

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 21 年 5 月 18 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19591344

研究課題名 (和文) 「新規抗精神病薬がメタボリックシンドロームの発症に及ぼす影響」

研究課題名 (英文) 「The effect of novel antipsychotic drugs on the incidence of metabolic syndrome」

研究代表者

染矢 俊幸 (Someya Toshiyuki)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：50187902

研究成果の概要：本研究によって、抗精神病薬服用中の統合失調症患者では空腹時血糖値が正常範囲にあるにもかかわらず、すでに糖代謝異常をきたしている症例が多い可能性が示唆され、統合失調症患者の糖代謝異常モニタリングはより注意深く行なう必要性があると考えられた。また新規抗精神病薬オランザピンによって惹起される持続性の体重増加予測因子としてアディポネクチン遺伝子 45T/G 多型が有用である可能性が示唆された。今後は同一個体で他の新規抗精神病薬についても同様の検討する必要がある。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神薬理学

キーワード：メタボリックシンドローム、新規抗精神病薬、統合失調症、75gOGTT、薬力学、薬物動態学、オランザピン

1. 研究開始当初の背景
新規・従来型を問わず抗精神病薬の副作用と

して、糖尿病や脂質代謝異常、肥満などが大きく問題視されており、これらが重複した状

態であるメタボリックシンドローム (MS) の概念が注目されている。MS は動脈硬化症の進展に関与しており、心・脳血管疾患の減少には、MS の予防・改善が重要である。また統合失調症患者は一般集団に比べて糖尿病の有病率が高く、上述した抗精神病薬の影響もあるため、MS の有病率は一般集団に比べて高いことが推測される。このため精神科領域においては内科領域以上に MS への関心が高まっている。抗精神病薬内服中の患者に対する糖代謝モニタリングは、空腹時血糖を定期的に検査することが一般的であるが、前述のとおり統合失調症自体が、あるいはその治療に用いられる抗精神病薬が、糖代謝異常や肥満のリスク因子であることが知られるようになり、統合失調症患者の心血管死亡の頻度が一般集団よりも高いことなどから抗精神病薬服用中の統合失調症患者に対しては、インスリン抵抗性の上昇、インスリン分泌能の低下、食後高血糖などの糖尿病前段階の異常の早期発見に努めるなど、一般集団よりもより注意深く経過をみる必要がある。

2. 研究の目的

本研究では本邦での統合失調症患者における MS の実態を明らかにすること、および MS と関連するゲノム学的情報を含む生物学的マーカーを探索することを第一の目的とした。また新規抗精神病薬の中で特に糖尿病や肥満との関連性が指摘され、糖尿病に対して禁忌となっているオランザピンについて、他の新規抗精神病薬または定型抗精神病薬との間で、耐糖能、脂質代謝、体重増加に与える影響の違いを比較検討することは独創的であり、これを第二の目的とした。

3. 研究の方法

新潟大学医歯学総合病院精神科および関連

病院7施設に通院または入院中で、本研究についてインフォームドコンセントを行い書面で同意の得られた抗精神病薬内服中の統合失調症患者を対象とする。本研究は、新潟大学遺伝子倫理審査委員会承認されている。

(1) 対象者に、75gOGTT (インスリン・血糖を糖負荷前、負荷後 30 分、60 分、90 分、120 分に測定)、糖代謝・体重増加に関連するアディポカイン、脂質代謝 (T-cho, HDL, LDL, TG)、プロラクチンの血液生化学検査を行う。同時に、体重・BMI、ウエスト径、血圧の身体計測データ、治療歴、治療内容、精神症状の臨床データを収集する。

(2) Drug naive の統合失調症患者を対象に、オランザピンとオランザピン以外の新規抗精神病薬または定型抗精神病薬との間で、糖代謝・脂質代謝、体重増加に与える影響を比較する。また、アディポカイン関連遺伝子と副作用である糖代謝・脂質代謝、体重増加との関連について検討する。

(3) 一般検査では異常とされないインスリン抵抗性の異常や、肥満、糖代謝・脂質代謝異常を伴う生活習慣病の予備軍に対して、栄養指導を中心とした心理教育的な介入を行った群と行わなかった群の 2 群に分けて、その後の予後について比較検討する。

4. 研究成果

(1) 75gOGTT を施行した糖尿病の既往がない 163 名の統合失調症患者を対象とした。内訳は、入院：外来=153：10、男性：女性=91：72。平均年齢は 44.3 ± 13.4 歳。治療内容は、抗精神病薬単剤が 107 例 (65.6%)、2 剤が 45 例 (27.6%)、3 剤以上が 11 例 (6.7%) であった。主剤の内訳は、オランザピン 60 例 (36.8%)、リスペリドン 58 例 (35.6%)、クエチアピン 22 例 (13.5%)、定型抗精神病

薬 23 例 (14.1%) であった。メタボリックシンドロームの診断項目別の異常値の頻度は以下の通りであった。ウエスト超過は男性 ($\geq 85\text{cm}$) が 38 例 (41.8%)、女性 ($\geq 90\text{cm}$) が 12 例 (16.7%)、高 TG 血症 28 例 (17.2%)、低 HDL 血症 49 例 (30.1%)、高血圧 38 例 (23.3%)、空腹時高血糖 33 例 (20.2%) であった。MS の診断基準を満たしたのは 17 名 (10.4%) であった。インスリン抵抗性の指標とされる HOMA-IR の異常 (2 以上) は 51 例 (31.3%) に認めた。糖負荷後 30 分のインスリン分泌能の指標であるインスリン分泌指数の異常 (0.4 以下) は 29 例 (17.8%) に認めた。心血管死亡のリスクと相関するとされている負荷後 2 時間値の異常 (140mg/dl 以上) は 22 例 (13.5%) に認め、うち 4 例 (2.5%) は糖尿病型であった。空腹時高血糖を示す割合に比し、HOMA-IR の異常を示す割合が高く、一般的な空腹時血糖モニタリングだけでは抗精神病薬内服中の患者に対する糖代謝モニタリングとして検出できない糖代謝異常が存在する可能性が示唆された。また予想に反して本研究における MS の有病率は一般集団と比べてほぼ変わらないという結果であったが、このことは、対象者のほとんどが十分に栄養管理された入院患者であったためと考えられた。今後は外来患者についても併せて同様の検討を行っていく必要がある。

(2) Drug naïve の統合失調症患者 40 名を対象として、外来にて未治療時よりオランザピン単剤療法を行い、オランザピン開始前、開始後 4 週、8 週、24 週時の体重とアディポカイン関連遺伝子の一つであるアディポネクチン遺伝子との関連について検討した。過去の研究でアディポネクチンの機能との関連が示唆されているアディポネクチン遺伝子 45T/G 多型を同定した。その結果、オランザピン開始時より 5%以上の体重増加を来す患

者の割合は、オランザピン開始 4 週後、8 週後では G アレルを持つ群 (G/G, G/T) と持たない群 (T/T) との間で差が認められなかったが、24 週時の比較では、G アレルを持つ群で有意に高かった。先行研究により、アディポネクチン遺伝子 45T/G 多型の G アレルは低い血中アディポネクチン濃度と関連していることが示唆されており、オランザピンが惹起する体重増加に対しても抑制作用が小さい可能性が考えられた。また、未治療時からオランザピンを開始して 4 週以上経過後、体重変化とは関係なくアディポネクチンの値が低下した。一方、他の抗精神病薬からオランザピンに切り替えた群においては平均のアディポネクチン値は低下したものの、有意差は認められなかった。この結果からオランザピン自体が間接あるいは直接的にアディポネクチン濃度に影響を与える可能性が示唆された。オランザピン以外の新規抗精神病薬についても薬剤ごとに同様の検討を行っていく必要がある。

(3) 急性増悪により入院となった統合失調症患者を対象とし、退院後の肥満や生活習慣病 (MS など) を予防することを目的とした、バランスのよい食べ方を指導するための食教育プログラムを取り入れた心理教育プログラムを開始した。今後、本プログラムによる介入を行った群と行わなかった群の間で、その後の予後について比較検討する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 9 件)

- (1) Suzuki Y, Watanabe J, Fukui N, Ozdemir V, Someya T: Hypoglycemia induced by second generation antipsychotic agents in non-diabetic schizophrenic

- patients. *Br Med J* (in press). (査読あり)
- (2) Suzuki Y, Fukui N, Sawamura K, Sugai T, Watanabe J, Ono S, Inoue Y, Ozdemir V, Someya T: Concentration-response relationship for fluvoxamine using remission as an endpoint: A receiver operating characteristics curve analysis in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 28 (3): 325-328, 2008. (査読あり)
- (3) Nunokawa A, Watanabe Y, Kitamura H, Kaneko N, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Ozaki N, Someya T: Large-scale case-control study of a functional polymorphism in the glutamate receptor, metabotropic 3 gene in patients with schizophrenia (letter). *Psychiatry Clin Neurosci* 62 (2): 239-240, 2008. (査読あり)
- (4) Watanabe Y, Nunokawa A, Shibuya M, Kaneko N, Nawa H, Someya T: Association study of interleukin-2 (IL2) and IL4 with schizophrenia in a Japanese population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258 (7): 422-427, 2008. (査読あり)
- (5) Ozdemir V, Williams-Jones B, Cooper DM, Someya T, Godard B: Mapping translational research in personalized therapeutics: From molecular markers to health policy. *Pharmacogenomics* 8 (2): 177-185, 2007. (査読あり)
- (6) Ozdemir V, Williams-Jones B, Graham JE, Preskorn SH, Gripeos D, Glatt SJ, Friis RH, Reist C, Szabo S, Lohr JB, Someya T: Asymmetry in scientific method and limits to cross-disciplinary dialogue: Toward a shared language and science policy in pharmacogenomics and human disease genetics. *J Investig Med* 55 (3): 130-141, 2007. (査読あり)
- (7) Watanabe Y, Fukui N, Nunokawa A, Muratake T, Kaneko N, Kitamura H, Someya T: No association between the ERBB3 gene schizophrenia in a Japanese population. *Neurosci Res* 57 (4): 574-578, 2007. (査読あり)
- (8) Watanabe Y, Nunokawa A, Kaneko N, Muratake T, Koizumi M, Someya T: Lack of association between the interleukin-1 gene complex and schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci* 61 (4): 364-369, 2007. (査読あり)
- (9) Fukui N, Suzuki Y, Sawamura K, Sugai T, Watanabe J, Inoue Y, Someya T: Dose-dependent effect of the 3435 C>T genotype of ABCB1 gene on the steady-state plasma concentration of fluvoxamine in psychiatric patients. *Ther Drug Monit* 29 (2): 185-189, 2007. (査読あり)
- 〔学会発表〕(計4件)
- (1) 須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 染矢俊幸: オランザピンがアディポカイン変化に与

える影響. 第 18 回日本臨床精神神経薬理学会; 2008. 10. 3, 東京

- (2) Watanabe Y, Muratake T, Nunokawa A, Kaneko N, Someya T: Association study of the rheumatoid arthritis susceptible genes with schizophrenia. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry; 2008. 9. 13, 富山
- (3) 須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 井上義政, 染矢俊幸: シンポジウム: SSRIによって惹起される副作用の予測は可能か? 第104回日本精神神経学会; 2008. 5. 29, 東京
- (4) Someya T: Pharmacogenomics and customized therapies in psychiatry. 14th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics; 2008. 4. 10, Busan

[図書] (計 2 件)

(1) 渡邊純蔵, 福井直樹, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 統合失調症の兄がオランザピンでとてもよく改善したのですが, 弟にも同じ病気が発病しました. このような場合は, 兄の抗精神病薬への反応性 (効果や副作用) が, 弟のそれを予測するのに参考になるのでしょうか? 統合失調症の薬物療法 100 の Q&A (藤井康男編). pp14-16. 星和書店, 東京, 2008.

(2) 染矢俊幸, 高橋誠: 診断と分類. 統合失調症の治療 (佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編). pp7-14. 朝倉書店, 東京, 2007.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他] なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

染矢 俊幸 (Someya Toshiyuki)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号: 50187902

(2) 研究分担者

鈴木 雄太郎 (Suzuki Yutaro)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号: 60377158

澤村一司 (Sawamura Kazushi)

新潟大学・医歯学総合病院・助教
研究者番号: 60444155

(3) 連携研究者

なし

