

一般人口に比べ余暇での運動が少なかった。また、統合失調症患者群は就業していない割合が高いことから、仕事での運動量も少ないと考えられ、日常生活におけるすべての運動量は一般人口に比べさらに少ないと考えられた。また、うつ病患者では身体の活動性に関わる機能が障害されることが以前より報告されている^{3,27)}。

身体活動性の低下や寝たきりの生活習慣はインスリン抵抗性を増悪させることが知られている²³⁾。身体の非活動性はインスリン抵抗性と統合失調症あるいはうつ病の両者の一般的な因子であるから、インスリン抵抗性に及ぼす統合失調症またはうつ病の影響は、身体活動性の低下がその原因となっているのかもしれない。

Ⅲ. ま と め

統合失調症患者やうつ病患者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いと考えられる。その原因としては、本稿で述べたように、統合失調症やうつ病に罹患したことによって起こる生活習慣の変化、精神疾患とメタボリック・シンドローム構成因子との間の共通の遺伝学的背景あるいは内分泌学的変化などの要因が、単独あるいは複合して関与しているであろう。以上を踏まえ、精神疾患を有する患者の診療にあたっては、メタボリック・シンドロームの予防、発見、早期介入へのより一層の配慮が必要である。

文 献

- 1) Allison, D. B., Fontaine, K. R., Heo, M. et al. : The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 60 : 215-220, 1999.
- 2) Anfossi, G., Trovati, M. : Role of catecholamines in platelet function : pathophysiological and clinical significance. *Eur. J. Clin. Invest.*, 26 : 353-370, 1996.
- 3) Babyak, M., Blumenthal, J. A., Herman, S. et al. : Exercise treatment for major depression : maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom. Med.*, 62 : 633-638, 2000.
- 4) Banki, C. M., Karmacsi, L., Bisette, G. et al. : CSF corticotropin-releasing hormone and somatostatin in major depression : response to antidepressant treatment and relapse. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2 : 107-113, 1992.
- 5) Bergman, R. N., Ader, M. : Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J. Clin. Psychiatry*, 66 : 504-514, 2005.
- 6) Brown, S., Inskip, H., Barraclough, B. : Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 177 : 212-217, 2000.
- 7) Brown, S., Birtwistle, J., Roe, L. et al. : The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol. Med.*, 29 : 697-701, 1999.
- 8) Brugha, T. S., Wing, J. K., Smith, B. L. : Physical health of the long-term mentally ill in the community : is there unmet need? *Br. J. Psychiatry*, 155 : 777-781, 1989.
- 9) Chiba, M., Suzuki, S., Hinokio, Y. et al. : Tyrosine hydroxylase gene microsatellite polymorphism associated with insulin resistance in depressive disorder. *Metabolism*, 49 : 1145-1149, 2000.
- 10) DeFronzo, R. A., Ferannini, E. : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 14 : 173-194, 1991.
- 11) Enzi, G., Gasparo, M., Biondetti, P. R. et al. : Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age and overweight, evaluated by computed tomography. *Am. J. Clin. Nutr.*, 44 : 739-746, 1986.
- 12) Goff, D. C., Cather, C., Evins, A. E. et al. : Medical morbidity and mortality in schizophrenia : guidelines for psychiatrists. *J. Clin. Psychiatry*, 66 : 183-194 ; quiz 147, 273-274, 2005.
- 13) Golden, R. N., Markey, S. P., Risby, E. D. et al. : Antidepressants reduce whole body norepinephrine turnover while enhancing 6-hydroxymelatonin output. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45 : 150-154, 1988.
- 14) Gourdy, P., Ruidavets, J. B., Ferrieres, J. et al. : Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in the middle-aged population of three French regions-the MONICA study 1995-97. *Diabetes Metab.*, 27 : 347-358, 2001.
- 15) Hagg, S., Lindblom, Y., Mjorndal, T. et al. : High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia.

- Int. Clin. Psychopharmacol., 21 : 93-98, 2006.
- 16) Heiskanen, T., Niskanen, L., Lyytikäinen, R. et al. : Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 64 : 575-579, 2003.
 - 17) Holsboer-Trachsler, E., Stohler, R., Hatzinger, M. : Repeated administration of the combined dexamethasone-human corticotropin releasing hormone stimulation test during treatment of depression. *Psychiatry Res.*, 38 : 163-171, 1991.
 - 18) Kaplan, N. M. : The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hyperglyceridemia, and hypertension. *Arch. Intern. Med.*, 149 : 1514-1520, 1989.
 - 19) Kendrick, T. : Cardiovascular and respiratory risk factors and symptoms among general practice patients with long-term mental illness. *Br. J. Psychiatry*, 169 : 733-739, 1996.
 - 20) Lammers, C. H., Garcia-Borreguero, D., Schmider, J. et al. : Combined dexamethasone / corticotropin-releasing hormone test in patients with schizophrenia and in normal controls : II. *Biol. Psychiatry*, 38 : 803-807, 1995.
 - 21) Marder, S. R., Essock, S. M., Miller, A. L. et al. : Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 161 : 1334-1349, 2004.
 - 22) Matsuzawa, Y., Funahashi, T., Nakamura, T. : Molecular mechanism of metabolic syndrome X : contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann. NY Acad. Sci.*, 892 : 146-154, 1999.
 - 23) Mayer-Davis, E. J., D'Agostino, R. Jr., Karter, A. J. et al. : Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity : the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA*, 279 : 669-674, 1998.
 - 24) McEvoy, J. P., Meyer, J. M., Goff, D. C. et al. : Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia : baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr. Res.*, 80 : 19-32, 2005.
 - 25) 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*, 94 : 794-809, 2005.
 - 26) Meyer, J., Loh, C., Leckband, S. G. et al. : Prevalence of the metabolic syndrome in veterans with schizophrenia. *J. Psychiatr. Pract.*, 12 : 5-10, 2006.
 - 27) Moore, K. A., Babyak, M. A., Wood, C. E. et al. : The association between physical activity and depression in older depressed adults. *J. Aging Phys. Act.*, 7 : 55-61, 1999.
 - 28) Mukherjee, S., Schnur, D. B., Reddy, R. : Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet*, 1 : 495, 1989.
 - 29) Nathan, R., Sachar, E. J., Asnis, G. M. et al. : Relative insulin insensitivity and cortisol secretion in depressed patients. *Psychiatry Res.*, 4 : 291-300, 1981.
 - 30) Nemeroff, C. B., Widerlov, E., Bissette, G. et al. : Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*, 226 : 1342-1344, 1984.
 - 31) Okamura, F., Tashiro, A., Utumi, A. et al. : Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression : minimal model analysis. *Metabolism*, 49 : 1255-1260, 2000.
 - 32) Penninx, B. W., Beekman, A. T., Honig, A. et al. : Depression and cardiac mortality : results from a community-based longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58 : 221-227, 2001.
 - 33) Reaven, G. M. : Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37 : 1595-1607, 1988.
 - 34) Ryan, M. C., Sharifi, N., Condren, R. et al. : Evidence of basal pituitary-adrenal overactivity in first episode, drug naïve patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 29 : 1065-1070, 2004.
 - 35) Ryan, M. C., Collins, P., Thakore, J. H. : Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug naïve patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 160 : 284-289, 2003.
 - 36) Ryan, M. C., Thakore, J. H. : Physical consequences of schizophrenia and its treatment : the metabolic syndrome. *Life Sci.*, 71 : 239-257, 2002.
 - 37) Saari, K. M., Lindeman, S. M., Villo, K. M. et al. : A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia : The Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J. Clin. Psychiatry*, 66 : 559-563, 2005.
 - 38) Subramaniam, M., Chong, S. A., Pek, E. : Diabetes mellitus and glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can. J. Psychiatry*, 48 : 345-

- 347, 2003.
- 39) Thakore, J. H., Mann, J. N., Vlahos, I. et al. : Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 26 : 137-141, 2002.
- 40) Veith, R. C., Lewis, N., Linares, O. A. et al. : Sympathetic nervous system activity in major depression : basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 51 : 411-422, 1994.
- 41) Wajchenberg, B. L., Bosco, A., Marone, M. M. et al. : Estimation of body fat and lean tissue distribution by dual energy X-ray absorptiometry and abdominal body fat evaluation by computed tomography in Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80 : 2791-2794, 1995.
- 42) Walder, D. J., Walker, E. F., Lewine, R. J. : Cognitive functioning, cortisol release, and symptom severity in patients with schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 48 : 1121-1132, 2000.
- 43) Ward, A. M., Fall, C. H., Stein, C. E. et al. : Cortisol and the metabolic syndrome in South Asians. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 58 : 500-505, 2003.
- 44) Winokur, A., Maislin, G., Phillips, J. L. et al. : Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression. *Am. J. Psychiatry*, 145 : 325-330, 1988.

会 告

第31回日本自殺予防学会総会大会

日時：2007年4月23日（月）・24日（火）

会場：川崎市産業振興会館

大会長：張 賢徳（帝京大学医学部附属溝口病院精神科）

特別講演：

1日目 13：30～14：30

「地域で取り組むべき自殺対策」大野裕（慶應義塾大学保健管理センター教授）

2日目 11：00～12：00

「Suicide Prevention Strategies (仮)」John Mann（アメリカコロンビア大学医学部精神科教授）

市民公開講座：

2日目 15：00～17：00

「優しい心が一番大切だよ」小森美登里（NPO 法人ジェントルハートプロジェクト理事）

1日目，2日目とも一般演題発表，シンポジウムがあります（詳細未定）。

日本自殺予防学会 HP <http://www.jspa.jp/>

第31回日本自殺予防学会総会大会 HP <http://www.secretariat.ne.jp/jspace31/>

大会事務局

〒213-8507 神奈川県川崎市高津区溝口3-8-3

帝京大学医学部附属溝口病院精神神経科内

TEL：044-844-3333 FAX：044-844-3313

E-mail：jspace31@med.teikyo-u.ac.jp

そこが知りたい 薬物療法 Q&A

井上絵美子* 澤村一司* 染矢俊幸**

*新潟大学医歯学総合病院精神科

**新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

Q Olanzapine はせん妄を起こすか？

せん妄は、身体疾患を有する入院患者においてしばしば生じる精神症状であり、15～30%に生じるともいわれている¹³⁾。せん妄に対する治療としては、従来は定型抗精神病薬である haloperidol が一般によく用いられてきたが、錐体外路症状が出現しやすい、血中半減期が長いなどが問題とされてきた。近年では、risperidone をはじめとする非定型抗精神病薬が比較的錐体外路症状を生じにくく、速やかに効果が得られるため、臨床の場で用いられることが多く、少量投与が推奨されている。Olanzapine や perospirone についても、せん妄に奏効したという報告がある²⁾⁵⁾⁸⁾¹⁰⁾。一方で、認知症を有する高齢者の焦燥に対して少量の olanzapine を使用したところせん妄を生じ、同剤の中止により改善したという報告もあり⁶⁾、olanzapine がせん妄を惹起する可能性について検討が行われている。

特に、がん患者は様々な危険因子を有しており、身体状態が重篤になるにつれてせん妄発症の可能性が増加することが知られている。せん妄の直接的な原因としては、原発性脳腫瘍、脳転移、オピオイド等の薬物、脱水、感染症腫瘍随伴症候群などの様々な要因が挙げられ、特に終末期は原因の同定は困難なことが多い⁴⁾。Breitbart らは、DSM によりせん妄と診断された入院がん患者 79 名を対象に、olanzapine の有効性を確認するための調査を行った。その結果、76%はせん妄の改善を認め、4.6～6.3mg の比較的少量の olanzapine 用量で有効だったという。30%では過鎮静が認められ、これは olanzapine の抗ヒスタミン作用によるものと推測された。対象者のうち 2 名は olanzapine 開始後にせん妄の悪化を来したため治療は中止され、これら 2 名とも 80 歳以上の高齢者であった。この調査によると、olanzapine によるせん妄の治療効果が不十分であったのは、70 歳以上、“hypoactive delirium”、中枢神経系への腫瘍浸潤を認めた症例であった。また、認知症の既往、せん妄が重篤であること、低酸素血症の存在も治療効果不良に影響していると考えられた³⁾。

また、Samuels らは、76 歳の双極性障害の男性において olanzapine を 20～30mg に増量したと

ころ、せん妄を生じ、同剤の中止によりせん妄は改善した症例から、高齢者に対しては 5～10mg の少量投与が推奨され、15mg 以上では抗コリン作用が生じやすいと報告している⁹⁾。

Aarsland らは、パーキンソン病の患者に対し olanzapine を投与した場合、29%の患者が drowsy になり、半数以上に集中力・記名力の低下、口唇乾燥、過鎮静が生じたと報告した¹⁾。

Olanzapine 投与でせん妄を生じる原因としては、中枢神経系でのコリンアンタゴニストとしての作用に関連があると推測される。他の非定型抗精神病薬と比較して、olanzapine はムスカリン性コリン受容体に対して親和性であり、阻害作用が強く現れる¹¹⁾。高齢者では抗コリン作用のある薬物により認知機能の変化をきたしやすく、加齢によるコリン系の活動低下が関連している可能性が示唆されており⁷⁾¹²⁾、認知症がある場合にはよりせん妄を生じやすいと考えられる。しかし現時点では報告、調査とも限られており、olanzapine がせん妄を惹起する危険性についてはさらなる検討が必要と考えられる。

結 論

Olanzapine によってせん妄が改善したという報告がある一方、加齢、パーキンソン病などの中枢性疾患、進行期がんを有する重篤な身体状態等の明らかな危険因子を有する例においては、olanzapine 投与を契機にせん妄が出現したという報告が散見される。しかし症例数が限られており、olanzapine によってせん妄が惹起されるリスクがきわめて高いとは結論できない。しかしながら、高齢者のせん妄に対して抗精神病薬を用いる際には、加齢や基礎疾患を考慮した慎重な投与計画が必要である。高齢者では olanzapine の治療効果は乏しく、せん妄発症のリスクも高くなる可能性が考えられるため、他の新規抗精神病薬などを第一選択とすることが望ましいかもしれない。

文 献

- 1) Aarsland, D., Larsen, J.P., Lim, N.G. et al.: Olanzapine for psychosis in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *J Neuropsychiatry and Clin Neurosci.*, 11: 392-394, 1999.
- 2) Anand, H.S.: Olanzapine in an intensive care unit. *Can J Psychiatry*; 44: 397, 1999.
- 3) Breitbart, W., Tremblay, A., Gibson, C.: An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics*, 43: 175-182, 2002.

- 4) 伊藤達彦, 内富庸介:がんに起因する精神科疾患. 精神科治療学. :21(増): 108-111, 2006.
- 5) 小林薫, 前川和範, 小森美穂 他: 非定型抗精神病薬 perospirone が奏効したせん妄の3症例. 臨床精神薬理, 6: 1613-1616, 2003.
- 6) Lim, C.J., Trevino, C., Tampi, R.R.: Can olanzapine cause delirium in the elderly? Ann. Pharmacother., 40 (1): 135-138, 2006.
- 7) Mulsant, B.H., Pollock, B.G., Kirshner, M. et al: Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. Arch. Gen. Psychiatry, 60: 198-203, 2003.
- 8) Passik, S.D., Cooper, M.: Complicated delirium in a cancer patient successfully treated with olanzapine. J. Pain Symptom Manage., 17: 219-223, 1999.
- 9) Samuels, S., Fang, M.: Olanzapine may cause delirium in geriatric Patients. J. Clin. Psychiatry, 65: (4), 582-583, 2004.
- 10) Sipahimalani, A., Masand, P.: Olanzapine in the treatment of delirium. Psychosomatics, 39: 422-430, 1998.
- 11) 武田俊彦: リスペリドン, ペロスピロン, クエチアピン, オランザピンはどこが違うのか. 臨床精神医学, :34(4): 405-414, 2005.
- 12) Tariot, P.N., Patel, S.V., Cox, C. et al.: Age-related decline in central cholinergic function demonstrated with scopolamine. Psychopharmacology (Berl), 125: 50-56, 1996.
- 13) American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with delirium. Am. J. Psychiatry, 156 (5 suppl): 1-20, 1999.