ、血糖モニタリングの検査項目として血糖値(できる限り空腹時)、HbA_{1c}値(できる限り実施)、血清脂質(できる限り空腹時):HDLコレステロール、中性脂肪、総コレステロール、体重、臨床症状(口渇、多飲、ソフトドリンク摂取、多尿、頻尿)、糖尿病の既往・家族歴、身長もベースラインの時点では調査するよう推奨している。

また、日本糖尿病学会の判定基準および平成14年度糖尿病実態調査報告(厚生労働省健康局)をもとに設定した「正常型」「境界型」「糖尿病を強く疑う」をもとに、それぞれの血糖モニタリング方法を定め、その対応を明記している。

このプロトコルは、日本人の特性や医療環境を考慮した日本初のガイドライン案であり、血糖測定値に応じたきめ細やかなガイドラインとなっている点で評価される。しかし、「境界型」の慎重投与、「糖尿病」の禁忌、慎重投与は、添付文書に準じているに過ぎず、「境界型」時には、糖尿病への移行防止のため、モニタリングよりもより積極的な介入を要する。具体的な因果関係の判定、薬剤の減量の可能性、他剤への変更などについても、具体的な指針が求められると思われる。さらに、統合失調症患者の運動、食事指導には、特段の技術が求められると考えられ、精神科医と糖尿病専門医の協働作業での、心理教育教材の開発、プログラム実施が求められる。また、このモニタリング法の導入の意義については、今後の検証を要すると思われる。

VII. ま と め

新規抗精神病薬投与中の血糖モニタリングにつ

いて国内外において、プロトコルの提案がなされつつあるが、プロトコルの意義については、現実的妥当性、医療経済、臨床的有用性の観点から検証が必要である。プロトコルの有用性は、モニタリングの結果を受けて実施される介入の有用性とも関連すると思われ、統合失調症患者の生活実態、日本の医療実態に応じた方法の開発が求められる。

文 献

- 1) Allison, D.B., Mentore, 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, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, et al.: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 27; 596-601, 2004
- 3) Arnesson, G.A.: Phenothiazine derivatives and glucose metabolism. *J Neuropsychiatry*, 5; 181, 1964
- 4) Baptista, T., Martinez, J., Lacruz, A., et al.: Metformin for prevention of weight gain and insulin resistance with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Can J Psychiatry*, 51; 192-196, 2006
- 5) Caro, J.J., Ward, A., Levinton, C., et al.: The risk of diabetes during olanzapine use compared with risperidone use: a retrospective database analysis. *J Clin Psychiatry*, 63; 1135-1139, 2002
- 6) Cavazzoni, P., Tanaka, Y., Roychowdhury, S. M., et al.: Nizatidine for prevention of weight gain with olanzapine: A double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13; 81-85, 2003
- 7) Church, C.O., Stevens, D.L., Fugate, S.E.: Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Diabet Med*, 22; 1440-1443, 2005
- 8) Croarkin, P.E., Jacobs, K.M., Bain, B.K.: Diabetic ketoacidosis associated with risperidone treatment? *Psychosomatics*, 41; 369-370, 2000
- 9) De Nayer, A., De Hert, M., Schreen, A., et al.: Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 9 (2); 130-137, 2005

- 10) Dwyer, D.S., Bradley, R.J., Kablinger, A.S., et al.: Glucose metabolism in relation to schizophrenia and antipsychotic drug treatment. *Ann Clin Psychiatry*, 13; 103-113, 2001
- 11) Dwyer, D.S., Pinkofski, H.B., Liu, Y., et al.: Antipsychotic drugs affect glucose uptake and the expression of glucose transporters in PC12 cells. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*, 23; 69-80, 1999
- 12) Gianfrancesco, F.D., Grogg, A.L., Mahmoud, R. A., et al.: Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry*, 63; 920-930, 2002
- 13) Graham, K.A., Gu, H., Lieberman, J.A., et al.: Double-blind, placebo-controlled investigation of amantadine for weight loss in subjects who gained weight with olanzapine. *Am J Psychiatry*, 162; 1744-1746, 2005
- 14) Hägg, S., Joelsson, L., Mjorndal, T., et al.: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychol*, 59; 294-299, 1998
- 15) Hedenmalm, K., Hägg, S., Stahl, M., et al.: Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Saf*, 25; 1107-1116, 2002
- 16) Henderson, D.C.: Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: How strong is the evidence? *CNS Drugs*, 16; 77-89, 2002
- 17) Henderson, D.C., Cagliero, E., Gray, C., et al.: Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry*, 157; 975-981, 2000
- 18) 厚生労働省医薬局安全対策課：緊急安全性情報：抗精神病薬ジプレキサ®錠 (olanzapine) 投与中の血糖上昇による糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性昏睡について。2002年4月
- 19) 厚生労働省医薬局安全対策課：緊急安全性情報：抗精神病剤セロクエル 25 mg 錠，同 100 mg 錠 (フル酸quetiapine) 投与中の血糖値上昇による糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性昏睡について。2002年11月
- 20) Koller, E., Malozowski, S., Doraiswamy, P.M.: Atypical antipsychotic drugs and hyperglycemia in adolescents. *JAMA*, 286; 2547-2548, 2001
- 21) Koro, C.E., Fedder, D.O., L'Italien, G.J., et al.: Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ*, 325; 243-247, 2002
- 22) Lamberti, J.S., Crilly, J.F., Maharaj, K.: Prevalence of diabetes mellitus among outpatients with severe mental disorders receiving atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*, 65; 702-706, 2004
- 23) Lieberman, J.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 353; 1209-1223, 2005
- 24) Lindenmayer, J.-P., Czbor, P., Volavka, J., et al.: Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*, 160; 290-296, 2003
- 25) Luna, B., Feinglos, M.N.: Drug-induced hyperglycemia. *JAMA*, 286; 1945-1948, 2001
- 26) Mallya, A., Chawla, P., Boyer, S.K., et al.: Resolution of hyperglycemia on risperidone discontinuation: a case report. *J Clin Psychiatry*, 63; 453-454, 2002
- 27) McQuade, R.D., Stock, E., Marcus, R., et al.: A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: Results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*, 65 (Suppl. 18); 47-56, 2004
- 28) Melkersson, K.I., Hulting, A.-L., Brismar, K. E.: Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychosis. *J Clin Psychiatry*, 60; 783-791, 1999
- 29) Melkersson, K.I., Hulting, A.-L., Brismar, K. E.: Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry*, 61; 742-749, 2000
- 30) Meyer, J.M.: A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcome after 1 year. *J Clin Psychiatry*, 63; 425-433, 2002
- 31) Mir, S., Taylor, S.: Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int Clin Psychopharmacol*, 16; 63-

74, 2001

32) Mukherjee, S., Decina, P., Bocola, V., et al.: Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*, 37; 68-73, 1996

33) Mukherjee, S., Schnur, D.B., Reddy, R.: Family history type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet*, 1; 495, 1989

34) 村崎光邦, 小山 司, 渥美義仁ほか: 第二世代(非定型)抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドランスの提案. *臨床精神薬理*, 11 (6); 1139-1148, 2008

35) 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

36) 岡田 俊: 新規抗精神病薬と耐糖能異常. *臨床精神薬理*, 5; 1405-1412, 2002

37) 岡田 俊, 野間俊一: Olanzapine への切り替え過程における耐糖能の経時的追跡. *臨床精神薬理*, 7; 535-545, 2004

38) Pierides, M.: Clozapine monotherapy and ketoacidosis. *Br J Psychiatry*, 171; 90-91, 1997

39) Pigott, T.A., Carson, W.H., Saha, A.R., et al.: Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: A placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry*, 64; 1048-1056, 2003

40) Procyshyn, R.M., Pande, S., Tse, G.: New-onset diabetes mellitus associated with quetiapine. *Can J Psychiatry*, 45; 668-689, 2000

41) Reddymasu, S., Bahta, E., Levine, S., et al.:

Elevated lipase and diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *JOP*, 7; 303-305, 2006

42) Rigalleau, V., Gatta, B., Bonnauudt, S., et al.: Diabetes as a result of atypical anti-psychotic drug: a report of three cases. *Diabet Med*, 17; 484-486, 2000

43) Ryan, M.C., Collins, P., Thakore, J.H., et al.: Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160; 284-289, 2003

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

45) Sobel, M., Jagers, E.D., Franz, M.A.: New-onset diabetes mellitus associated with the initiation of quetiapine treatment. *J Clin Psychiatry*, 60; 556-557, 1999

46) Wilson, D.R., D'Souza, L., Sarkar, N., et al.: New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics. *Schizophr Res*, 59; 1-6, 2003

47) Wirshing, D.A., Pierre, J.M., Eyeler, J., et al.: Risperidone-associated new-onset diabetes. *Biol Psychiatry*, 50: 148-149, 2001

48) Wirshing, D.A., Spellberg, B.J., Erhart, S.M., et al.: Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry*, 44; 778-783, 1998

49) Yazici, K.M., Erbas, T., Yazici, A.H.: The effect of clozapine on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 106; 475-477, 1998