

令和 2 年 7 月 9 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16368

研究課題名(和文)新規抗精神病薬の胃排出能への影響の有無の解明

研究課題名(英文)Effect by second-generation antipsychotic drug on gastric emptying

研究代表者

三上 剛明(Mikami, Takeaki)

新潟大学・医歯学総合病院・特任助教

研究者番号：60751055

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：抗精神病薬が胃排出能亢進を介して食欲増加の副作用に関与しているという可能性を研究した。抗精神病薬開始前後で、胃排出能検査を行い統計解析する予定であった。結果的にはサンプリング数11例(抗精神病薬内服5例、未内服・健常者6例)に留まり、統計解析は行えなかったが、抗精神病薬内服と未内服・健常者間で胃排出能の曲線は異なる印象があった。

また未内服時の統合失調症症例自体が希少だったが、一患者において、抗精神病薬内服開始前後の二点でサンプリングを行えた。一例の中での比較だが、抗精神病薬内服前後で、胃排出能の変化を疑う所見があり、第115回日本精神神経学会学術総会で症例報告の発表を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一例報告ではあるが抗精神病薬内服治療開始前後で胃排出能の変化が疑われた報告で、今後もサンプリング数を重ねることで、抗精神病薬が胃排出能へ与える影響を検証することにつながる一報告となり、食欲増加の副作用の機序の解明の一助になったと考えられる。

研究成果の概要(英文)：I researched the possibility that antipsychotic drugs have a side effect on increased appetite through increased gastric emptying. I planned to test gastric emptying before and after antipsychotic medication start, and analyze. As a result, because I got only 11 cases (5 cases of after antipsychotic medication start vs 6 cases of before antipsychotic medication start or control), I was unable to analyze. But, I found a trend of a difference about gastric emptying curve between them.

And, although a case of schizophrenia before antipsychotic medication start is hard-to-find, I got 2 points sample from 1 case before and after antipsychotic medication start. In this case, I suspected a change of gastric emptying after antipsychotic medication, and presented a case report in The 115th Annual Meeting of the Japanese Society of Psychiatry and Neurology.

研究分野：精神医学

キーワード：抗精神病薬 代謝性副作用 胃排出能への影響

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

抗精神病薬による体重増加、高血糖、高インスリン血症、インスリン抵抗性、脂質代謝異常などの代謝性副作用は、統合失調症患者の健康被害という観点から近年大きく注目されるようになった。特に、本邦においてオランザピン導入が間もない時期に同剤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、糖尿病性昏睡などの重篤な症例が報告され、オランザピンは糖尿病やその既往のある患者に対して使用禁忌となった。

また、抗精神病薬服用中の統合失調症患者において高頻度に体重増加を認めるが、それに伴う内臓脂肪の蓄積、インスリン抵抗性の増大が引き金となってメタボリック症候群を来たすことも大きな問題となっている。さらに、体重増加からアドヒアランスが低下し精神症状が再増悪する症例も多く存在する。

以上のように糖代謝異常や体重増加は抗精神病薬の重大な副作用であるが、それらが発現するメカニズムには不明な点が多く存在する。

これまでに、未服薬コントロール群に比し抗精神病薬内服群では糖負荷後の高インスリン血症を来し易いこと、オランザピン内服群における糖負荷後の高インスリン血症と glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor (GIPR) 遺伝子との関連、オランザピン内服群における体重増加と GIPR 遺伝子との関連などの報告がある。前述した glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) はインクレチンの一種であり、食物刺激により小腸から GIP が門脈中に分泌され、膵細胞上の GIPR を介して、血糖依存性にインスリン分泌を促進することが知られている。最近我々は、胃部分切除後の統合失調症症例にオランザピンを開始したところ、ダンピング症状と糖負荷後早期のインスリン・GIP 過分泌を認め、クエチアピンに変更後にこれらが改善した症例報告もある。前述の ~ の知見から、体重増加や糖代謝異常を来し易い抗精神病薬(オランザピンなど)の内服 食事摂取時の胃排出能亢進 食物の小腸への流入速度が早まる 食物摂取早期の急な血糖上昇・インクレチンの過分泌・インスリンの過分泌 体重増加、という仮説を立てた。さらに抗精神病薬開始後の食欲増加にも、この胃排出能亢進が関与しているという可能性も考えられる。

制吐剤であり抗精神病薬と同様にドパミン D2 受容体遮断作用を持つドンペリドン内服により胃排出能が高まるという報告はあるが、抗精神病薬の胃排出能への影響を検討した研究はほとんどない。

2. 研究の目的

抗精神病薬開始後の胃排出能亢進が食欲増加の副作用に関与しているという可能性を研究した。具体的には『体重増加や糖代謝異常を来し易い抗精神病薬の内服 食事摂取時の胃排出能亢進 食物の小腸への流入速度が早まる 食物摂取早期の急な血糖上昇・インクレチンの過分泌 インスリンの過分泌』という仮説の検証。

3. 研究の方法

- (1) 新たな抗精神病薬開始前と開始後1~2週経過した時点の2ポイントで、12時間絶食後の早朝空腹時に胃排出能検査を行う。まず、経腸栄養剤ラコール200mL(大塚製薬工場)摂取直前にベースラインの呼気を採取し、¹³C酢酸100mgを溶解した同栄養剤200mLを摂取、以降は5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90分後に呼気を採取する。
- (2) 赤外分光分析装置を用い、採取した呼気検体中の¹³CO₂/¹²CO₂比を測定し(株式会社LSIメディエンスによる外注検査)呼気¹³CO₂排出曲線のピーク値に達する時間(T_{max})を算

出する。同時に、年齢、性別、身長、体重、ウエスト径、喫煙習慣、治療薬剤などの臨床情報も収集する。

- (3) 同一症例において、ある抗精神病薬開始前後の呼気¹³C₂排出曲線のピーク値に達する時間 (T_{max}) を比較する。
- (4) 上記(3)と同様の比較を、集団データでも行う。
- (5) その後集団データとして統計学処置も行うため、サンプルサイズは100例を予定。

4. 研究成果

最終的には統計解析の段階までには至らず、サンプリングの段階に留まり、サンプリング数 11 例、うち抗精神病薬内服が 5 例、未内服・健常者が 6 例であった。

症例が集まらず、このサンプリング数だけでは統計データは出せなかったが、この抗精神病薬内服と未内服・健常者間で胃排出能の曲線は異なる印象はあった。

また未内服時の統合失調症の症例自体が少なく、そのサンプリング自体が希少だったが、一患者において、抗精神病薬内服開始前後の二点においてサンプリングを行えた。あくまでもこの一例の中での比較であったが、抗精神病薬内服前後において、胃排出能の変化を疑う所見については学会で症例報告の発表を行った。

その報告内容は下記の通りである。

症例

27 歳女性

既往歴：心室中隔欠損症術後、真珠腫性中耳炎術後

喫煙習慣：無し

現病歴：16 歳時に解体症状で統合失調症を発症し、以後未治療で経過。27 歳時当科入院し薬物療法開始前に 1 回目の胃排出能検査施行。アリピプラゾール(アカシジアにより継続困難)、オランザピン(無効、体重増加により継続困難)を経てプレクスピプラゾールに置換。同薬 2mg で安定後 2 回目の検査施行(オランザピン終了後 7 日目、プレクスピプラゾール 1mg 開始後 27 日目、2mg 増量後 10 日目)。

結果

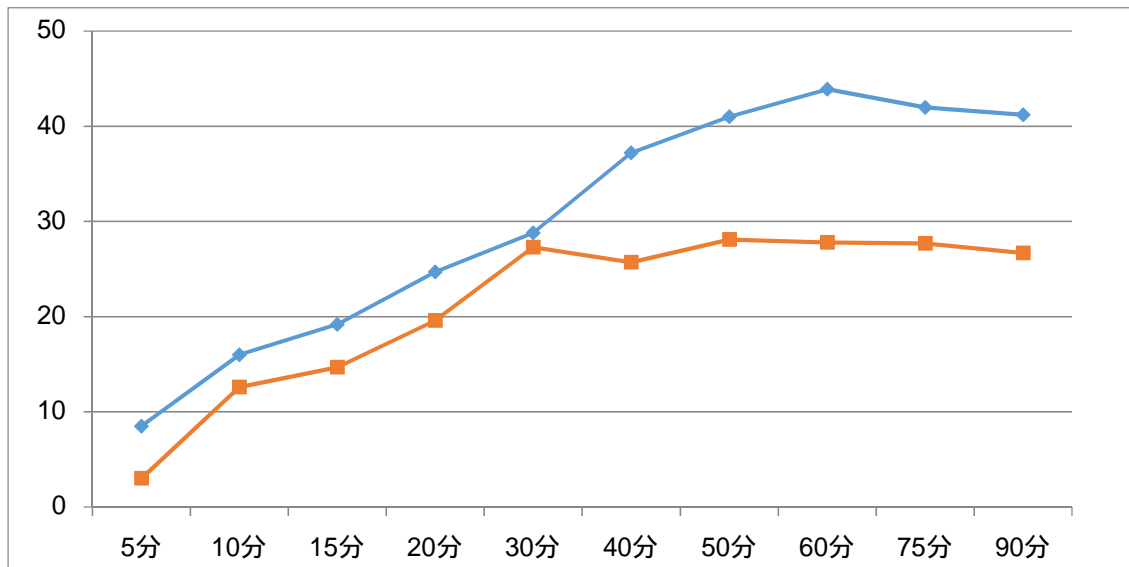
内服治療開始前後の ¹³C₂ / ¹²C₂ 比を表 1、図 1 にそれぞれ示す。T_{max} は前が 60 分、後が 50 分であったが、30 分以降での ¹³C₂ / ¹²C₂ 比において、立ち上がりが低く変化が疑われた。

また、健常同一個体において ¹³C 呼気試験法の同一個体内での再現性を示唆する結果が得られたので図 2 に示す。

表 1. 内服治療開始前後 ¹³C₂ / ¹²C₂ 比

	5 分	10 分	15 分	20 分	30 分	40 分	50 分	60 分	75 分	90 分
前	8.5	16	19.2	24.7	28.8	37.2	41	43.9 ^{Tmax}	42	41.2
後	3	12.6	14.7	19.6	27.3	25.7	28.1 ^{Tmax}	27.8	27.7	26.7

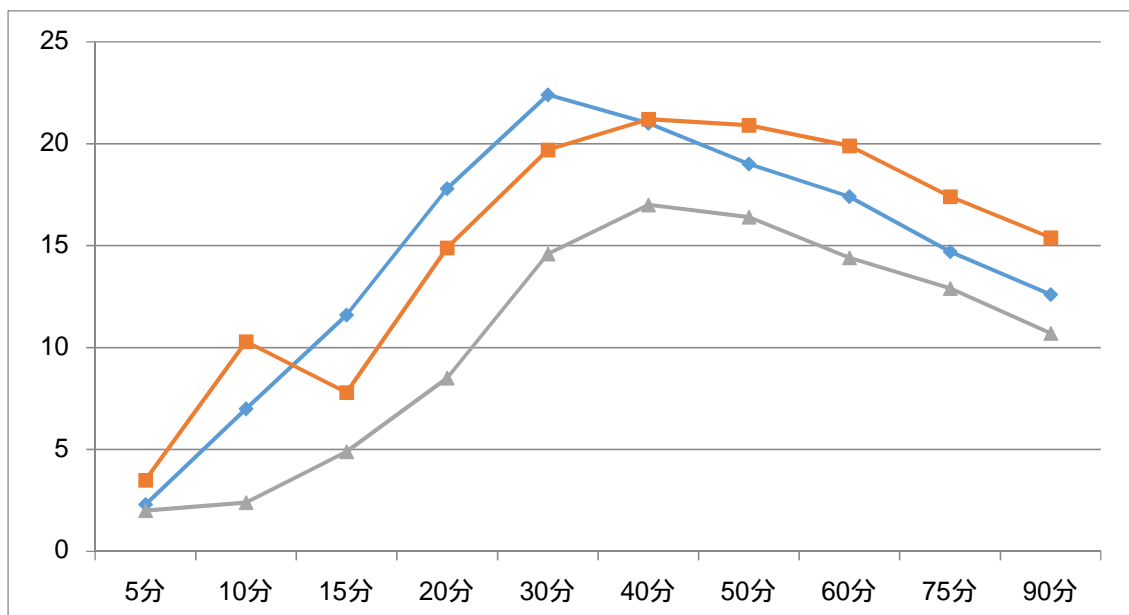
図 1. 症例における $^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2$ 比



上の線が内服前 Drug Free

下の線が内服後 プレクスピプラゾール 2mg 内服時

図 2. 健常同一個体における $^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2$ 比



考察・今後の課題

・内服治療開始前後で胃排出能の変化が疑われ、他にも体重増加を認めた。しかし、体重増加は2回目検査時に内服していたプレクスピプラゾールではなく、その前薬のオランザピンによる副作用の可能性が高く、胃排出能と体重増加の関連は不明であった。

・今後も症例数を重ねて、抗精神病薬間において胃排出能の変化の有無や違い、また体重増加との関連なども合わせて検討していきたい。

・ ^{13}C 呼気試験法による胃排出能検査に再現性があるという前提で、今回の症例で胃排出能の変化を疑ったが、これについても主にコントロール群での同一個体での複数回の検査を実施して再現性があることを確認していく必要があると考えた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三上剛明
2. 発表標題 新規抗精神病薬内服後に胃排出能の変化が疑われた統合失調症の一例
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----