第28回
統合失調症，HIV感染症，網膜症を合併した糖尿病患者の1例

国立国際医療研究センター病院 生活習慣病症例検討会から

武田憲夫1 今井公文1 岡崎修2 岸本美也子3
財部大輔3 栗尾裕3 野田光彦3 照屋勝治4 河内正治5

Key Words：diabetes mellitus, schizophrenia, HIV infection, diabetic retinopathy

2012年4月4日に行われた国立国際医療研究センター病院 生活習慣病症例検討会の記録です。

司会
ただいまから、第18回生活習慣病症例検討会を始めます。本日は「統合失調症，HIV感染症，網膜症を合併した糖尿病患者の1例」というタイトルで、眼科の担当医より症例提示があります。

症例提示
症例：46歳 男性
主訴：眼科の精査（初診34歳時）
現病歴：
33歳時にHIV陽性が判明。34歳時に他院で血糖値が150mg/dlにて注意を指摘されるも医師との折り合いが悪く通院中止。精査希望で当院エイズ治療・研究発酵センター（ACC）を受診し、眼科の精査目的に眼科初診となる。
既往歴：
虫垂炎と喘息（小学生時）、梅毒（22-23歳頃）、

担当医
初診時の眼科所見は異常なしで、自己申告による身長は180cm、体重は65kgでした。
内科的には血圧128/75mmHg、血糖値184mg/dl、ヘモグロビンAlc（JDS）値7.7％、中性脂肪値172 mg/dlでした。別紙（図1）にヘモグロビンAlc値と中性脂肪値の推移を示します。
腹部超音波では脂肪肝、胆のうポリープ、脾腫を認められました。初診時以降、2005年位まで、糖尿病に対しては食事療法を行いましたが、生活習慣の改善がみられず、また医師とのトラブルや受診中断が多く、ヘモグロビンAlc値が7.3-9.0％、中性脂

国際国際医療研究センター病院 眼科 1 精神科 2 循環器内科 3 糖尿病・代謝・内分泌科 4 エイズ治療・研究開発センター 5 麻醉科 甲府

IRO Y Vol. 67 No. 1 (35-42) 2013

Norio Takeda, Kouhun Imai, Osamu Okazaki, Miyako Kishimoto, Daisuke Takanabe, Hiroshi Kajio, Mitsuhiro Noda, Katsuji Teruya and Shoji Kawachi, National Center for Global Health and Medicine
図1 HbA1c値と中性脂肪値の推移

脂値が224-699mg/dlを推移していました。この間、糖尿病科を受診していますが、折り合いが悪く、すぐに受診中断となりました。2005年には統合失調症の診断を受けましたが、この時点まで糖尿病網膜症はみられませんでした（図2）。2006年になり、食欲不振、不眠、引きこもり、悪夢、幻聴がおこり、饮酒量は減少し、体重も10kg減少しました。受診中断があったわけですが、その後再受診したときのヘモグロビンA1c値は6.1%、中性脂肪値は55mg/dlと低下していました。また統合失調症に対しリスペリドン（リスパグール®）による薬物療法が開始されました。2007年にヘモグロビンA1c値は7.5%まで上昇し、右顔面帯状疱疹、口唇ヘルペス、尿酸値上昇、胆石、約半年前の転倒による頚椎性神経根症、両眼の糖尿病網膜症がみられました。糖尿病網膜症は、網膜出血、硬性白変が認められ、福田分類A2でした（図3）。この年にリスペリドンがオランザピン（ジブレキサ®）に変更されていま
す。2008年になって、ヘモグロビンA1c値が9.1%まで上昇し、眼底に硬性白変の増加がみられました（図4）。福田分類ではA2のままでですが、黄斑浮腫をきたすと、視力がいつ落ちてもおかしくないという状態でした。2009年には、ミグリトール（セイ
ブル®）が糖尿病科で開始されましたが、医師との折り合いが悪く、1カ月後に自己判断で中止となっています。血圧もその頃は130-150/90-100mmHgと上昇していました。しかし、その後、再度引きこもるとなり、ヘモグロビンA1c値は6.8%まで低下しました。以後、CD4陽性Tリンパ球数が233/μlまで低下したため、2010年にラミブチン・アバ
カルビル硫酸塩配合（エブジコム®）、ホスアンブレナ
ビルカルシウム水和物（レクシヴァ®）、リトナビル
（ノービアソフトカプセル®）によるHAART
（Highly Active Anti-Retroviral Therapy）（→43p
を参照）が開始されました。また、オランザピンがアリピラゾール（エピリファイ®）に変更されました。その後は、ヘモグロビン A1c 値が 8.9% まで上昇し、10 月にグルメビリド（アマリール®）が ACC で開始されました。糖尿病科には受診していません。糖尿病網膜症に関しては福田分類 A2 のままで、現在もなお経過観察中です。

図 2 2005年の眼底写真（左：右眼、右：左眼）

図 3 2007年の眼底写真（左：右眼、右：左眼）

司会

これまで、何かご質問やご意見はありますでしょうか？

精神科医師

糖尿病に対してジブレキサという薬は禁忌になっていませんが、当時受診中であり、適切な治療が得られず、薬を選択する際にジブレキサが一時的に使用されてしまっていたという経緯があります。

糖尿病・代謝・内分泌科医師

医師との折り合いが悪いのは、精神科的な側面があったからなのでしょうか？

精神科医師

この方の場合、すぐ被害的になってしまう。他の医師とも度々トラブルになります。ただ、統合失調症のためだけとは思えなくて、パーソナリティの問題とか、いろいろな要因が絡んでいると思います。

循環器内科医師

拡張期血圧が高いようですが、血圧のコントロール
ルなどの循環器的なところはどうなのでしょうか？HIVが肺血管のほうにも影響して肺高血圧になるケースも非常に少ないですが、あり得ます。 courier以下のケースに関してはカルシウム拮抗剤など最初から投与したほうがよいでしょう。糖尿病のあるのでアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）とアングリテンシ変換酵素阻害薬（ACE）なども考えられていますが、降圧薬はどうだったのでしょうか？

司会
ACCの主治医の方から、プロブレス8mgとアムロジンOD5mgが出ているようです。その他、バイアスピリン錠100mgが投与されています。

循環器内科医師
腎機能はどうでしょうか？

司会
クレアチニンは、最近の検査結果で0.94mg/dl、eGFRは69.2ml/min、尿蛋白は定性で2＋です。

糖尿病・代謝・内分泌科医師1
バイアスピリン錠が出ていて、このケースの場合金適があると考えてよろしいでしょうか？

循環器内科医師
蛋白尿があるならば、抗血小板剤を入れておいても悪くはないかと考えます。

糖尿病・代謝・内分泌科医師1
コレステロールについてのデータはどうでしょうか？

司会
最新の結果でLDLコレステロールが145mg/dl、HDLコレステロールが39mg/dlです。

循環器内科医師
治療が必要ですね。でも、HIVの薬と高血圧薬の薬というのは非常に相性が悪い、CYP（Cytosol Ph450）を介する薬はほとんど使えず、難渋するケースも珍分ありますが、糖尿病のコントロール以外に高血圧も十分コントロールする必要があります。

司会
他に何かありますでしょうか？ なければ次をお願いいたします。

担当医
自分なりに調べたことを述べさせていただきます。統合失調症とメタボリックシンドロームの関係について、渡邉らは統合失調症患者では一般人口と比較してメタボリックシンドローム発症のリスクが高く、健者と比べて心臓疾患のリスクが高い。という結果を示しています。その理由として統合失調症に罹患したことによっておこる脂質変化や運動量低下といった生活習慣の変化、視床下部-下垂体-副腎系の調節障害、統合失調症とメタボリックシンドローム構成因子との関の共通の遺伝的背
セミナー／カンファレンスシリーズ

景、内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性増大といった内分画学の変化などの要因が単独あるいは複合的に関与すると考えています。金坂らは、統合失調症患者では、肥満が異常をもつ型の糖尿病のリスクが高まっていることが抗精神病薬出现以前から知られていたとのことです。実際、Subramaniamらは、統合失調症患者においては肥満が16％、肥満が異常が30.9％にみられ、一般的な頻度より高かったと報告しております。

抗精神病薬治療の副作用は糖代謝異常があります。フェノチアゾン系のクロロプロマジンやブチロフェノノン系のハロペリドールなどが定型抗精神病薬であり、日本では1996年に発売になったリスペリドンに伴う第2世代の抗精神病薬非定型抗精神病薬です。最近では、非定型抗精神病薬が主に使用されていますが、肥満が異常をもつ型の発症が1990年に報告され、その後も非定型抗精神病薬内服中の糖代謝異常の報告は相次ぎ、世界中で統合失調症・精神異常の糖尿病・脂質異常症の関係が議論されるようになってきました。リスペリドンと糖尿病については、関連があるとするものがある、関連はないとするものなどとの報告がなされていますが、あまり明確ではありません。本症例では、リスペリドンの開始より、再度、血糖コントロール不良となりました。オランザピンは、糖尿病に影響するととの報告が多く、50歳未満の患者において危険性が高い、異常な高血糖がみられるが、コレステロール値上昇にも関与するとの報告もあります。本症例でも、ヘモグロビンA1c値のはるかに上昇がみられました。アリピプラゾールは糖尿病や脂質異常症に対して影響しないとされていますが、長期にわたるデータがないため、注意が必要であるとされています。これらが抗精神病薬の影響について、金坂らは、抗精神病薬と糖尿病リスク増大との関係は解明されていないが、インスリン抵抗性の増大などの直接的な影響や、肥満などの二次的な影響などが複雑に組み合わさっていると考えております。

一方、HIVの治療薬ですが、プロテアーゼ阻害薬の副作用として糖カフェしています。Carrらは、肥満が16％、糖尿病が7％にみられたと報告しています。本症例においても、HARRTによって血糖コントロールの悪化がみられました。本症例の場合、中心虚血まで病変がおげんできますが、これでも視力は1.0とか1.2で非常によく、ご本人も見えにくいといった症状はまったくなければですが、そのために、眼科は定期的に通院しております。しかし見たれると視力が落ちてしまいますと、レーザー治療などを考えてなくてはならなくなが、回復は難しいことも多くみられ、受診中断などの問題を起こす可能性もあります。血糖コントロールも不良ですが、糖質も高値ですので、その前に何とかできないものかということで今回の症例を提示させていただきました。

司会

ありがとうございました。何かコメント等はありますでしょうか？

糖尿病・代謝・内分泌科医師

糖尿病の進行が疑われますが、この症例で顕著な変化は見ていますか？

担当医

行っております。まだ婚前検査等に至っておらず、単純検査でした。

糖尿病・代謝・内分泌科医師

今後、何とかするためには、やはり医師との摂取がよくなればいいわけだと思うのですが、いかがでしょうか？

精神科医師

統合失調症の人ほど必ずしもそうといいわけではありません。この方の場合もしかしたらHIV脳症の軽度のものが関係しているのか、もとのパーソナリティの問題があるのかもしれないかもしれませんが、なかなか難しいと思います。

司会

引きこもりの時にヘモグロビンA1cが下がっていていましたが、統合失調症の方が引きこもるときは生活がどう変わるのでしょうか？

精神科医師

普通は引きこもると運動量も減るけれどですから、本来であれば引きこもることに慣れてうまくいく気もする住まずにあると思います。この方の場合、特に食事系の仕事をしていて、元気がある時には舌を飲みで飲酒量が増えるという状況だったようですが、引きこも
糖尿症・代謝・内分泌科医師1

この方の心配、引き続きによる影響が、通常みられる運動の減少による血糖値の上昇よりも、食事を通じての低下のほうが強くあらわれるということでしょうか？

精神科医師

そういうことかもしれませんが。

糖尿症・代謝・内分泌科医師2

この方の構築の1日目の生活パターンとか、あるいは食事の具合とか、どういう状況なのでしょうか？

精神科医師

規則正しい生活はできておらず、不規則になりがちだと思います。

司会

この方のご家族のサポートということはあるのでしょうか？

精神科医師

家族からのサポートというのには、ないようです。むしろ、逆に自分が家族をサポートしているつもりでいるのですけれども、なかなかそのまわりかからないようです。

糖尿症・代謝・内分泌科医師1

血糖に関してですが、現在はアマリールを内服しているわけですね。この患者に使用可能かどうか、つまり、アマリールが肥満を助長するのではないかということです。また、治療の受け入れがあるかどうかということにもよりますが、近い将来、週1回タイプのGLP-1（Glucagon-like peptide-1）受容体作動薬というのが市場に出ますので、それを週1回注射できる。食欲の抑制や血糖コントロールの改善が期待できます。

循環器内科医師

計算しますと、BMIが29.3もあり、LDL/HDL比が3.71という数字になります。これはcoronary risk factorとしても十分で、今後を考えると、とても厳しい状況になると思います。eGFRが69ml/minで、体重を考慮し計算すると、クレアチニンクリアランスが738ml/minぐらいあります。そうすると、まだフローはあると思いますが、蛋白尿がこれだけ出ているならば、輸出結合腎もあけるような降圧剤、それからプロプラノロール、イルベサルタン等を選択したほうがよいかもしれません。また、カルテルに睡眠時間が短いということが書いてあります。この体重と、絶対のボリュームの睡眠時無呼吸症候群がある可能性が非常に高いので、それらの方も介入の必要があるかもしれません。

糖尿症・代謝・内分泌科医師2

現在はACCの主治医が定期的に診察し、処方しています。われわれとしてこの患者に直接介入するのは難しいと思いますので、主治医を通じてどう介入できるかを考えることになるのでしょうか？

糖尿症・代謝・内分泌科医師3

同じような患者で、他科には折り合いが悪いが、主科だけは通院し、内服も続けています。その場合、主科の担当医の配慮で、定期的に主科の定期受診日に当科にコンサルトしてもらい、処方の相談をしています。折り合いのいい窓口で決めて、何らかの形で、各科からアドバイスをするというのも1つの方法かと思います。

糖尿症・代謝・内分泌科医師1

糖尿症についてアドバイスするということになりますと、アマリールから、たとえば、アクスト®に変えてみるとかですね。

糖尿症・代謝・内分泌科医師3

そうですね、一般的には、インスリン抵抗性改善薬が有効ですので、腎機能問題がなければメトホルミンもいいと思います。飲酒の問題がある場合はメトホルミンが使いにくいのでDPP-4（dipeptidyl peptidase-4）阻害薬もいきかしみられません。

循環器内科医師

アドヒアランスが悪い場合には合剤を使用すると良いのもよい方法だと思います。2剤飲んでいるところを1剤にかえることが可能になりますので、1剤飲んでおけば、アドヒアランスというか、本人の経
続性がつく可能性はあると思います。

糖尿病・代謝・内分泌科医師
糖尿病療法についていますと、ソニアス®というアマルールとアクロスの合剤があります。アドヒアランスの面からはよいかかもしれませんが、ただし、アクロスの副作用として黄疸浮腫出現の可能性がありますので、留意する必要がありますね。

担当医
実はそれを心配しています。

糖尿病・代謝・内分泌科医師
そうですね、その点からは、アクロスはあまりよい選択肢ではないということになります。

司会
エリファイに関しては、一応、添付文書に糖尿病性ケトアシドーシスとか糖尿病性浮腫が重大な副作用として挙がっているのが、あまり問題ないというお話も聞き、どのように考えたらよろしいでしょうか？

精神科医
新しく出る非定型抗精神薬には必ず「高血糖に注意」ということが書かれていますが、実際にエリファイを使用してもそれほど影響はないようです。ジブレサキなどが注目されていて、ジブレサキは鈍で食欲を増強してしまうので、一気に血糖値が高くなるにつきました。また統合失調症の患者は、抗精神薬の副作用でも口が乾くことが多いために、大量の水分を飲むとがなくことを心配することになります。それが水とお茶であれば水中毒を心配することにななりますが、甘酸味飲料水などを摂取しないとumbuると血圧が上がってしまうことに注意しなければなりません。

司会
いろいろご意見をいただき、ありがとうございます。今回の、皆さんからいただいたご意見をまとめまして、私の方からACCの主治医にお伝えします。それでは時間ですので、これで本日の症例検討会を終わらせいたします。

以下、後日寄せられたACC主治医からのコメント

トです。

今回の症例は、精神的不安定から医療者とのトラブルを何度かおこしており、受診継続につなげるための対応として、当科でも経過中に主治医およびコーディネーターの担当変更を余儀なくされた。内分泌科受診は、「受診科が多すぎて面倒である」とことを理由に、患者本人が受診を指摘している状況である。HIV感染症においては受診中断による抗HIV治療（HAART）の中止が致命的合併症につながり、受診中断のリスクが高いと考えられる場合には受診継続のための十分なサポートが必要である。しかし、複数科を受診する必要があったり、かつパーソナルティも問題がある当症例のようにから、ケイのマネジメントは必ずしも容易ではなく、最終的に受診中断となっており、それに伴うAIDSを発症して再受診するケースもまれではないのが現状である。当科で2003年に実施した「AIDS未発症、全身状態良好」の通院患者325人の解析では、初診から36ヶ月時点における受診中断率は10.1%であった。

HIV感染症では、HIV自体が血管内皮障害をおこし、心血管疾患や脳血管疾患のリスク因子となることが明らかになっている。米国におけるコホート検討において、1,000人当りの心筋梗塞発症率はHIV感染者11.3、非HIV6.98（p<0.0001）でHIV感染者は有意に発症率が高いという結果であった[9]。脳血管障害のリスクについては、脳梗塞のリスクが9.1倍（95%信頼区間3.4-24.6）、脳出血リスクが12.7倍（10.0-40.0）という報告がある[10]。一方、治療薬であるHAARTも、現時点で用いられているほとんどの組み合わせで、高脂血症、耐糖能低下の副作用がある。頻用されるプロテアーゼ阻害薬はインスリン抵抗性を増大させ、治療開始後も明らかに耐糖能が悪化して糖尿病を発症する症例も少なくない。また、多くの抗HIV薬が長期間でコレステロール上昇の副作用を持つ、抗HIV薬の投与期間が長くなるにつれて心臓および脳血管障害のリスクが増加することも示唆されている[11]。

最近、報告されたデンマークのコホート研究では、「コホート導入時点でHAARTに良好な反応を示しており（CD4>200μl、HIV-RNA量：検出限界未満）、かつ肝炎などの合併症やアルコール依存などの危険因子がない」場合には、「HIV感染者であっても非HIV感染者と平均余命は同じである」
という結果が出されており⑩，HAART は一つの大きな到達点に達した。しかし，現時点では HIV 感染症の治療への道のりはいまだ不透明であり，今後は「いつまで薬を飲み続けられるのか」，「受診継続に向けてのサポートをどうするか？」「糖尿病，高血圧などの慢性疾患，心血管・脳血管障害などの長期的な副作用の懸念をどう回避していくか」という長期治療を念頭においたマネジメントが重要な課題になってきているといえる。

文献
1）渡邉純蔵，鈴木勝太郎，澤村一司ほか. 精神疾患とメタボリック・シンドローム. 臨精薬理 2007；10：387–93.
2）金塚知明，藤井康男. 非定型抗精神病薬と糖尿病. 診断と治療 2007；95 （Suppl）：387–90.