

第二世代抗精神病薬服用中の統合失調症患者における 血糖モニタリングガイダンスの検討： ベースラインデータを用いた横断的検討

久住一郎¹⁾，伊藤候輝¹⁾，本田 稔²⁾，林下忠行³⁾，上村恵一⁴⁾，
橋本直樹¹⁾，村崎光邦⁵⁾，渥美義仁⁶⁾，門脇 孝⁷⁾，小山 司¹⁾

Ichiro Kusumi, Koki Ito, Minoru Honda, Tadayuki Hayashishita, Keiichi Uemura,
Naoki Hashimoto, Mitsukuni Murasaki, Yoshihito Atsumi, Takashi Kadowaki,
Tsukasa Koyama

【目的】第二世代抗精神病薬を服用している統合失調症患者のためにわが国独自の血糖モニタリングガイダンスが提案されている。本モニタリングが実臨床場面で使用可能か、潜在的に合併している糖尿病を体系的に検出できるかを明らかにする目的で、ベースラインデータを用いた横断的検討を行った。【方法】対象は、北海道地区の25医療機関において第二世代抗精神病薬（SGA）を処方されている統合失調症患者であり、すでに糖尿病の診断が確定している症例を除く537例である。本研究のデータは、2008年7月から2009年1月の間に収集され、血糖値（空腹時または随時）、ヘモグロビン（Hb）A1c値、血清脂質値、身長・体重、糖尿病を示唆する臨床症状、糖尿病の家族歴について評価した。血糖値またはHbA1c値によって、正常型、境界型、糖尿病を強く疑う型に分類し、患者背景や血清脂質値を比較検討した。【結果】537例中13例（2.4%）が糖尿病を強く疑う型、51例（9.5%）が境界型、473例（88.1%）が正常型に該当した。糖尿病を強く疑う型の患者群は、正常型に比べてBMI（body mass index）と糖尿病の家族歴の頻度が有意に高かった。【結論】血糖モニタリングの横断的検討でSGA服用中の統合失調症患者の11.9%で新たに糖代謝異常が検出された。その検出力や意義を検討するためには、縦断的な検討が必要である。

<索引用語：糖尿病，血糖モニタリングガイダンス，脂質代謝障害，統合失調症，
第二世代抗精神病薬>

はじめに

第二世代抗精神病薬（SGA）は錐体外路症状の出現が第一世代抗精神病薬（FGA）に比べて少ないメリットがある反面、体重増加や高脂血症、

2型糖尿病が誘発される可能性が指摘されている⁴⁾。様々な抗精神病薬による糖尿病発現のリスクを比較したメタ解析では、SGAがFGAよりも有意にリスクが高いことが示された⁷⁾。肥満や

著者所属：1) 北海道大学大学院医学研究科精神医学分野，2) 本田記念病院，3) 林下病院，4) 市立札幌病院精神科，
5) CNS薬理研究所，6) 東京都済生会中央病院糖尿病・内分泌内科，7) 東京大学大学院医学研究科糖尿病・代謝内科

本論文は、PCN誌に掲載された最新の研究論文²⁾を編集委員会の依頼により、著者の1人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

糖尿病は心血管障害のリスク因子と考えられるため、統合失調症患者の生命予後や QOL を考える上でも予防のための対策が重要な課題となる。

海外では、SGA によるメタボリック症候群を予防するためにガイドラインが数多く提案されている。米国では、2004 年に精神医学会と糖尿病学会などの関連 4 学会が合同で抗精神病薬治療中の糖脂質代謝障害予防のための指針を打ち出した¹⁾。一方、わが国では、2008 年に、SGA 服用中の統合失調症患者のための血糖モニタリングガイドラインが提案されているが²⁾、これまでそれを用いた体系的な検討は行われていない。そこで、本ガイドラインが精神科実臨床の場面で使用可能かどうか、十分な検出力をもって予防に有用か否かを検証することを目的に、まずベースラインデータを集積して、横断面的な検討を行った。

I. 研究の方法および結果

対象は、北海道内の 25 医療機関で加療されている統合失調症患者 (ICD-10 診断) で、少なくとも 1 剤の SGA を服用中の 555 例である。登録時に糖尿病とすでに診断されていた 18 例を除外し、537 例 (男性 249 例, 女性 288 例; 入院 291 例, 外来 246 例) をベースラインデータとして解析した。本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を受けており、データ収集は 2008 年 6 月から 2009 年 1 月の間に行われた。対象の年齢は 48.3 ± 16.0 (標準偏差) 歳であり、罹病期間は 22.1 ± 15.0 年で、糖尿病の家族歴は 11.5% に認められた。抗精神病薬は平均 1.7 剤使用されており、SGA 単剤が 52.3%, SGA 併用が 18.1%, SGA と FGA の併用が 29.6% であった。使用薬剤の内訳は、リスペリドン 45.6%, オランザピン 33.1%, クエチアピン 20.8%, アリピプラゾール 14.0%, ペロスピロン 10.6%, プロナンセリン 3.9%, クロザピン (治験) 0.7% であった。対象患者の BMI は 23.3 ± 4.4 であり、正常 BMI が 51.0% であったのに対し、BMI 25 以上が 33.6% であった。脂質代謝障害として、総コレステロール高値が 19.0%, 中性

脂肪高値が 22.0%, HDL コレステロール低値が 17.8% の患者にみられた。口渇, 多飲, ソフトドリンク大量摂取, 多尿, 頻尿などの糖尿病を示唆する臨床症状は 16.5% で認められた。

血糖モニタリングガイドラインに従い、血糖値 (空腹時か随時), HbA1c 値 (国際基準値表記: 測定は任意), 血清脂質値 [総コレステロール, 高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロール, 中性脂肪], body mass index (BMI), 糖尿病を示唆する臨床症状, 糖尿病の家族歴を測定・聴取した。血糖値または HbA1c 値に基づき, 「正常型」, 「境界型」, 「糖尿病を強く疑う型」のいずれかに分類し, 血糖値と HbA1c 値の双方が測定されている場合は, より悪い分類結果を採用した (図 1)。

統計学的解析は, 3 型分類間の比較に一元配置分散分析を用い, BMI と中性脂肪値についての比較には Wilcoxon/Kruskal-Wallis test, 性別や糖尿病の家族歴についての比較にはカイ 2 乗検定を用いた。

ベースラインデータを解析すると, 537 例中 473 例 (88.1%) が正常型, 51 例 (9.5%) が境界型, 13 例 (2.4%) が糖尿病を強く疑う型に分類された。つまり 64 例 (11.9%) で何らかの糖代謝異常が新たに検出された。次に, 3 型分類間の臨床背景や脂質代謝系指標について比較検討した (表 1)。BMI 値と糖尿病の家族歴の頻度に関しては, 糖尿病を強く疑う型で正常型に比して有意に高かった。また, 年齢については, 境界型で正常型より有意に高かったが, 糖尿病を強く疑う型と正常型との間では有意差はみられなかった。中性脂肪値は, 正常型に比べ, 境界型, 糖尿病を強く疑う型で高い傾向がみられたが, 統計学的には有意ではなかった。一方, 総コレステロール値, HDL コレステロール値や糖尿病を示唆する臨床症状の数や抗精神病薬数は 3 型分類間で有意差は認められなかった。

II. 考 察

これまで糖尿病と診断されていない, SGA 服

	正常型	境界型	糖尿病を強く疑う型
空腹時血糖値 または随時血糖値 または HbA1c	110mg/dL 未満 140mg/dL 未満 6.0% 未満	110～125mg/dL 140～179mg/dL 6.0～6.4%	126mg/dL 以上 180mg/dL 以上 6.5% 以上
	メソッド①へ	メソッド②へ	メソッド③へ
	最初の半年間は3ヶ月ごと、それ以降は6ヶ月ごとに検査を実施する。 空腹時血糖値が正常高値（100mg/dL 以上 110mg/dL 未満）の場合は糖尿病への移行リスクがやや高いとされるので、投与1ヶ月後の空腹時血糖値検査を追加し、適切に観察する。	投与開始後1ヶ月および3ヶ月に諸検査を行い、以降は3ヶ月ごとに検査を実施する。 血清脂質値の検査は6ヶ月ごとでよい。	検査は1ヶ月ごとに実施する。 血清脂質値の検査は3ヶ月ごとでよい。

図1 血糖モニタリングガイドランスに基づく3型分類基準とモニタリング頻度
HbA1c 値は国際基準値表示による。

表1 3型分類別の臨床背景・脂質代謝系指標の比較

	正常型 473例	境界型 51例	糖尿病を強く疑う型 13例
性別(男性%)	45.0(473)	58.8(51)	23.1(13)
平均年齢(歳)	47.5 ± 16.1(473)	55.3 ± 14.1(51)**	52.8 ± 9.8(13)
DM 家族歴(%)	10.8(473)	11.8(51)	38.5(13)*
BMI	23.1 ± 4.1(466)	23.8 ± 5.7(50)	26.7 ± 4.9(13)*
T-chol(mg/dL)	185.4 ± 40.9(463)	186.8 ± 41.5(51)	189.2 ± 41.4(13)
HDL-chol(mg/dL)	53.7 ± 15.7(415)	54.3 ± 15.4(43)	47.5 ± 11.6(9)
中性脂肪(mg/dL)	116.6 ± 74.3(453)	154.9 ± 153.5(48)*	160.3 ± 95.6(13)
DM 症状数	0.3 ± 0.8(473)	0.2 ± 0.7(51)	0.5 ± 0.8(13)
抗精神病薬数	1.7 ± 0.9(473)	1.9 ± 1.1(51)	1.5 ± 0.9(13)

** P<0.005, * P<0.025 vs. 正常型

括弧内はデータ収集症例数, DM:糖尿病, T-chol:総コレステロール, HDL-chol:高比重リポ蛋白コレステロール

使用中の統合失調症患者 537 例を対象とした血糖モニタリングの多施設共同研究において、一度の横断的検討（ベースラインデータ解析）によって、13 例（2.4%）の糖尿病を強く疑う型と 51 例（9.5%）の境界型に分類される糖代謝異常患者

を検出し得た。血糖モニタリングガイドランスに基づく糖尿病を強く疑う型の基準は、厳密には糖尿病の診断基準とは異なるため、全てが糖尿病と診断されるとは限らないが、糖負荷試験を用いてスクリーニングした Van Winkel らの報告⁸⁾ (3.15

%)と検出率は比較的近似していた。本研究は糖尿病の頻度を検討する目的ではないため、あらかじめ糖尿病を有している患者を対象から除いており、わが国で報告されている抗精神病薬服用中の統合失調症患者における糖尿病有病率(8.6%)よりはるかに低い値であった⁶⁾。

臨床背景の検討では、糖尿病を強く疑う型は正常型に比べてBMI値や糖尿病の家族歴の頻度が高く、脂質代謝系指標の中では中性脂肪値のみが有意差はみられなかったものの、糖尿病の状態が進むほど悪化しやすい傾向が認められた。このことは、一般人口と同様に、肥満や中性脂肪高値、糖尿病の家族歴が糖尿病のリスク因子になる可能性を示唆している。

しかし、本研究にはいくつかの問題点が存在する。その主なものを挙げると、第一に、本研究のデータは共同研究者が日常臨床の中で得られた診察記録から集められているため、欠損データも多く、そのことが検出力を低下させている可能性がある。第二に、ベースラインデータ収集時までに当該抗精神病薬が使用されていた期間が不明である。第三に、本モニタリングを行うことを拒否した患者がどのくらいの割合で存在していたかのデータがない。第四に、体重増加に影響する可能性のある併用薬がチェックされていないなどである。

III. 展 望

本モニタリングガイドランスがSGA服用中の統合失調症患者の糖脂質代謝異常を早期に発見し、糖尿病発現の予防に有用か否かを検証するためには、ベースラインデータ後の縦断的検討が必要になる。そこで、ベースラインデータを得られた537例について血糖モニタリングガイドランスに基づいた1年間のフォローアップを行い、糖代謝障害がどのように進行していくかについての検討を行った³⁾。1年後には、ベースライン時に正常型であった患者の1.5%が糖尿病を強く疑う型に、13.9%が境界型に移行した。また、ベースライン時に境界型であった患者の42.4%が1年後には糖尿病を強く疑う型に移行した。1年間に糖代

謝障害が進行した群と安定していた群を比較してロジスティック回帰分析を行うと、ベースライン時の総コレステロール高値、中性脂肪高値、糖尿病の家族歴があることが糖代謝障害悪化の予測因子になることが示唆された³⁾。

おわりに

今後、これまでの研究の問題点を改良して、本モニタリングの有用性を検証していく必要がある。SGAのみならず、FGAを含めた抗精神病薬ごとの糖脂質代謝に対する影響、食欲や体重に影響を及ぼす抗うつ薬や気分安定薬などの併用薬の影響、食事、喫煙、飲酒や運動などの生活習慣の影響を縦断的に検討するほか、実臨床においてモニタリングのデータ欠損を減らすための工夫、一般精神科医や内科医への普及などが今後の課題として挙げられる。

謝 辞

本研究は以下の医療機関による多施設共同研究であり、関係各位のご協力に心から謝意を表したい。
石金病院、啓生会病院、小原病院、札幌鈴木病院、札幌花園病院、桑園病院、手稲病院、中江病院、林下病院、市立札幌病院精神科、北海道大学病院精神科神経科(以上、札幌市)、本田記念病院(恵庭市)、岩見沢市立総合病院精神科(岩見沢市)、倶知安厚生病院精神科(倶知安町)、三愛病院、恵愛病院(以上、登別市)、小樽市立脳・循環器・こころのセンター精神科(小樽市)、市立釧路総合病院精神科(釧路市)、市立室蘭総合病院精神科(室蘭市)、市立稚内病院精神科(稚内市)、滝川市立病院精神科(滝川市)、北海道立向陽ヶ丘病院(網走市)、苫小牧緑ヶ丘病院(苫小牧市)、函館渡辺病院(函館市)、八雲総合病院精神科(八雲町)

文 献

- 1) American Diabetic 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
- 2) Kusumi, I., Ito, K., Honda, M., et al.: Screening for diabetes using monitoring guidance in schizophrenia patients treated with second-generation antipsychotics:

a cross-sectional study using baseline data. *J Psychiat Neurosci*, 35 ; 1922-1926, 2011

3) Kusumi, I., Ito, K., Uemura, K., et al. : Screening for diabetes using monitoring guidance in schizophrenia patients treated with second-generation antipsychotics : a 1-year follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35 ; 1922-1926, 2011

4) Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., et al. : Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia : a meta-analysis. *Lancet*, 373 ; 31-41, 2009

5) 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 ; 1139-1148, 2008

6) Okumura, Y., Ito, H., Kobayashi, M., et al. :

Prevalence of diabetes and antipsychotic prescription patterns in patients with schizophrenia : a nationwide retrospective cohort study. *Schizophr Res*, 119 ; 145-152, 2010

7) Smith, M., Hopkins, D., Peveler, R.C., et al. : First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia : systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 192 ; 406-411, 2008

8) Van Winkel, R., De Hert, M., Van Eyck, D., et al. : Screening for diabetes and other metabolic abnormalities in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder : evaluation of incidence and screening method. *J Clin Psychiatry*, 67 ; 1493-1500, 2006
