

原 著

統合失調症入院患者における抗精神病薬と血糖・脂質の関係調査

中条第二病院、薬剤部；薬剤師¹⁾、中条病院、薬剤部；薬剤師²⁾

庭野 旬子¹⁾、大倉 利華¹⁾、服部 尚子¹⁾、五十嵐誠一²⁾

目的：新規抗精神病薬への切り替えにより、従来見られた錐体外路症状は減ったが、新たにメタボリックシンドローム(1)の副作用が注目されてきた。当院においては、体重増加をきたす多元受容体作用抗精神病薬(MARTA)であるオランザピン、クエチアピン服用中であっても定期的な血液検査に血糖値やHbA1cの測定が無いことが多く、早期に糖尿病の発症を見つけることは困難であった。今回、統合失調症入院患者の血糖・脂質状況を確認するため、抗精神病薬と血糖・脂質との関係調査を行ったので報告する。

方法：対象者は、統合失調症圏で抗精神病薬服用、75歳未満、入院後2カ月以上経過している患者142人であった。服用抗精神病薬の対象は、調査時点より過去2カ月の中で最も長期に服用していた処方内容とした。調査期間は、1回目2009年10月～12月、2回目2010年5月～9月とした。調査項目は、年齢、性別、Body Mass Index(BMI)、HbA1c、空腹時血糖、HDLコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセライド、服用薬剤、併用薬剤、糖尿病現病歴・既往歴の有無とした。

成績：オランザピン、クエチアピン服用患者、その他の抗精神病薬服用患者共に、服用後に糖尿病を新たに発症している患者はいないことが確認できた。BMI25以上の肥満割合26%、HbA1c5.2%以上の割合43%、脂質異常症該当患者27%(合計39%)と糖・脂質代謝異常の患者割合が高かった。BMI、脂質について抗精神病薬間で大きな差はでなかったが、HbA1cでは有意差がでた。

結論：オランザピン、クエチアピン等のMARTA服用患者において、副作用の定期的な評価として、定期的な血糖値やHbA1cの測定が必要と考えられ、医師に働きかけを行っていきたいと思う。

キーワード：統合失調症、入院患者、多元受容体作用抗精神病薬(MARTA)、副作用、体重増加、血糖値、HbA1c検査、脂質検査

緒 言

従来の定型抗精神病薬は、副作用としてパーキンソニズム、アカシジアなどの錐体外路症状が高率に発現

することが問題とされてきた。新規抗精神病薬への切り替えにより、従来見られた錐体外路症状の副作用は減少したが、新たにメタボリックシンドロームの副作用が注目されてきている。当院ではリスペリドン(RIS)、ペロスピロン(PER)、プロナンセリン(BLO)、オランザピン(OLZ)、クエチアピン(QTP)、アリピプラゾール(ARP)の非定型抗精神病薬6剤が採用されている。このうち、MARTAであるオランザピン、クエチアピンは糖尿病または糖尿病の既往がある患者には禁忌、糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の危険因子を有する患者には慎重投与となっている。これら2剤はH1受容体に対して選択性が強く、体重増加を起しやすと言われる(2、表1)。当院においては、オランザピン、クエチアピン服用中であっても定期的な血液検査に血糖値やHbA1cの測定が無いことが多く、早期に糖尿病の発症を見つけることは困難であった。今回、統合失調症入院患者の血糖・脂質状況を調査し、オランザピン、クエチアピン服用患者については糖尿病を発症していないか確認した。また、服用している抗精神病薬間でのBMI、血糖、脂質の比較を行ったので報告する。

対象と方法

1. 対象

統合失調症圏(F-2)で抗精神病薬服用、75歳未満、入院後2カ月以上経過している入院患者。当院は病床数180床で、全病棟が閉鎖病棟の精神単科病院である。入院前はノンコンプライアンスが疑われるため、対象は入院後2カ月以上経過している患者とした。

2. 調査期間

1回目2009年10月～12月、2回目2010年5月～9月。

3. 調査項目

年齢、性別、BMI、HbA1c、空腹時血糖、HDLコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセライド、服用薬剤、併用薬剤、糖尿病現病歴・既往歴の有無。血液検査は早朝空腹時に測定。LDLコレステロールはFriedewaldの式(総コレステロール-HDLコレステロール-トリグリセライド/5(トリグリセライド値が400mg/dl未満の場合))で計算。服用抗精神病薬は調査時点より過去2カ月の中で最も長期に服用していた処方内容とした。

4. 診断基準

糖尿病は以下の2010年7月1日施行の日本糖尿病

学会の診断基準を用いた(3)。

- ①空腹時血糖値126mg/dl以上
- ②75g経口糖負荷試験(OGTT)2時間値200mg/dl以上
- ③随時血糖値200mg/dl以上
- ④HbA1c値6.1%以上(JDS値)

①~④のいずれかを認める場合に「糖尿病型」と判定し、別の日の検査で糖尿病型を再確認した場合に「糖尿病」と診断。ただし、HbA1cのみの反復検査による診断は不可。また、血糖値とHbA1cが同一採血で糖尿病型を示す(①~③のいずれかと④)場合は、初回検査だけでも「糖尿病」と診断。

今回、血液検査は早朝空腹時に行ったため、①空腹時血糖値126mg/dl以上、④HbA1c値6.1%以上(JDS値)の両方を満たす患者を糖尿病発症患者とした。

BMIは、体重(kg)÷身長(m)÷身長(m)で、25以上を肥満と判定した(4)。

脂質異常症は、以下の動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2007年度版)により判定した(5)。

- 高LDLコレステロール血症
LDLコレステロール \geq 140mg/dl
- 低HDLコレステロール血症
HDLコレステロール $<$ 40mg/dl
- 高トリグリセライド血症
トリグリセライド \geq 150mg/dl

5. 方法

まず、対象患者の抗精神病薬使用状況、BMI、血糖、脂質について調査・分析を行った。そこで、対象患者が糖尿病を発症していないか糖尿病診断基準により確認した。次に、抗精神病薬の薬剤間でのBMI、血糖、脂質について比較を行った。薬剤間の比較には一元配置分散分析、TukeyHSD法を用いて事後検定を行った。

結 果

1. 対象患者の背景

男性71人、女性71人、合計142人で、性別による偏りはみられなかった。平均年齢は55.5歳であり、男性50代15%、60代14%、女性50代13%、60代15%と50~60代が約半数を占めた(図1)。

2. 抗精神病薬の使用状況

平均使用剤数は1.39剤。非定型抗精神病薬の単剤処方割合が63%。主な処方割合は、アリピプラゾール(ARP)単剤37.3%、オランザピン(OLZ)単剤9.9%、リスペリドン(RIS)単剤7.7%、クエチアピン(QTP)単剤4.9%、アリピプラゾール(ARP)とリスペリドン(RIS)の2剤併用5.6%であった(図2)。

3. BMI

BMI平均値は男性22.7、女性21.9、全平均22.3。BMI25以上の肥満は36人で全体の26%であった(図3)。体重増加・減少作用のある薬剤(ステロイド、経腸栄養剤、防風通聖散)服用患者は除外した。

4. 血糖

すでに糖尿病の診断の付いている糖尿病患者は19人で13.4%であった。糖尿病患者、ステロイド服用患者を除いたHbA1c平均値は5.1%であった。HbA1c5.2%以上の割合は43%であった(図4)。糖尿病の

診断基準、HbA1c6.1%以上、空腹時血糖値126mg/dl以上の両方を満たす患者は無く、新たに糖尿病を発症している患者はいないことが確認できた。

5. 脂質

脂質異常症治療薬服用患者を除いた全体の平均値は、HDLコレステロール53.7mg/dl、LDLコレステロール104.4mg/dl、トリグリセライド98.5mg/dlであった(図5)。脂質異常症薬服用患者は17人で12%であった。それ以外の服薬のない患者のうち、HDLコレステロール40mg/dl未満17人、LDLコレステロール140mg/dl以上16人、トリグリセライド150mg/dl以上17人で、これらいずれかに当てはまる脂質異常症患者は38人で27%であった。治療薬服用患者と合わせると全体の39%であった(図6)。

6. 薬剤間の比較

主な使用薬剤であるARP群、RIS群、QTP群、OLZ群、ARPとRISの併用群の5群について薬剤間でBMI、HbA1c、脂質について比較を行った。BMIと脂質(HDLコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセライド)については5群間には有意差はなかった(図7、8)。HbA1cでは、一元配置分散分析により $p=0.0358$ と、5群間に有意差があった。事後検定により、ARP群とOLZ群で $p=0.044$ と有意差があった。ARPとRISの併用群とOLZ群では、 $p=0.058$ と、有意差は出なかったが有意な傾向にあった(図9)。

考 察

オランザピン、クエチアピン服用患者、その他の抗精神病薬服用患者共に、糖尿病を新たに発症している患者はいないことが確認できた。

調査対象患者の平均値はそれぞれBMI22.3、HbA1c5.1%、HDLコレステロール53.7mg/dl、LDLコレステロール104.4mg/dl、トリグリセライド98.5mg/dlであった。BMIは標準値が22であるため、平均的な数値であると言える。血糖と脂質の数値については、2000年日本人の血清脂質調査における平均値、HbA1c4.9%、HDLコレステロール59mg/dl、LDLコレステロール118mg/dl、トリグリセライド118mg/dl(6)と比較しても高くない数値であり、その要因として病院食による栄養管理や、自由度が小さい閉鎖病棟という環境が影響していると考えられた。しかしながら、BMI25以上の肥満割合26%、糖尿病が存在する可能性や、将来糖尿病に進展する可能性があることとされるHbA1c5.2%以上(3)の割合43%、脂質異常症該当患者27%(治療薬服用患者と合わせると全体の39%)と糖・脂質代謝異常の患者割合が高く、食事、運動といった生活習慣の改善や、場合によっては処方変更など行っていかなければならないと思われた。特に、体重増加は様々な疾患の危険因子であることだけでなく、患者の服薬アドヒアランスを低下させる原因となるため、予防が重要である。抗精神病薬の投与量が多いと過鎮静を起こし活動性が低下し、運動不足となることが考えられる。また、口渴によりソフトドリンクを常時大量に飲用している患者もしばしば見られる。薬剤師はこういった患者の生活習慣にも注目し、患者指導や、処方変更の提案を行い、患者の服薬意欲を低下させないようにしなければならない。

英文抄録

服用薬剤間の比較では、HbA1cで有意差を認めしたが、BMI、脂質については大きな差はでなかった。その要因としては、「オランザピン、クエチアピンは、体重増加・糖代謝異常・脂質代謝異常を来しやすい薬剤のため、薬剤選択時にそのようなリスクのある患者は、これらの薬剤は処方されない」ということが考えられた。しかしながら、オランザピンについては上記の薬剤選択時のバイアスを考慮しても、HbA1cが有意に高くなっていた。よって、糖尿病の発症リスクは高いと言えるため、引き続き副作用に注意していく必要があると思われる。

今回の調査により、オランザピン、クエチアピン服用患者に限らず、定期的な血糖値や、HbA1cの測定は必要と考えられたため、医師に働きかけを行っていききたいと思う。また、今回は定期的な採血時のデータを使用したため、空腹時の血糖値で確認したが、糖尿病の早期発見のためには食後2時間血糖値の測定が望ましく(7)、必要な患者に対してはOGTTなどを行うことを勧めていきたい。

アドヒアランスが低下する要因として、抗精神病薬の副作用や多剤大量投与の弊害があげられる(8)。処方に対して十分な振り返りや評価がなされず、漫然と薬が増え継続されていることも多い。統合失調症は、急性期を過ぎても、多くの患者にとって長期にわたる薬物療法の継続が重要である。そのためには薬剤の効果や副作用が定期的に評価されなければならない。薬剤師が薬剤管理指導を行うことにより、効果、副作用、服薬状況、生活習慣などを確認し、アドヒアランスを向上させ、治療効果を高めていかななければならない。その為にも副作用に対する定期的な評価が重要である。

文 献

1. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌 2005; 94: 794-809.
2. 融道男. 向精神薬マニュアル. 3版. 東京: 医学書院, 2008; 38-43.
3. 岩本安彦ほか. 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド2010. 東京: 文光堂, 2010; 18-23.
4. 日本肥満学会. 肥満症治療ガイドライン ダイジェスト版. 東京: 協和企画, 2007.
5. 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年度版. 東京: 協和企画, 2007.
6. 荒井秀典. 動脈硬化予防. 東京: メジカルビュー社, 2003; 2(4): 6-10.
7. 長嶺敬彦. 抗精神病薬の「身体副作用」がわかる. 東京: 医学書院, 2006; 74-81.
8. 長嶺敬彦. 抗精神病薬の「身体副作用」がわかる. 東京: 医学書院, 2006; 152-9.

Original article

Study of the relationship between multi-acting-receptor-targeted antipsychotics (MARTA) and their side effect of metabolic disturbance in our schizophrenia inpatients

Second Nakajo Hospital, Department of pharmacy; Pharmacist¹⁾, Nakajo Hospital, Department of pharmacy; Pharmacist²⁾

Junko Niwano¹⁾, Rika Ohkura¹⁾, Naoko Hattori¹⁾, Seiichi Ikarashi²⁾

Objective: New antipsychotics bring a new side effect of metabolic syndrome as weight gain and diabetes mellitus instead of extrapyramidal symptoms. (1) In our hospital, it was difficult to find diabetic onset early because of no measurement of blood glucose and HbA1c levels periodically among patients taking olanzapine or quetiapine as new antipsychotics, multi-acting-receptor-targeted antipsychotics (MARTA). Clinical laboratory study for metabolic syndrome under prescription of MARTA against schizophrenia was performed and analyzed in this report.

Study design: The subjects were 142 inpatients under 75 years old who took antipsychotics over 2 months. Each intended antipsychotic was the longest-term one during the first investigation period between October and December, 2009, and the second one between May and September, 2010. The investigation items were age, sex, Body Mass Index (BMI), blood HbA1c, fasting blood sugar, blood high density lipoprotein cholesterol (HDL), low density lipoprotein cholesterol (LDL), triglyceride, prescribed medicine, combined drugs, and history of diabetes mellitus.

Results: Our patients with antipsychotics of olanzapine or quetiapine did not develop diabetes. But 39% of them revealed metabolic disturbances: 26% of high BMI, 43% of high HbA1c, and 27% of abnormal blood lipid levels. The significant difference did not appear among antipsychotics on both BMI and blood lipid levels except HbA1c.

Conclusions: It is important for team medicine to measure the periodical blood glucose level and HbA1c to prevent the side effect of weight gain in patients taking olanzapine or quetiapine as MARTA.

Key words: schizophrenia, inpatients, multi-acting-receptor-targeted antipsychotics (MARTA), olanzapine, quetiapine, side effect, weight gain, blood glucose level, HbA1c, blood lipids

表1. 主な薬剤の受容体選択性

受容体	各受容体遮断による反応	HPD	RIS	QTP	OLZ	ARP
D2	抗精神病作用、EPS、高プロラクチン血症	+++	+++	++	++	+++
5-HT2A	睡眠の改善、EPSの軽減	+	+++	+++	+++	++
α1	起立性低血圧、過鎮静	+	++	+++	++	±
H1	体重増加、過鎮静	-	++	++++	+++	±
M1	便秘、口渇、認知障害	-	-	+	++	-

HPD:ハロペリドール、RIS:リスペリドン、QTP:クエチアピン、OLZ:オランザピン、ARP:アリピプラゾール

向精神薬マニュアル(第3版)2008から引用、一部改変

対象患者: 142人
 男性 71人
 女性 71人

平均年齢 55.5±13.2歳
 (19歳～74歳)

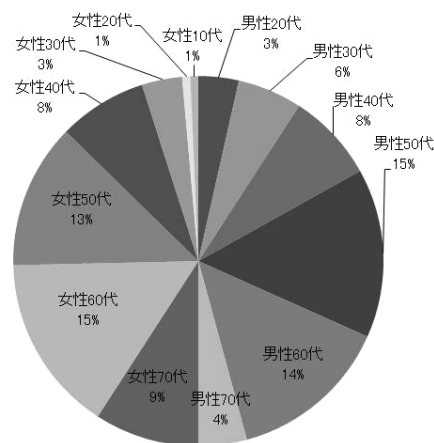
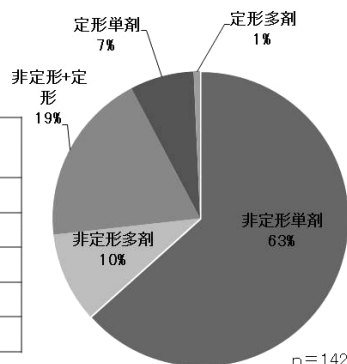


図1. 対象患者の背景

平均剤数(剤) 1.39±0.68

主な使用薬剤

	薬剤	症例数(例)	割合(%)
1剤	ARP	53	37.3
	OLZ	14	9.9
	RIS	11	7.7
	QTP	7	4.9
2剤	ARP+RIS	8	5.6

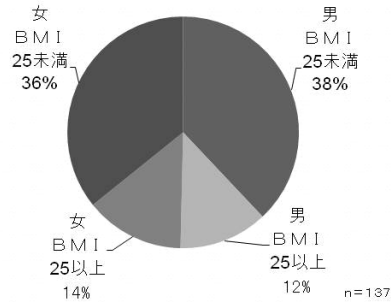


ARP:アリピプラゾール OLZ:オランザピン
 RIS:リスペリドン QTP:クエチアピン

図2. 抗精神病薬の使用状況

BMI平均 男 22.7±5.0
 女 21.9±4.7
 計 22.3±4.9

BMI25以上の肥満
 男 17人(12%)
 女 19人(14%)
 計 36人(26%)



BMI : Body Mass Index
 基準値 : 男女とも 18.5以上25未満

※体重増加・減少作用のある薬剤(ステロイド、経腸栄養剤、防風通聖散)服用患者は除く

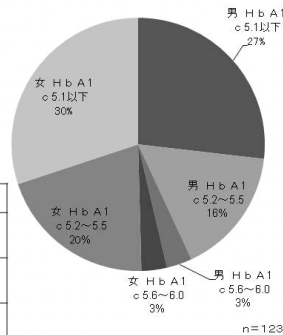
図3. BMI

糖尿病患者 19人(13.4%)

HbA1c平均 男 5.1±0.4
 女 5.1±0.3
 計 5.1±0.3

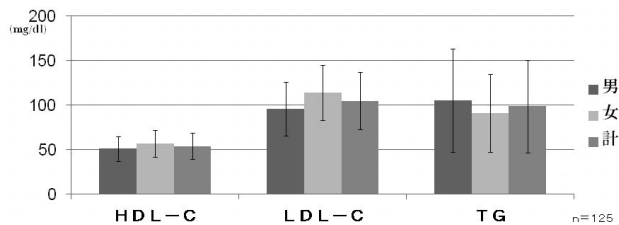
※糖尿病患者、ステロイド服用患者は除く

	男	女	合計
HbA1c 5.1以下	33人 (27%)	37人 (30%)	70人 (57%)
HbA1c 5.2~5.5	20人 (16.3%)	25人 (20.3%)	45人 (36.6%)
HbA1c 5.6~6.0	4人 (3.3%)	4人 (3.3%)	8人 (6.6%)



糖代謝異常の判定区分
 HbA1c5.2~5.5 将来糖尿病の発症リスクが高いグループ
 HbA1c5.6~6.0 糖尿病の疑いが否定できないグループ
 HbA1c6.1以上 糖尿病型

図4. 血糖



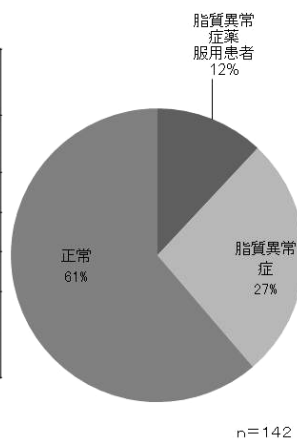
	HDL-C(mg/dl)	LDL-C(mg/dl)	TG(mg/dl)
男 平均	51.0±14.0	95.7±30.4	105.3±58.0
女 平均	56.7±14.7	113.8±31.3	91.1±43.5
合計 平均	53.7±14.6	104.4±32.0	98.5±51.8
基準値	40以上	140未満	150未満

HDL-C: HDL-コレステロール、 LDL-C: LDL-コレステロール、 TG: トリグリセライド

※脂質異常症治療薬服用患者は除く

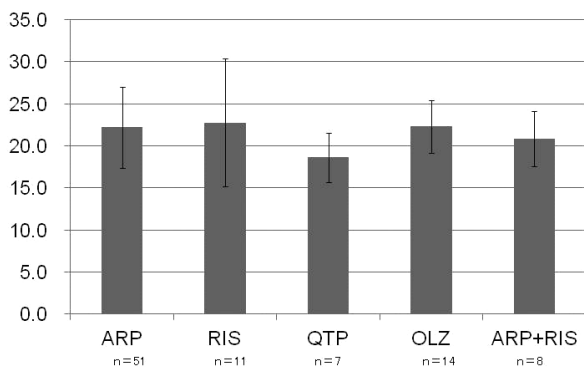
図5. 脂質

脂質異常症薬服用患者		17人(12%)
服薬なし		125人(88%)
	HDL-C < 40mg/dl	17人(12%)
	LDL-C ≥ 140mg/dl	16人(11%)
	TG ≥ 150mg/dl	17人(12%)
	上記のいずれかに当てはまる脂質異常症患者	38人(27%)



HDL-C: HDL-コレステロール
LDL-C: LDL-コレステロール
TG: トリグリセリド

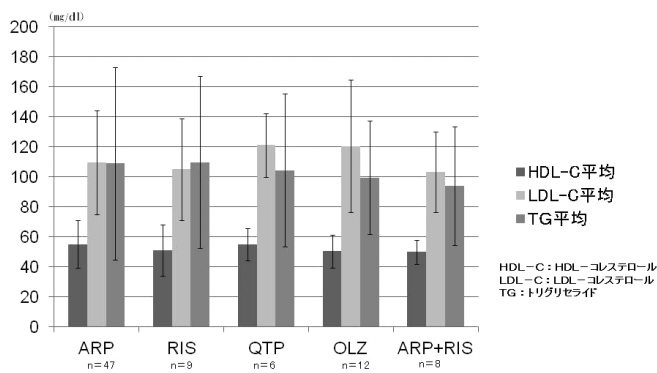
図6. 脂質異常症の割合



ARP: アリピプラゾール RIS: リスベリドン QTP: クエチアピン OLZ: オランザピン

※体重増加・減少作用のある薬剤(ステロイド、経腸栄養剤、防風通聖散)服用患者は除く

図7. 薬剤毎のBMI



■ HDL-C平均
■ LDL-C平均
■ TG平均

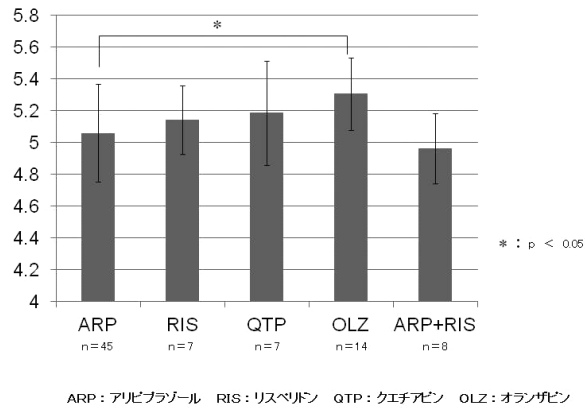
HDL-C: HDL-コレステロール
LDL-C: LDL-コレステロール
TG: トリグリセリド

ARP: アリピプラゾール RIS: リスベリドン QTP: クエチアピン OLZ: オランザピン

※脂質異常症治療薬服用患者は除く

図8. 薬剤毎のHDL-C・LDL-C・TG

統合失調症入院患者における抗精神病薬と血糖・脂質の関係調査



※糖尿病患者、ステロイド服用患者は除く

図9. 薬剤毎のHbA1c

(2011/10/05受付)