



抗精神病薬と糖尿病

七澤英毅[†]

IRYO Vol. 73 No. 11 (496-499) 2019

【キーワード】抗精神病薬, 糖尿病, 統合失調症

はじめに

1950年代に抗ヒスタミン作用をもつクロルプロマジンが偶然にも抗精神病作用を持っていることが見出されたのを機に、これまで多種多様な抗精神病薬が開発され、統合失調症の治療に用いられてきた。近年では、従来の定型抗精神病薬でおきやすかった錐体外路症状の出現が少なく、幻覚や妄想といった陽性症状のみならず感情鈍麻、無為自閉など陰性症状への効果も期待される非定型抗精神病薬が処方される機会が増えた。適応疾患も広がり、なかでも2001年6月に本邦で上市されたオランザピンは、双極性障害や「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」への適応が追加になり、また同年2月に上市されたクエチアピンは、2011年9月に厚生労働省から、せん妄に対する適応外処方について「処方を審査上認める」という通知が出されており¹⁾（その他、ハロペリドール、ペロスピロン、リスベリドンに同様の通知が出されている）、いまや精神科医療のみならず身体科においても用いられる機会が増えている。しかし非定型抗精神病薬は代謝系への副作用がよりおきやすいことが知られており、上述のオランザピン、クエチアピン

は上市から1年以内に死亡例が出たことから、本邦では糖尿病とその既往がある患者には禁忌となっている²⁾³⁾。従来より統合失調症や気分障害における糖尿病の有病率は一般人口よりも1.5から2倍高いことが報告されていたが⁴⁾、統合失調症患者が糖尿病を発症する原因の一つとして抗精神病薬の影響が無視できない⁵⁾。糖尿病や肥満といった危険因子を管理することで、心血管疾患で亡くなることの多い統合失調症患者の生存期間を延長することにもつながる。

この回では、抗精神病薬が糖代謝にどのように影響を及ぼすのか、また精神科医療においてどのような対策が行われているのかを紹介したい。

抗精神病薬が糖代謝に及ぼす影響

抗精神病薬が治療効果をもたらすのは、主に中脳辺縁系ドパミン(D)経路におけるD₂受容体遮断によるものであるが、その他の受容体に結合することで多様な作用や副作用をもたらす⁶⁾。抗精神病薬がどのようなメカニズムで糖代謝に影響を及ぼすのかはいまだ不明ではあるが、その影響は単一のもので

国立国際医療研究センター国府台病院 [†]医師

著者連絡先：七澤英毅 国立国際医療研究センター国府台病院 精神科 〒272-8516 千葉県市川市国府台1-7-1

e-mail : d-nanasawa@hospk.ncgm.go.jp

(2019年6月10日受付, 2019年9月13日受理)

Antipsychotics and diabetes

Hideki Nanasawa, Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine

(Received Jun.10, 2019, Accepted Sep.13, 2019)

Key Words : antipsychotics, diabetes, schizophrenia

表1 抗精神病薬による糖尿病および耐糖能異常のリスク (文献7より引用し一部改変した)

| リスクの程度 | 抗精神病薬 |
|--------|-----------------------------|
| 高い | クロザピン, オランザピン |
| 中程度 | クエチアピン, リスペリドン, フェノチアジン誘導体 |
| 低い | 高力価の定型抗精神病薬 (ハロペリドールなど) |
| ごくわずか | アリピプラゾール, プレクスピプラゾール, アセナピン |

はなく、肥満や体重増加、脂質異常などを経て通常のメタボリックシンドロームをきたす経路と、それとは別に直接インスリン分泌やインスリン抵抗性に影響する経路があることがわかってきた。また抗精神病薬ごとに異なるプロファイルをもつことから、抗精神病薬によりそれぞれ糖尿病リスクには差がある(表1)⁷⁾。これまでの糖代謝障害に関する研究報告は、多くが表中のリスク高度とされるクロザピンとオランザピンに関するものであるため、以下の説明もこれらの薬剤から得られた知見が中心となる。

セロトニン(5-HT)受容体やヒスタミン(H₁)受容体阻害作用は食欲増加を引き起こすと考えられている。セロトニン受容体にはサブタイプが存在し、非定型抗精神病薬は5-HT_{2A}受容体を遮断することで錐体外路症状や高プロラクチン血症などの副作用を軽減させることができる一方、5-HT_{2C}受容体をも遮断することで、視床下部の摂食中枢における食欲増加を招き、体重増加につながる⁶⁾。

インスリン分泌やインスリン抵抗性に直接的な影響を及ぼす薬理学的機序としては、ムスカリン性コリン受容体M₃サブタイプが可能性として考えられる。すなわちインスリン分泌は膵臓に一部分布する副交感神経によって調整されており、コリン遮断作用の強い抗精神病薬が膵β細胞上にあるシナプス後のM₃受容体に作用することでインスリン分泌を抑制する⁶⁾。またM₃受容体は中枢神経にも広く分布しており、これらが遮断されることでもインスリン分泌が調整され、さらには摂食量の調整にも影響を及ぼすと考えられる⁸⁾。

実際に経口血糖負荷試験を行い耐糖能の変化を調べた研究では、加齢や肥満の影響を排除した上で、クロザピンとオランザピンは2型糖尿病のような血

糖値の変動を示した。またインスリン抵抗性の指標であるHOMA(homeostasis model assessment)も、クロザピンとオランザピンは定型抗精神病薬と比較して有意な上昇を認めており、インスリン抵抗性を介した機序が示唆された⁹⁾¹⁰⁾。

しかし膵β細胞へ直接的な影響を及ぼしているかに関しては、いまだ明らかではない。例えばオランザピンを内服した健常人を対象としたグルコースクランプ法でインスリン分泌能を調べた試験では変化を認めず、否定的であるという報告がある⁹⁾。一方で健常人をオランザピン群とアリピプラゾール群、プラセボ群に割り付け、それぞれ薬剤投与前後で食事負荷試験とグルコースクランプ法を行った研究では、オランザピン群において食後インスリン濃度と、膵β細胞に作用してインスリン分泌を介した血糖降下作用をもつグルカゴン様ペプチド(GLP-1)の有意な増加を来たしており¹¹⁾、さらなる検証が必要と思われる。

そのほか、抗精神病薬がグルコーストランスポーターに作用する可能性や¹²⁾、オランザピンがレプチンを介してインスリン抵抗性に影響を与えている可能性⁹⁾、またハムスターを用いた研究ではあるが膵β細胞のアポトーシスを誘導したという報告もある¹³⁾。

精神科での取り組み

糖尿病でみられる口渇、多飲、多尿、倦怠感、体重減少は高血糖の兆候として重要な症状ではあるが、精神疾患のある患者や抗精神病薬を内服することでもしばしばみられることがあるため、鑑別のためにはやはり血液検査を行い客観的にモニターすることが重要である。米国では、米国精神医学会と米国糖尿病学会などの他領域の学会と共同で、非定型抗精神病薬のモニタリングプロトコルが提唱されており、開始時に病歴、家族歴をはじめ、体重、腹囲、血圧、空腹時血糖、空腹時脂質を調べ、空腹時血糖については投与開始3カ月後と、その後1年おきの測定を推奨している⁴⁾。

本邦でもこれまで種々のモニタリング案が考案され、例えば村崎らの血糖モニタリングガイドライン¹⁴⁾など、血糖値やヘモグロビンA_{1c}を元にリスクを段階分けしてモニタリング頻度を示す試みはなされているが、いまだ広くコンセンサスを得るに至っていない(図1)。またモニタリング案があっても精神科特有の問題として、医師が副作用に備える意識や

| | | | |
|--------|------------|--------------|------------|
| 項目 | 「正常型」 | 「境界型」 | 「糖尿病を強く疑う」 |
| 空腹時血糖値 | 110mg/dl未満 | 110-125mg/dl | 126mg/dl以上 |
| 随時血糖値 | 140mg/dl未満 | 140-179mg/dl | 180mg/dl以上 |
| HbA1c | 6.0%未満 | 6.0%-6.4% | 6.5%以上 |

メソッド①へ

定期的に内科医(糖尿病専門医が望ましい)にコンサルトし、慎重投与しながらメソッド②へ

オランザピン、クエチアピンから他剤への変更を検討し、速やかに内科医(糖尿病専門医が望ましい)へコンサルト。糖尿病の診断ならメソッド③へ

| メソッド① | メソッド② | メソッド③ |
|--|--|---|
| 最初の半年間は3カ月ごと、それ以降は6カ月ごとに体重、血糖値、HbA1cを測定する。 空腹時血糖値が100-110mg/dl未満の場合は正常高値とし、投与開始1カ月後にも血糖検査を実施する。 | 投与開始1,3カ月後、以降は3ヶ月ごとに体重、血糖値、HbA1cを測定する。 定期的に抗精神病薬の継続を内科医に相談する。 本人、家族への注意喚起や、食事指導、運動療法を行う。 | 1カ月ごとに体重、血糖値、HbA1cを測定する。 本人、家族への注意喚起や食事指導、運動療法を行う。 |

HbA1c: ヘモグロビンA1c

図1 非定型抗精神病薬投与時の血糖モニタリング (文献14より引用し一部改変した)

実際に身体検査を行う機会が十分でなかったり¹⁵⁾、患者も採血など身体検査への抵抗感が存在するため、なかなか合併症を防ぐ取り組みが浸透しづらい土壤があると思われる。

現在日本精神神経学会において、日本糖尿病学会ならびに日本肥満学会と共同で「統合失調症に合併する肥満・糖尿病の予防ガイド」を作成しており、執筆時点(令和元年5月)において学会員よりパブリックコメントを募集している段階である。このガイドラインでは国内外のガイドラインを参照しつつ、精神科医やコメディカル、さらには本人や家族が参照できるような指針を目指しており、医療提供側と当事者双方が、合併症を防ぐための対策を共有できるようになることを期待したい。

おわりに

わが国において精神疾患をもつ患者は急増しており、厚生労働省は平成25年度から精神疾患を医療計画に盛り込むべき疾患に加えている。抗精神病薬は治療に大きく寄与するが、同じく医療計画に盛り込まれ、生活の質や生命予後に大きな影響を及ぼす糖尿病のリスクも考慮せねばならず、このジレンマに治療現場ではしばしば悩まされる。心身両面の健康が維持されるよう、精神科医のみならず一般医療者や当事者、その家族が広く抗精神病薬と糖尿病の関係を認知し、その対策に関心を持つことが求められている。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) 厚生労働省 (2011) 平成23年9月28日 厚生労働省 保険局医療課長通知 (保医発0928第1号)
- 2) 厚生労働省 (2002) 平成14年4月16日 抗精神病薬 ジプレキサ (オランザピン) 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 (緊急安全性情報)
- 3) 厚生労働省 (2002) 平成14年11月7日 抗精神病薬 セロクエル錠 (フマル酸クエチアピン) 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の緊急安全性情報の発出について
- 4) American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity : Consensus Development Conference on Antipsychotic Drug and Obesity and Diabetes. Diabetes Care 2004 ; 27 : 596-601.
- 5) Rajkumar AP et al. Endogenous and Antipsychotic-Related Risks for Diabetes Mellitus in Young People With Schizophrenia : A Danish Population-Based Cohort Study. Am J Psychiatry 2017 ; 174 : 686-94.
- 6) Stahl SM (仙波純一, 松浦雅人, 中山和彦, 宮田久嗣 監訳). 精神薬理学エッセンシャルズ. 第3版. 東京 : メディカル・サイエンス・インターナショナル ;

- 2010.
- 7) David MT, Thomas REB, Allan HY (内山裕之, 鈴木健文, 三村將監訳). モーズレー処方ガイドライン. 第13版. Wiley-Blackwell ; 2018.
 - 8) Weston-Green K, Huang XF, Lian J et al. Effects of olanzapine on muscarinic M3 receptor binding density in the brain relates to weight gain, plasma insulin and metabolic hormone levels. *Eur Neuro-psychopharmacol* 2012 ; **22** : 364–73.
 - 9) 都甲 崇, 小阪憲司. オランザピンとクエチアピンの糖代謝障害について. *最新精神医学* 2003 ; **8** : 261–64.
 - 10) Newcomer et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002 ; **59** : 337–45.
 - 11) Teff KL et al. Antipsychotic-induced insulin resistance and postprandial hormonal dysregulation independent of weight gain or psychiatric disease. *Diabetes* 2013 ; **62** : 3232–40.
 - 12) Babkin P.: Antipsychotics inhibit glucose transport : Determination of olanzapine binding site in *Staphylococcus epidermidis* glucose/H(+) symporter. *FEBS Open Bio* 2015 ; **15**: 335–40.
 - 13) Ozasa, R, Okada, T, Nadanaka, S et al. The antipsychotic olanzapine induces apoptosis in insulin-secreting pancreatic β cells by blocking PERK-mediated translational attenuation. *Cell Struct Funct* 2013 ; **38** : 183–95.
 - 14) 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* 2008 ; **11** : 1139–48.
 - 15) Sugawara N et al. Psychiatrists' Attitudes toward Metabolic Adverse Events in Patients with Schizophrenia. *PLoS One* 2014 ; **23** : e86826.