

漫然と続けられる精神医学的治療は、単に過量服薬の手段を与えるだけの機能しか果たせない。

### 3 自傷のアセスメント

#### ■非自殺性自傷のアセスメント

##### a. 非自殺性自傷の機能

非自殺性自傷は、「精神的苦痛に対して身体的疼痛で対処することで、自分の感情をコントロールする対処行動」<sup>10-9)</sup>である。ある種のこととして、自傷がもたらす「身体の痛み」には心の痛みを一時的に抑えてくれる、という不思議な効果がある。その意味では、非自殺性自傷は「生きるための自傷ともいえる。

このタイプの自傷は、典型的には人目を避けて行われることが多い。もちろん、重要他者を操作する目的から、人目に触れるような方法で行われる場合もあるが、大抵は、自傷を繰り返す過程でそれが周囲に与えるパワーを学習し、二次的に発展したものであることが少なくない。いずれにしても、操作的・演技的な意図からなされる自傷は、援助者の多くが考えているよりかはるかに少ない。

##### b. 非自殺性自傷のアディクション化

精神的苦痛に対する対処としての非自殺性自傷は、繰り返される過程でその効果に耐性を生じ、自傷者自身の主観的な疼痛閾値も上昇していく傾向がある。間もなく何回も自分を傷つければ以前と同じ効果が得られなくなり、あるいは、より深く切ることが必要となることがも少なくない。時には、手首や腕だけで足りなくなり、他の身体部位を切ったり、あるいは、切るだけではなく、頭を壁に打ちつけたり、火のついたタバコを皮膚に押しつけたりする者もいる。さらに困ったことには、自傷を繰り返すうちに前よりもストレスに弱くなってしまふ。以前だったら気にもとめなかった些細な出来事にも「身体の痛み」が必要となってしまうのである。最終的には、いくら切っても「心の痛み」を埋め合わせるのに追いつかない状態——「切ってもつらいが、切らなきやなおつらい」という状態——に陥ってしまう。要するに、自傷のアディクション化である。

##### c. 反復性自傷症候群

Favazza<sup>11)</sup>は、このアディクション状態を呈した自傷を「反復性自傷症候群」と名づけ、この段階に到達した自傷者は、もはや禁止や叱責によってはその行動をコントロールできないう状態にあり、その行動自体を治療の対象とする必要がある、と指摘している。

反復性自傷に至った者は、自虐的に自らを「リストカット」などと呼んだり、自傷した際に出血した血液を壁に貯め込んだり、血液で絵を描いたり、自傷創の写真をインターネットに掲載したり、という、一見グロテスクとも思える行動をとる傾向がある<sup>12)</sup>。こうした行動は、援助者の陰性の逆転移感情を刺激し、彼らの病態を過小視させるとともに、彼らが安定した継続的な精神保健的支援を受けにくい一因となっている。

##### d. 非自殺性自傷者の自覚念慮と自殺企図

反復性自傷の段階に到達した自傷者は、「消えてしまいたい」「いなくなりたい」という消極的な自覚念慮を抱くようになることが多い。そして、しばしばふだん自傷に用いているのは別の方法——大抵は過量服薬である——で、自殺に及ぶことがある。言い換えれば、「生きるため」の自傷でも、繰り返すうちに逆に「死を呼び寄せてしまう」可能性があると見えるだろう。因みに、われわれの研究<sup>9)</sup>では、精神科外来通院中の女性の自傷患者の22.4%が、3年以内に高頻度に致死的な手段・方法で自殺企図に及んでいいることが明らかにされている。

##### e. 非自殺性自傷者における自傷の危険因子

自傷患者における近い将来の自傷は、自傷頻度や傷の重症度、あるいは自傷期間とはあまり関係がない。われわれの研究<sup>9)</sup>によれば、女性の自傷患者における3年以内の重症な自傷行動には、摂食障害(大食症質問票)によって評価される神経性大食症傾向(存在)の併存が最も密接に関連しており、続いて、アルコール乱用、市販薬乱用、性的虐待体験が関連していた。

##### f. 非自殺性自傷のアセスメント・ポイント

自傷のアセスメントに際しては、以下のポイントに着眼して行う必要がある。

- ①援助希求の乏しさ：傷を隠す、自傷のことを人に話さない、傷の処置をしない。
- ②コントロールの悪さ：乱雑で汚い傷、服で隠れない場所の傷。
- ③行動のエスカレート：複数の身体部位に傷がある(腕以外に脚や太腿、腹部など)、「切る」以外の方法も用いる(例：「つねる」「髪の毛を抜く」「火のついたタバコを押しつける」「壁を殴る、頭を壁に叩きつける」など)。

④解離傾向：自傷行為をする際に「痛み」を感じない、行為の記憶がない。

⑤自己虐待の多様性：他の間接的な身体損傷行為(例：「拒食・過食」「アルコールや市販薬などの乱用や過量服薬」)を伴っている。

以上のポイントに該当するものが多ければ多いほど、自傷のアディクション化やエスカレートが進行し、自傷そのものも「治療効果が薄れている可能性を示す。進行している者ほど、自覚念慮を抱くことが多くなっているといえるが、近い将来における自殺企図の予測という意味では、⑤自己虐待の多様性の項目が最も重要である。

なお、自傷が自傷の意図から行われている場合、たとえ身体損傷がどんなに軽微であっても、自傷ではなく自殺企図と捉えるべきである。

#### ■非自殺性自傷に対するマネジメント

##### a. 援助希求性の乏しさ

非自殺性自傷を呈する者が医療機関や相談機関を訪れた場合、まずしなければならぬことは、来談を支持することで、その援助希求行動を強化することである。自傷者のうち、医療機関や相談機関へと援助を求めめる者は、全体の1割程度に過ぎないといわれている。そして、援助希求行動をとらない者ほど、自らの行為を恥と感じ、否定的な自己イメージをもっており、援助希求行動と自傷による身体損傷の重症度にはなんらの関連もなかったという<sup>10)</sup>。要する

に、自傷とは、単に自分の身体を傷つけることのみをもって「自傷」と呼ぶのではない。自傷した後にはそのことを誰にも告げず、また傷の手当てをしないことも含めて、「自傷」と呼ぶのである。自傷者が援助希求の乏しい背景には、少なくとも居待やいじめなどの被害を体験していることと関係している。おそらく彼らの多くは、かつて誰かに助けを求めながら、「おまえが悪い」「頑張れ」「やられたらやり返せ」と非難されて失望した経験があるのだろう。

#### d. 援助希求行動の強化

自傷はあくまでも一時しのぎの対処でしかなく、問題の根本的解決ではない。したがって、自傷が長期的には自殺へと発展するのは、ある意味で当然のことである。根本的な解決のためには援助希求の能力を獲得する必要があるが、その第一歩として、「秘密」や「恥」と感じている自傷について告白できることが、重要な意味をもつ。

したがって、自傷者が救急外来や学校の保健室を訪れた場合には、「よく来たね」と声をかけるべきだし、相談場面で自傷の告白を受けた場合には、「よく言えたね」と返すべきであろう。このような対応が、彼らの援助希求行動を支持・強化することになる。

#### c. 協働的で決めつけのない態度

非自発性自傷の援助においては、自殺企図の場合以上に、協働的で決めつけのない態度が重要である。自傷を「止めなさい」と頭ごなしに指示したり、初回面接から性急に「限界設定」などの管理的・支配的対応をするのは好ましくない。むしろ患者の自傷の自傷に関心をもち、患者とともに自傷衝動の引き金となった状況を分析するとともに、自傷に代わる置換スキルの修得と実施を援助していくべきである。

援助関係が始まって、しばらくの間自傷は繰り返されるであろう。けれども、失敗に含まれる小さな変化を見逃すことなく絶えず支持・強化し、患者がさらに大きな変化へと挑戦するのを粘り強く励ますべきである。その意味で、自傷の再発は回復のプロセスである、という理解を肝に銘じておく必要がある。なお、具体的な治療技法の詳細については、拙論を参照されたい<sup>1)</sup>。

#### d. 共感しながら懸念を示す

自傷という対処行動を手放すことに抵抗する患者も少なくない。あるいは、「自分はちゃんと自傷をコントロールできています」と、依存症患者の否認さながらの主張をする者もいる。これはある意味で当然のことである。自傷に対する依存度が強い者ほど、「自分をコントロールできなくなってしまうのではないか?」「おかしなくなってしまうのではないか?」という不安は強烈である。こうした抵抗や否認と力づくで闘うのは得策ではない。

援助者は、まずは自傷のもつ肯定的側面を評価——例えば、「自分なりに心の痛みを耐えようとしているのね」「生きるために今は必要なね」と——という言葉をかけて共感を示す。そのうえで、自傷の効果減衰と自殺念慮の出現に関して、援助者の懸念を表現し、粘り強く治療の振り返りを行っていく。例えば、こんな言葉をかけてみる。「あなたは違うかも知れないが、一般には、自傷を繰り返していると、だんだん同じ痛みでは心の痛みを抑えられなくなってきた、自傷がエスカレートしてしまったり、あるいは、『消えたい』とか『死にたい』とか考えられるようになってしまったりすることが多いといわれている。あなたがそうなることが心配だ」。

#### e. 環境調整

自傷は、被害経歴や過去のいじめ体験と密接な関連をもつ問題行動である。しかし、仮に過去にそうした体験があったとしても、今現在においてなにかの困難があるからこそ出現する問題行動でもある。その意味で、患者が現在遭遇している困難を特定し、その中で修正可能なものがあれば、これに介入し、環境を調整することは有効な方法である。環境調整は、患者自身の治療動機が乏しい場合でも、家族や教師の協力によって行うことができる援助である。

#### おわりに

本稿では、自傷と自殺のアセスメントとマネジメントについて、筆者なりの視点からの概説を試みた。日々、自傷や自殺企図を繰り返す者の援助をしている者にとっては、あるいはその内容に関して、「単なる理想論」あるいは「現場の感覚と乖離している」などと、苦々しい思いにさせられた箇所があったかも知れない。

言うまでもなく、自傷や自殺企図と向き合うことは容易ではない。援助者は絶えず挑戦され、振り回され、疲弊させられる。懸命な努力にもかかわらず、敗北を喫することもある。怒りや無力感・虚無感がなまぜになつた感情に襲われることもあろう。

だが、忘れないでほしいことが2つある。1つは、自傷にせよ、自殺にせよ、幸福故になされる行為ではないということ、そしてもう1つは、自傷や自殺企図をして援助者の前にいる者の多くが、恥の感覚と重苦しい孤独を抱えているということである。

(松本俊彦)



- 1) Favazza AR: Bodies under Siege: Self-mutilation and Body Modification in Culture and Psychiatry, 2nd ed. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1996(松本俊彦(監訳): 自傷の文化精神医学; 包圍された身体. 金剛出版, 東京, 2019).
- 2) Walsh BW, Rosen PM: Self-mutilation-theory, research & treatment-Guilford Press, New York, 1988(松本俊彦, ほか(訳): 自傷行為: 実証的研究と治療指針, 金剛出版, 東京, 2005).
- 3) Walsh BW: Treating self-injury. Guilford Press, New York, 2005(松本俊彦, ほか(訳): 自傷行為治療ガイド. 金剛出版, 東京, 2007).
- 4) Smeidman ES: Definition of suicide. Wiley, New York, 1995.
- 5) Kessler RC, Rogers R, Adams PA: Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 56: 617-626, 1999.
- 6) Chiles JA, Strosahl KD: Clinical manual for assessment and treatment of suicidal patients. American Psychiatric Publishing, Washington DC, 2005(高橋祥五(訳): 自殺予防臨床マニュアル. 星和書店, 東京, 2008).
- 7) Simon RI: Assessing and managing suicide risk: Guidelines for clinically based risk management. American Psychiatric Publishing, Washington DC, 2004.
- 8) Shea CS: The practical art of suicide assessment. Wiley, New York, 1999.
- 9) 松本俊彦, 阿瀬川孝治, 伊丹 昭, ほか: 自己切傷患者における致死的な「故意に自分を傷つける行為」のリスク要因: 3年間の追跡調査. 精神神経学雑誌 110: 475-487, 2008.
- 10) Hawton K, Rodham K, Evans E: By their own young hand: Deliberate self-harm and suicidal ideas in adolescents. Jessica Kingsley Publishers Ltd, London, 2006(松本俊彦, ほか(監訳): 自傷と自殺: 思春期における予防と介入の手引き. 金剛出版, 東京, 2008).
- 11) 松本俊彦: 自傷行為の理解と対応. 児童期臨床の考え方・すべり方: 新たな視点. 新たなアプローチ. 綿田森孝(編), pp229-246. 金剛出版, 東京, 2007.

## はじめに「マイノリティ」は？

マイノリティとは、メインストリームである人々や社会の優勢文化と比較して、なんらかの差異や特異性をもつ集団である。そして、その差異や特異性は、しばしば否定的な意味づけを含む「ステイグマ」となっており、さまざまな差別や迫害の対象となる。

われわれが注意すべきなのは、マイノリティとは単に数のうえでの「少数派」であるにとどまらぬ、ということである。マイノリティは、他者からの否定的な態度やステレオタイプな思い込みを抱かれ、対人的・経済的に不当な不利益を享受しており、その結果、自らの正当性を主張するために必要とされる教育や社会的立場を獲得することもままならない。例えば、かつて「女性であること」はさまざまな社会的立場や権限において不当な不利益を被る立場に甘んじていた。このこと1つとっても、マイノリティとは決して数だけの問題ではないことがわかる。

要するに、マイノリティとは、優勢文化から否定もしくは無視された、「声なき人たち」や「声を出すことを許されない人たち」なのである。その意味では、少数宗教を信仰する者、身体障害や精神障害を抱える者、アルコール・薬物依存者、刑務所受刑者もしくは受刑経験者、虐待される子どもにもマイノリティとしての資格がある。さらには、自殺に対する社会的な偏見のために「家族が自殺した」と言えない自死遺族もまた、マイノリティといえるのかも知れない。いずれも集団も、「声を出せない」が故に、メンタルヘルスの危機に追い込まれるリスクが高い、という点において共通している。

とはいえ、今日、マイノリティという表現は、一般には、民族的もしくは性指向的なマイノリティを指して用いられることが多い。これらの集団は、現実には国家的な水準では少数派であることが多く、国全体の疫学統計には反映されず、対策の対象からは抜け落ちてしまう可能性がある。その意味で、行政主導で自殺対策を進めるにあたっては、絶えずこうしたマイノリティ集団への目配りを欠かさないことが大切である。

本稿では、民族的ならびに性指向的なマイノリティにおける自殺の問題について、現在までに明らかにされているところを概説したい。

## ■ 民族的アイデンティティの理想と変遷

民族的マイノリティとは、肌の色などでそれとわかる人種、宗教、社会的文化などの点で、

その国のメインストリームとは異なる少数集団を意味している。歴史的にみると、民族マイノリティは、祖国を征服され、あるいは奴隷や移民として他国に漂着する中で、それぞれが居住国において社会的・経済的に不利な状況におかれていることが少なくない。こうした不利は、教育や社会進出の機会も制限することとなり、行政機関や企業で能力に相応した活躍の場を獲得することもままならない場合がある。

## a. 民族的アイデンティティの4つの様態

Berryらは、民族的アイデンティティの在り方を、以下の4つの様態に整理している。第一の様態は、「統合」と呼ばれるものである。これは、自文化とメインストリームの両方にコミットしている状態であり、社会的には理想的なものである。第二の様態は、「分離」である。これは、自文化のみにコミットしている状態であり、分離居住区などでみられることが多い。第三の様態は、「同化」である。これは、メインストリーム文化に強く同化し、自文化にほとんどコミットしない状態である。そして最後に、「周辺化」と呼ばれる状態である。これは、自文化とメインストリーム文化のいずれにもコミットしない状態を意味しており、具体的には、伝統文化を失ってしまったネイティブ・アメリカンなどの例を挙げることができる。

なお、これら4つの民族的アイデンティティの様態の中で、最も自尊感情が高く保たれているのは、隔離された民族文化の支持を享受できる「分離」の様態であり、一方、最も社会的な適応が悪いのが、「周辺化」の様態であるという。

## b. 民族的アイデンティティ受容のプロセス

石丸<sup>9)</sup>によれば、民族的マイノリティに属する人たちは、いくつかの段階を踏みながら、最終的に自らの民族的アイデンティティを受容していくことが多いという。第一段階は、「未探索・マジョリティ的態度」の段階である。この段階では、まだ自身の差異や特異性を十分に自覚していないことが多く、どちらかといえば優勢文化であるマジョリティ(多数派)の価値観を羨然とそのまま受け容れている。言い換えれば、自らが属する集団に対してなんらかの否定的な見方をしており、「できればマジョリティとして生まれたかった」と思っていることも少なくない。第二段階は「差異への気づき・差異の出現」の段階である。この段階では、なんらかのきっかけによって差別などの体験に遭遇し、差異や特異性に直面させられ、自分の差異や特異性を強く自覚し、時に苦しむという。第三段階は、「同一化の開始・逡巡」の段階である。この段階では、自分の差異や特性と向き合っており、行動したりする中で、徐々にマイノリティ集団との同一化を始めるようになる。同じマイノリティ集団に属する者との交流が活発になり、集団の文化や価値観を取り入れ始めたりする。そして最後に、「自己受容・安定したグローバル観」の段階である。この段階では、マイノリティ集団のメンバーとしての自分を肯定的に受け容れ、自らの属する集団に誇りをもっている状態である。その誇りは過大でも過小でもなく、自文化と優勢文化のどちらにも極端な偏見なく、あるがままのありようを受容している、安定した状態である。

もちろん、マイノリティ集団のメンバー全員が、こうしたプロセスを順調に踏んでいくとは限らない。第三段階の「同一化の開始・逡巡」において、自文化の価値を否定して捨ててしま

たり(同化)、逆に、「優勢文化は悪いものだ」という極端な態度をもってしまったりする場合もある(「分離」)。

### ■ 世界各地における民族的マイノリティと自殺の問題

民族的マイノリティと自殺の関係については、必ずしも完全にその実態が把握されているとはいえない面がある。というのも、民族的マイノリティは、さまざまな国家規模の統計における、人種・民族別集計において「その他」の項目に分類されてしまうことも少なくないからである。とはいえ、民族的マイノリティの中でも、先住民に自殺が多いという傾向は世界的にみられる現象であり、特に、将来に希望がもてない若年者で高い自殺率が認められる傾向がある。

本項では、世界各地における民族的マイノリティにおける自殺問題が認識され、既に対策が進められている地域を取りあげたい。

#### a. 米国における民族的マイノリティと自殺問題

##### i) アメリカ先住民における自殺問題

2001年に米国において公表された国家的な自殺予防戦略「健康国民2010」は、人種による違いを考慮したものであり、多民族国家である米国の有様を反映したものとなっている。そこでは、社会的・経済的・教育的・文化的なマイノリティとして、先住民(アメリカ・インディアンとアララスカ先住民)が取りあげられている<sup>3)</sup>。

1979～1992年におけるアメリカ先住民の自殺率は、米国全体の平均の1.5倍にも及んでいた。米国精神保健研究所が1972年に公表した調査によれば、先住民において急増している死因は、肝硬変、自殺、殺人であり、また、先住民の飲酒頻度が米国全体の平均の約2倍であったという<sup>4)</sup>。これらの知見から、先住民における高い自殺率の背景には、アルコール問題との関連が推測されてきた。さらにその背後には、先住民が体験しているであろう、社会文化的ストレスも無視できないと考えられた。すなわち、先住民の多くが白人社会への帰属感が乏しく、その社会的・経済的・教育的・文化的な不利益のために、人生に目標をもてないという可能性である。

以上の知見に基づいて、「健康国民2010」では、国家主導ではなく、先住民の主体的な自殺予防プログラムの実施を国が支援するという方法を採用し、同時に、精神保健領域の援助者が民族・文化の多様性に敏感になることの重要性も確認された。実際、米国においては、アルコール依存者の自助グループであるA.A.(Alcoholics Anonymous)では、先住民文化を取り入れたプログラムを実施し、成果を上げている事例があるという<sup>5)</sup>。このように、民族的マイノリティに対する自殺予防対策では、その民族の伝統文化を取り入れ、自尊感情の向上を図ることが重要である。

##### ii) アフリカ系アメリカ人における自殺問題

大統領を輩出した今日、米国において黒人(アフリカ系アメリカ人)を民族的マイノリティと呼ぶのは、もはや適切とは言えないかも知れない。しかし、米国の歴史を見渡せば、黒人はやはりその多くの部分をマイノリティとして生きてきたと言わざるを得ない。さて、その黒人の自殺率は全体としては白人より低い<sup>6)</sup>が、年代別にみると、黒人の自殺年齢

のピークは20歳代と、白人に比べて若年である。しかも、1980～1995年には10～19歳の10代の黒人の自殺率は114%増、10～14歳の10代前半に限れば233%増といったように、近年、顕著な増加をみせている<sup>7)</sup>。銃器による自殺が多いことから、致死的自殺手段へのアクセスしやすい環境が直接的な影響を与えているが、その背景には、失業、アルコール・薬物乱用、10代の妊娠、貧困、教育機会の乏しさ、被差別、将来への夢のなさが存在することを忘れてはならない。米国では、いまだ白人と黒人とは、生活環境全般にわたる、埋め難い格差が存在するのかも知れない。

#### b. オセアニア地域における民族的マイノリティと自殺問題

オセアニア地域もまた先住民の高い自殺率という問題を抱えている。オーストラリアにおけるアボリジニやトレス海峡諸島民といった先住民では、一般国民に比べて自殺率が40%も高いことが明らかにされている。また、ニュージーランドでは、マオリ族の自殺率および自殺企図による入院件数が国民全体、あるいは他の民族に比べて高く、その傾向はとりわけ15～24歳という若年者に顕著であった。

因みに、ニュージーランド政府は、マオリ族の自殺を減少させるためにさまざまな国家的戦略を展開しているが、その最も注目すべき特徴は、それぞれの施策の名称にマオリ族の言語を用い、民族の文化を尊重する態度を明らかにしている点にある<sup>8)</sup>。このことは、米国における先住民対策と同様、民族的マイノリティの自殺対策で重要な点といえるであろう。

#### c. 英国における民族的マイノリティと自殺問題

英国においては、若年者の自殺が問題となっている。若年者の自殺予防対策として、故意の自傷や自殺企図を繰り返す若年者をターゲットした、さまざまなメンタルヘルス・プロモーションが展開されている<sup>9)</sup>。それでも、少数民族に属する若年者は自傷や薬物乱用を呈する者が多く、自殺のハイリスク集団として重点的な介入が必要であると認識されている。とりわけ、そうした傾向はロンドンのような大都市で顕著であり、偏見や疎外に曝露される体験、さらには教育や経済状況の格差が将来への希望を失わせ、若年者をこうした自己破壊的行動に向かわせている可能性が推測されている<sup>10)</sup>。

## 2 性的マイノリティと自殺

### ■ 性的マイノリティの現状とアイデンティティの受容プロセス

#### a. 性的マイノリティの現状

性的マイノリティは、大きく3つに分類することができる。第一に、ゲイやレズビアンといった同性愛者、および両性愛者であり、第二に、性同一性障害を含む、自らの身体的性別に嫌悪感をもつ、トランスジェンダーの人々である。そして最後に、半陰陽をはじめとする、生殖器や性染色体などの身体的性別が典型的でない、インターセックスと呼ばれる人々である。

なお、こうした性的マイノリティの問題は精神医学的治療の対象とされたことがあったが、

今日では、同性愛・両性愛は治療ではなく、トランスジェンダーについては、本人の希望があった場合には、慎重に性転換手術を検討する流れとなっている。

#### b. 性的マイノリティのアイデンティティ受容プロセス

石丸<sup>2)</sup>によれば、性的マイノリティの場合にも、民族的マイノリティの場合と同じようなアイデンティティ受容のプロセスをたどるといえる。Cross<sup>3)</sup>は、同性愛者のアイデンティティ受容のプロセスを、以下の6つの段階に整理している。

- ①「アイデンティティの混乱」：自分の同性愛的な関心や行動に気づくことで混乱する段階。
- ②「アイデンティティの比較」：異性愛者と自分を比較し、その違いが徐々に明らかになってくる段階。
- ③「アイデンティティの寛容化」：社会的・性的・情動的な必要性を満たすために同性愛コミュニティを探索する段階。
- ④「アイデンティティの受容」：同性愛文化との接触が増えることで、同性愛を肯定的にみられるようになる段階。
- ⑤「アイデンティティの誇り」：同性愛者としての自分に満足を感じる段階。
- ⑥「アイデンティティの統合」：同性愛であることが自分のアイデンティティの中に統合されていく段階。

#### c. アイデンティティ受容プロセスにおける困難

しかし、性的マイノリティのアイデンティティ受容プロセスには、民族的マイノリティの場合とは決定的に異なる点がある。それは、同性愛の場合には、家族の理解を得にくいという問題である。民族的マイノリティの場合、大抵は自分の家族も同じ民族に属しているが、性的マイノリティの場合には、家族は異性愛であり、性指向の差異を打ち明けたからといって、サポートが得られる見込みは乏しい。最も身近であるはずの家族からの拒絶に直面する可能性も高いとは言えない。

同じことは、家族だけに限らず、同性愛者を取り巻くすべての関係性についていえる。同性愛者にとって最もストレスがかかるのは、カミングアウトのときである。なぜなら、それが受容されれば、これまでのように異性愛者を装って窮屈な思いをすることなく、自然な感情を自由に表現できるようになるが、もしも拒絶されれば、社会的サポートを失ったり、疎外に遭遇したりし、自尊心を下げたまま危険もある。事実、少なくとも同性愛者が他者からの拒絶に遭遇しており、その抑うつや不安、孤独感は強く、自尊心が低いことが明らかになっており<sup>4)</sup>、とりわけカミングアウトの直後には、自殺の危険が高いといわれている<sup>5)</sup>。

### 性的マイノリティと自殺の問題

#### a. 性的マイノリティであることは自殺の危険因子か？

自殺予防に関する研究領域においては、かねてより同性愛者や両性愛者は自殺の危険が高いと認識されてきた。米国の高校生を対象とした調査では、同性愛・両性愛の生徒は、異性愛の

生徒に比べて自殺念慮や自殺企図との経験が高率であったという報告がある<sup>6)</sup>。また英国では、性指向に悩んでいる女性生徒は対照群の4倍、男子生徒の2倍、故意の自傷の経験がみられたという<sup>7)</sup>。

しかし、いずれの研究も、性指向自体が自殺関連行動に直接的な影響を及ぼしているとは断言していない。むしろ、物質乱用(ゲイ・コミュニティではしばしば薬物汚染が問題となる)、うつ病罹患、自尊心の低さ、学校における差別・迫害体験、禁欲生活もしくは秘教的パートナーの存在、HIV感染などといった、性的マイノリティであることから派生する問題によって、間接的に自殺関連行動の危険が高まることが指摘されている<sup>8)</sup>。また、注意しなければならぬのは、同性愛・両性愛者などの性指向をもつ者の中には、解離性同一性障害に罹患する者があり、身体的性別とは反対の性をもつ交代人格の異性愛行動が同性愛・両性愛と自覚されている場合がある、ということである<sup>9)</sup>。この場合、自傷や自殺の危険は極めて高い。

なお、筆者が知り得た限りでは、自殺既遂事例を対象とした研究の中で、性的マイノリティと自殺との関連を明らかにしたものは、今のところ存在しない。性指向のようなごく私的な問題の場合、既遂者遺族から後方類的に情報収集を行う心理学的剖検調査による解明には、自ずと限界があるかも知れない。

#### b. 自殺予防における性的マイノリティに特化した対策

性的マイノリティと自殺行動との関連については、早くから漠然と認識されてきたが、上述したようにいまだ十分エビデンスが集積されているとは言えない。したがって、各国の自殺対策の中で積極的な対策とられるまでには至っていない。

そうした中で、英国国立精神保健研究所が中心となつて、ベッドフォードシャー、マンチェスター、カムデンの3都市で展開した自殺予防プロジェクト「リーチングアウト Reaching Out」<sup>10)</sup>では、介入における重点的集団として、性的マイノリティを念頭にいった啓発活動を実践している。このプロジェクトの活動は、自殺リスクの高い若年者——薬物乱用や故意の自傷、犯罪歴をもつ者——に特化したメンタルヘルス・プロモーションであり、若年者の援助希求性を強化することを目的としている。そのプロジェクトのターゲットとして想定されている集団の中に、民族のおよび性的マイノリティの若年者も含まれているのである。実際、そのプロジェクトが作成した、民族の感性に合わせた斬新なデザインなパンフレットの中には、性的マイノリティに対するスティグマ軽減を意識した記述もある。極めて先進的な啓発活動といえるであろう。

### おわりに

民族的マイノリティ、性的マイノリティ、自殺。この3つの問題について考えをめぐらせるとき、20世紀の米国人作家 James Baldwin の小説「もう一つの国 Another country」<sup>11)</sup>を思い出さなければならぬ。その小説は、ニューヨークのハーレムで繰り返られる、自殺した同性愛者の黒人青年とさまざまな人種の芸術家たちの物語である。Baldwin はその物語を、批評家をして「ジャズの言語化に成功した」と言わしめた文体で描き切っている。その圧倒的な迫力は、Baldwin 自身が黒人にして同性愛者であったという、又



らの行動上の変化を引き起こし、身体疾患の予後に悪影響を及ぼしていると考えられています。

身体疾患の予後は、うつを併発すると悪化します。うつがある場合の死亡率は、ない場合と比較しますと、心筋梗塞後は2.3倍、うつと血性心不全では1.8倍、不安定狭心症では3.3倍、冠動脈バイパス術後は2.4倍とあります。心房細動と心不全の合併患者の予後はうつにより1.6倍になるとの研究も最近報告されました。脳卒中は、うつがあると死亡率が高くなる一方、うつは脳卒中のリスク因子でもあり、双方向的な関連が推測されているのです。糖尿病において、糖尿病の重症度が、うつ症状の悪化へ影響している一方で、うつがあることで2型糖尿病が発症しやすくなります。

また、うつ病を併発・合併すると、身体疾患の治療が長引く傾向があり、在院日数が長くなるために、医療費にも影響します。これは患者・家族のみならず、医療機関にとっても望ましいことではないでしょう。

#### ■早期発見の手順

それでは身体疾患のために受診している患者のうつ病やうつ状態を早期発見するためには、主治医・治療チームは何をすればよいのでしょうか。米国心臓病協会 (American Heart Association: AHA) は、2008年にうつと冠動脈疾患のためのガイドラインを発表しました。米国精神医学会も承認しているこのガイドラインは簡便でわかりやすいので、参考までにその概要を、図1に基づいて紹介します。

ガイドラインは、まず2項目の質問に患者にすることを推奨しています。具体的には、この2週間に「ものごとに対してほとんど興味がない、または楽しめない」「気分が落ち込む、憂うつになる、または絶望的な気持ちになる」ことの頻度を、全くない、数日、半分以上、ほとんど毎日の4段階で質問します。2項目とも「ない」「全くない」と「数日」場合はその時点でほぼ終了です。

しかし、どちらかの質問で「あり」「半分以上」と「ほとんど毎日」と回答した場合は、続いて、9項目の質問紙PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) への回答が求められます。PHQ-9とはかかりつけ医のためにSpitzerとRothenkerが開発した9項目版患者健康調査うつモジュールです。すでに日本語版は上島と村松が監修翻訳して有用性の確認もされ

ており、「どこからかのだ質問票」としてダウンロードできます (<http://www.cocoro-h.jp/depression/checksheet/index.html>)。

回答結果を、全くない (0点)、数日 (1点)、半分以上 (2点)、ほとんど毎日 (3点) として合計し、20点以上は重症 (大うつ病性障害の疑い)、9点以下は軽症とされ、その中間が中等症となります (中等症の定義の詳細は論文でご確認ください)。重症と中等症の場合は、うつ病の診断治療の専門医チームを紹介することになります。軽症の場合は、1ヶ月程度の支援・教育を行ってフォローアップし、改善していない場合は、うつの専門医チームを紹介し、その後、適切な治療方法の選択を決定して治療し、経過をモニタリングします。なお、PHQ-9に自殺念慮を問う質問があり、ここに「あり」とチェックした場合は、緊急性を評価して、緊急性がある場合は救急部門に紹介し、ない場合は専門医チームを紹介することになります。

海外の先行研究によると、身体疾患患者のうつ病を見逃され、適切な治療を受けていない場合が少なからずあり、ある海外での研究では急性冠症候群患者の17.6%に中程度以上の抑うつ症状がみられましたが、そのうちの24.6%しか認識されていませんでした。またうつ病の治療が効果的であると考えられる心不全患者のうち、約40%は認識されていなかったという研究もあります。

#### ■治療について

身体疾患を伴ううつ病の治療・連携モデルを図2に示しました。身体疾患で受診している患者の80%は、たとえ落ち込んだとしても、ほとんどは患者自身で回復することができると考えられます。しかし、20%程度は身体医や治療チームの支援が必要で、精神科の関与が望ましいと考えられます。うつ病の主要な治療は、抗うつ薬を中心とした薬物療法、認知行動療法などの精神療法の組み合わせとなります。重症のうつ病は異なりますが、中等症のうつ病に対する第1選択薬は抗うつ薬の中でSSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) あるいはSNRI (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬) です。

ただ、難しいのは、抗うつ薬が第1選択となるときは、抗うつ薬が必須ではない場合との境界が、それほど明確ではないということです。換言すると、

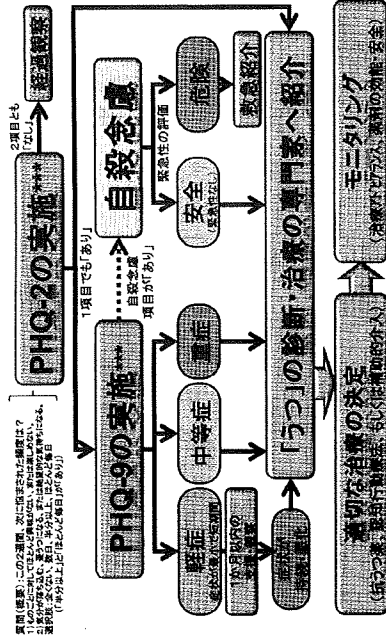


図1 身体疾患患者における「うつ」のスクリーニング例\*\*

\*「うつ」(Depression)とは、うつ病とうつ状態を意味する。  
\*\*米国心臓病協会のガイドライン(Lichman, JH, et al., Circulation, 2008)から作成  
\*\*\*PHQ: Patient Health Questionnaire

抗うつ薬処方を開始する判断に迷うことが少なくありません。不安・不眠やうつ状態を呈している患者の中にうつ病が混在していることも考えられます。重症うつ病や治療抵抗性のうつ病の場合は、専門医による治療が不可欠ですが、軽症・中等症のうつ病の診断と治療方針の決定の際にも、専門医チームの関与が望ましいといえます。

さて、ここで問題になるのは、「うつ」の診断治療の専門医チーム」の各医療機関での充実度です。わが国には病院が約8,700ありますが、いわゆる総合病院で精神科のあるのは約330病院 (精神科病床が50%未満の病院数)、精神科病床はないものの精神科医が勤務しているのは約190病院です。たとえば、循環器科の設備が充実していると考えられる構込み型除細動器 (ICD) 認定施設337病院 (平成21年2月) のうち、精神科を有するのは推定96施設 (28.5%) です。多くの急性期病院では、身体疾患に伴ううつ病が2割程度の患者に見られるにもかかわらず、うつ病の診断治療の専門医チームが少ないという現実があるのです。

方策は2方向から考えられます。ひとつは総合病院での精神科医の確保充実です。現在でも総合病院精神科が閉鎖される事例がある一方で、平成20年の診療報酬改定で、救急部門に搬送された自殺未遂者に精神科医が診察することによる加算 (3000点)

や、かかりつけ医がうつ病を疑われる患者を精神科へ紹介することによる加算 (200点) が新設され、この制度を活用する病院も出てきています。専門医チームに、リエゾンナースや臨床心理士などの職種を配置する病院もあります。

方策のもうひとつの方向は、身体科医および治療チームが、うつ病の診断・治療技術を高めることです。専門医チームへの紹介と比較することを自覚する必要があることと、また紹介アセスメントでも、専門医も待たれず、かつ同時に、身体科医および治療チームは、適切なうつ病の診断・治療の提供に対して責任があることを自覚する必要があります。専門治療が遅れ、うつ病が遷延化してから紹介される事例を精神科臨床ではよく遭遇するといわれています。近年ではうつ病の最新の診断治療に関する成書や研修プログラムが、比較的容易に入手・受講することができるようになり、ぜひ活用していただきたいと思います。とはいえ、判断に迷う時のために、診療所等々も含め、相談できる専門医チームとの連携が重要となります。

■メカニズムの解明に向けたチャレンジ  
身体疾患に伴ううつ病の合併・併存の多い頻度から、両者に類似のメカニズムが働いていることが推察されます。関連メカニズムには、さまざまな仮説がありますが、簡略化すると一様に生物学的要因

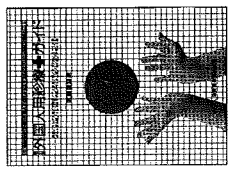


いた抑うつ症状と血糖コントロールの改善のための  
 診療スキルの開発・検討などを開始しています。当  
 センターは国立循環器病センターと国立国際医療セ  
 ンターでの研究に関係しており、また先進的な医療  
 機関への共同研究・臨床支援を始めています。身体  
 疾患に苦しむ患者の精神科的な治療の最適化とコミ  
 ュニケーションの向上につながるがよう、これからの  
 取り組みの成果が期待されています。

（参考文献）  
 樋口輝彦：抑え続ける？うつ病。医療の広場 49  
 (7)：4-7, 2009.  
 樋口輝彦：うつ病。日本医事新報社, 2008.  
 小川朝生, 内富庸介（編集）：精神腫瘍学クイック  
 リファレンス, 創造出版, 東京, 2009.

# 医療機関に必携の書 改訂版 2000円税別+送料実費

## 外国人用診療ガイド



改訂のポイント  
 本書改訂版の出版にあたり、要望の多い4ヵ国語を追加して、使い勝手の良いバ  
 インダー形式としました。  
 病院の総合案内、外来窓口、各診療科受付等の各職場に常備していただくこ  
 スムースな診療ができ、非常に便利な1冊となります。

詳しい資料とお申し込みは、  
 政策医療振興財団  
<http://www1.biz.biglobe.ne.jp/~s-iryou/>  
 〒105-0001 東京都港区虎ノ門3-17-7 平井ビル6F  
 TEL. 03-5776-2525 FAX. 03-5776-2526

財団法人 政策医療振興財団

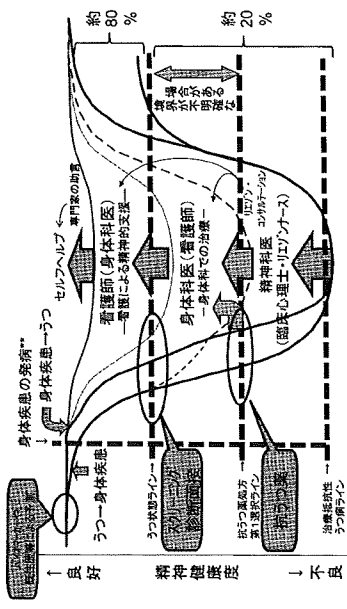


図2 身体疾患に伴う「うつ」の治癒・連携モデル

(免疫、神経内分泌および炎症)、前述した行動上の  
 要因(喫煙、身体活動、アルコール、食行動、アド  
 とアラタン)、そしてその他の要因(社会経済状況、  
 養育環境および性格・行動特性)に分類することが  
 できます。うつは、これらの要因が複合して、身体  
 疾患・増悪に関係していると考えられます。  
 一方で、身体疾患も、これらの複合要因を介してう  
 つの発症・増悪に発展していると考えられ、双方向  
 的な関連性が指摘されています。

少し生物学的要因について説明しますと、身体疾  
 患とうつについては、免疫、神経内分泌および炎症に関す  
 る生体調整系を介した相互関係が存在すると考えら  
 れています。精神的ストレスは、ホルモン・神経内  
 分泌因子の分泌を増加させるなどして、血圧や血糖  
 を上昇させます。また精神的ストレスの認知は、視  
 床下部・下垂体・副腎皮質系を亢進させ、肥満や糖  
 原病につながるコルチゾールの過剰の放出を促しま  
 す。

一方で、糖尿病ではIL-1, IL-6やTNF- $\alpha$ などの炎  
 症性サイトカインが増加します。これらは、うつ病  
 に類似する非特異的な症状である拒食や疲労、また  
 精神運動活動やセロトリン活性の低下などを引き起  
 こします。循環器病においては、糖尿病に関連する  
 メカニズムに加え、血小板の活性化、内皮機能不全  
 と血管炎症、圧容体感受性低下、心拍変動減少等

の自律神経機能および神経内分泌機能を介して影響  
 しあっているとの仮説が提起されています。  
 また精神的な問題を抱える患者では睡眠障害が合  
 併しやすいと、不眠自体もうつ症状の一つ、睡眠障害  
 が存在すると身体活動が減少すると同時に、グルー  
 ンなどの食欲調節ホルモンの影響で食糧が促進され  
 て耐糖能を増進させるという報告があります。循環  
 器疾患においては睡眠障害、特に不眠のあるうつ患  
 者によくみられる睡眠時無呼吸症候群が予後のリス  
 ク因子であるといわれており、三者の関連が推測で  
 きます。

■おわりに  
 冒頭に紹介したシンポジウムは、身体疾患に伴う  
 うつ病へのアプローチを考える上で、新たな取り組み  
 みのはじまりということが出来ます。国立がんセン  
 ターでは、精神腫瘍科という専門部署を1995年に立  
 ち上げて、多くの成果をだしてきました。国立循環  
 器センターは、循環器緊急症候群におけるうつ病治  
 療の頻度等の研究を計画するとともに、すでに急  
 性期循環器疾患登録における「退院時処方」におい  
 て「抗うつ薬投与」(SSRI, SNRI, 3薬系抗うつ薬  
 (TCA), その他)の項目を新たに追加して分析を  
 開始しています。また、国立国際医療センターでは、  
 外来糖尿病患者におけるうつ病有病率調査、および  
 うつ病併発糖尿病患者に対する心理療法的介入を用



カレント・トピックス

身体疾患とうつ病：これからの取り組み

伊藤 弘人\*

1. はじめに
身体疾患とうつ病には強い関連がある。本論では、身体疾患とうつ病に関するこれからの取り組みを、depression(うつ病およびうつ状態)に焦点をあて、循環器病と糖尿病を中心に論じる。Depressionとする理由は、先行研究では質問紙調査によるうつ状態と身体疾患との関連を検討している場合が多く、抗うつ薬服用の有無を検討していることにはあるものの、うつ病に関する診断面接がなされることは稀であるためである。これまでもうつ状態を含むいわゆる広義のdepressionの検討でさえ、エビデンスが蓄積されていることは注目に値する。なおがんのうつ病については、国立がんセンターを中心とこれまでも多くの成果があり、成書<sup>1)</sup>を参考にされた。

2. 身体疾患におけるdepressionの頻度
身体疾患患者におけるdepression(10.3%<sup>17)</sup>)に比較して高率である。表1はEvans, D.L.らの総説<sup>18)</sup>をベースにその後のデータを加味した身体疾患患者におけるdepressionの有病率である。わが国での死因の第1位のがん、第2位的心疾患、第3位の脳血管疾患、および神経疾患などで、特に高率にみられる。可能性を否定できない人を含めると

Physical illness and depression.
\*国立精神・神経センター精神保健研究所社会精神科医部
(〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1)
Hiroto Ito, Ph.D., Department of Social Psychiatry, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawa-Higashi-cho, Kodaira-shi, Tokyo, 187-8553 Japan.

2,210万人(平成19年国民健康・栄養調査)と推計されている糖尿病においても、depressionの高評価方法で違いはあるものの、depressionは高率にみられる。身体疾患にdepressionを併発すると、医療費は一般に増加する。慢性疾患の場合、depressionは、医療費を50%増加させるとの説もある<sup>19)</sup>。

3. 身体疾患とdepressionとの関連と予後
身体疾患の予後はdepressionを併発すると増悪する。特に循環器病と糖尿病においては、depressionが身体疾患の予後・アウトカムへ悪影響を及ぼすことは、すでに確立した見解ということができる<sup>20,21)</sup>。循環器疾患における死亡率は、たとえば心筋梗塞後ではdepressionがあることで2.3倍<sup>22)</sup>、うつ病性心不全では1.8倍<sup>23)</sup>、不狭心症では3.3倍<sup>24)</sup>、冠動脈バイパス術後では2.4倍<sup>25)</sup>となる。心房細動と心不全の合併患者の死亡率がdepressionがあると1.6倍になるとの研究が最近報告されている<sup>26)</sup>。脳卒中については、29年間の追跡でdepressionがあると死亡率が高いことが示されている<sup>27)</sup>。一方、depressionは、脳卒中のリスクファクターとするという研究<sup>28)</sup>があり、双方向的な関連が推測できる。

糖尿病においては、メタ分析で示されたHbA1cとうつ状態の重症度との有意な正の関連<sup>29)</sup>は、糖尿病の重症度が、depressionへ影響していることを示唆している。一方で、depressionが2型糖尿病の発病に寄与しているという結果(相対リスク:1.6<sup>30)</sup>)は、うつ病が糖尿病発病に影響していることを示している。現段階では、depression

表1 身体疾患患者におけるdepressionの有病率\*

Table with 2 columns: Disease (心疾患, アルツハイマー病, etc.) and Prevalence (17-27%, 30-50%, etc.).

\*Anderson, R.J.ら。\*\*\*Rubin, R.R.ら。

は糖尿病に対する二次的反応というよりは、糖尿病の「独立」したリスク要因であるというのがほぼ共通した認識である<sup>2,30,31)</sup>。

4. 考えられるメカニズム

身体疾患とdepressionとの関連メカニズムには、さまざまな仮説があるが、一般に生物学的要因(免疫、神経内分泌および炎症)と行動上の要因(喫煙、身体活動、アルコール、食行動、アドレナリン)に分類される。Depressionは、これらの要因を介して、身体疾患の発症・増悪に関係していると考えられる。一方で、身体疾患も、これらの要因および精神的不調を介してdepressionの発症・増悪に発展し、双方向性の関連が提起されている。

1) 生物学的要因

身体疾患とdepressionには、免疫、神経内分泌および炎症に関する生体調節系を介する相互関係が存在すると考えられている。耐糖能とdepressionとの間には生体調節系を介したきわめて緊密で、かつ複雑な関係が成立していることが明らかにされつつある。精神的ストレスは、カテコールアミン、グルカゴン、グルココルチコイドや成長ホルモンなどの血糖上昇作用を有するホルモン・神経内分泌因子の分泌を増加させる。精神的ストレスの認知は、前頭皮質・扁桃体を刺激し、視床下部・下垂体・副腎皮質系を亢進させ、コルチゾールの放出を促し、過剰で持続的なコルチゾールは海馬を萎縮させる。また、グルコース代謝が大うつ病性障害患者の外側前頭前皮質で低下しているという研究結果から、グルコース輸送体(glucose transporter: GLUT1), 特にGLUT1

および3における糖尿病とうつ病との関連を指摘する研究者も存在する。糖尿病では、IL-1, IL-6やTNF-αなどの炎症性サイトカインが増加するが、これらは、うつ病に類似する非特異的な症状である拒食や疲労、また精神運動活動やセルフケア活動の低下などを惹起する。

循環器病においては、糖尿病に関連する上記のメカニズムに加え、血小板の活性化、内皮機能不全と血管炎症、圧受容体感受性低下、心拍変動減少等の自律神経機能および神経内分泌機能を介して影響し合っているとの仮説が提起されている<sup>32,33,34,35,36)</sup>。

精神的な問題を抱える患者では睡眠障害が合併しやすく、不眠自体もdepressionの症状である。睡眠障害が存在すると身体活動が減少すると同時に、摂食調節ホルモンであるレプチンが低下し、グレリンが上昇して摂食を促進する方向に作用し、耐糖能を抑制させることが報告されている。睡眠障害と耐糖能異常とは密接な関連があり<sup>37)</sup>、循環器疾患においては睡眠障害、特に睡眠時無呼吸症候群が予後のリスクファクターであることが示されている<sup>38)</sup>。

2) 行動上の要因

行動上の要因が、身体疾患とどこころの問題に介在しているという点については、多くの研究の蓄積がある<sup>39,40)</sup>。特に治療へのアドヒアランスの低下、喫煙、アルコール摂取、運動不足などは、両者に共通する特徴である。その背景として考えられることには、治療の効果に関する期待の低下、中断や社会的孤立、認知機能や記憶力の低下、食生活、運動や健康自己管理への関心の低下がある。さらに、治療に大きく影響する家族の役

頭も、身体疾患と精神疾患との関係に寄与していると考えられる。

うつ病を有しているとは良好な血糖コントロールが維持できず糖尿病合併症が増加するため<sup>7)</sup>、糖尿病とうつ病を併発している患者へのケアには注意を要する。循環器病については、急性期の患者の治療へのアドヒアランスは糖尿病とは異なること考えられるが、病後に日常生活に復帰してから、類似した傾向を示す可能性が高い。

### 3) その他の要因

なお、depressionと身体疾患の間に介在する要因には、その他の原因が基礎にあることも想定されている。社会経済状況、養育環境、心理社会的困難、性格・行動特性、遺伝要因などである。低い社会経済状況、劣悪な養育環境や心理社会的困難は、行動上のリスク要因を高める。また、現在では否定的な結論が多くなる循環器疾患がタイプA行動パターンに多くみられるという仮説<sup>20)</sup>のように、性格・行動特性は、特に循環器領域で多くの研究がなされてきた。なお、2009年の系統的レビューで「怒り」と「敵意」とが循環器疾患のリスクを高めることが示されている<sup>9)</sup>。なお、遺伝学的アプローチにおいては、セロトニントランスポーターの遺伝子多型については、日本<sup>21)</sup>などからの研究成果があり、今後の研究の進展が期待できる<sup>22)</sup>。

### 5. 合併・併発患者の治療について

糖尿病とうつ病を併発する患者に対して、認知行動療法がHbA1cを改善するとの研究がある<sup>23)</sup>。しかし複合的なうつ病治療(薬物療法/問題解決療法)を行った米国での研究結果では、うつ病の転帰には有意な効果が認められたものの、血糖コントロールや糖尿病の自己管理については、通常のアプローチ以上の効果は認められていない。現在、糖尿病患者のdepressionに対して、12のRCTが登録されている<sup>24)</sup>。具体的には2つの薬物治療介入、5つの心理学的介入、および5つの複合介入であり、現在も検索が続けられているのが現状である<sup>25)</sup>。

循環器病とdepressionの併発・合併患者に対

する治療は、抗うつ薬のdepressionへの効果が確認されている<sup>19)</sup>。しかし、認知行動療法の効果研究においては、循環器病のアウトカムを改善するには至らなかった<sup>26)</sup>。現在、sertralineの効果についてRCT研究がなされている<sup>27)</sup>。

### 6. おわりに

身体疾患とdepressionとの関係は明確にはなってきたが、そのメカニズムについては、いまだ明確なエビデンスまでには至っていない。うつ状態が身体疾患に伴うものか、うつ病ゆえのものかについて、明確に判別できないことも少なくなく、身体疾患とdepressionとの関係に困難な点も存在する。近年の動向を大胆にまとめるとすれば、身体疾患とdepressionに加え、循環器疾患においては怒りと敵意との関連が、糖尿病においては睡眠障害や摂食行動との関連が、注目されている。

身体疾患患者のdepressionは見逃され、適切な治療を受けていない場合は少なからずある。急性冠症候群患者の17.6%が中程度以上のうつ状態であったが、そのうち24.6%しか認識されていない<sup>28)</sup>。また心不全患者でdepressionの治療が有効と考えられる患者のうち、約40%(病院医師の36.2%;プライマリケア医の36.8%)は、認識されていない<sup>29)</sup>。治療という現状を考えると、depressionの適切な診断・治療の普及をベースに、この領域の基礎・臨床研究が活発になることが期待されている。平成22年度に独立行政法人化を迎える6つの国立高度専門医療センターでは、それぞれの身体疾患と精神疾患との関連に取り組みが開始された。身体疾患とdepressionとを併発する患者への適切な治療をめざした取り組みが始まっている。

### 文 献

- 1) Amin, A.A., Jones, A.M., Nugent, K. et al.: The prevalence of unrecognized depression in patients with acute coronary syndrome. *Am. Heart J.* 152:928-934, 2006.
- 2) Anderson, R.J., Freedland, K.F., Clouse, R.E. et al.: The prevalence of comorbid depression in

adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 24:1069-1078, 2001.

- 3) Berkman, L.F., Blumenthal, J., Burg, M. et al.: Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. *JAMA.* 289:3106-3116, 2003.
- 4) Blumenthal, J.A., Lett, H.S., Babyak, M.A. et al.: Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. *Lancet.* 362:604-609, 2003.
- 5) Bonsignore, M.R. and Zito, A.: Metabolic effects of the obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular risk. *Arch. Physiol. Biochem.* 114:255-260, 2008.
- 6) Chida, Y. and Steptoe, A.: The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 53:936-946, 2009.
- 7) de Groot, M., Anderson, R., Freedland, K.E. et al.: Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom. Med.* 63:619-630, 2001.
- 8) Dickens, C., McGowan, L., Percival, C. et al.: New onset depression following myocardial infarction predicts cardiac mortality. *Psychosom. Med.* 70:450-455, 2008.
- 9) Evans, D.L., Charney, D.S., Lewis, L. et al.: Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol. Psychiatry.* 58:175-189, 2005.
- 10) Everson, S.A., Roberts, R.E., Goldberg, D.E. et al.: Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch. Intern. Med.* 158:1133-1138, 1998.
- 11) Frasure-Smith, N., Lesperance, F., Habra, M. et al.: Elevated depression symptoms predict long-term cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation.* 120:134-140, 2009.
- 12) Glassman, A.H., O'Connor, C.M., Califf, R.M. et al.: Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA.* 288:701-709, 2002.
- 13) Jiang, W., O'Connor, C., Silva, S.G. et al.: Safety and efficacy of sertraline for depression in pa-
- 14) Jonas, B.S. and Mussolino, M.E.: Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosom. Med.* 62:463-471, 2000.
- 15) Joynt, K.E., Whellan, D.J. and O'Connor, C.M.: Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol. Psychiatry.* 54:248-261, 2003.
- 16) Katon, W.J.: Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol. Psychiatry.* 54:216-226, 2003.
- 17) Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Zhao, S. et al.: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry.* 51:8-19, 1994.
- 18) Knutson, K.L. and van Cauter, V.: Association between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1129:287-304, 2008.
- 19) Koenig, H.G.: Recognition of Depression in Medical Patients with Heart Failure. *Psychosomatics.* 48:338-347, 2007.
- 20) Lesperance, F., Frasure-Smith, N., Juneau, M. et al.: Depression and 1-year prognosis in unstable angina. *Arch. Intern. Med.* 160:1354-1360, 2000.
- 21) Lévy, P., Bonsignore, M.R. and Eckel, J.: Sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur. Respir. J.* 34:243-260, 2009.
- 22) Lustman, P.J., Anderson, R.J., Freedland, K.E. et al.: Depression and poor glycemic control: a meta-analysis review of the literature. *Diabetes Care.* 23:934-942, 2000.
- 23) Lustman, P.J., Griffith, L.S., Freedland, K.E. et al.: Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 129:613-621, 1998.
- 24) Mezuk, B., Eaton, W.W., Albrecht, S. et al.: Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 31:2383-2390, 2008.
- 25) Musseiman, D.L., Bowling, A., Gilles, N. et al.:

- The interrelationship of depression and diabetes. In: (ed.) Stepoe, A. *Depression and Physical Illness*. Cambridge University Press, Cambridge, p.163-194. 2007.
- 26) Myrtek, M.: Meta-analysis of prospective studies on coronary heart disease, type A personality, and hostility. *Int. J. Cardiol.*, 79: 245-251. 2001.
- 27) Nakatani, D., Sato, H., Sakata, Y. et al.: Influence of serotonin transporter gene polymorphism on depressive symptoms and new cardiac events after acute myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 150: 652-658. 2005.
- 28) 小川朝生, 内藤康介(編集): *精神腫瘍学クイックリアレンス*. 創進出版, 東京. 2009.
- 29) Petrak, F. and Herpertz, S.: Treatment of depression in diabetes: an update. *Curr. Opin. Psychiatry*, 22: 211-217. 2009.
- 30) Prince, M., Patel, V., Saxena, S. et al.: No health without mental health. *Lancet*, 370: 859-877. 2007.
- 31) Rubin, R.R., Knowler, W.C., Ma, Y. et al.: Depression symptoms and antidepressant medicine use in Diabetes Prevention Program participants. *Diabetes Care*, 28: 830-837. 2005.
- 32) Sherwood, A., Blumenthal, J., Trivedi, R. et al.: Relationship of depression to death or hospitalization in patients with heart failure. *Arch. Intern. Med.*, 167: 367-373. 2007.
- 33) Stepoe, A.: *Depression and Physical Illness*. Cambridge University Press, Cambridge. 2007.



Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/schres](http://www.elsevier.com/locate/schres)

## Prevalence of diabetes and antipsychotic prescription patterns in patients with schizophrenia: A nationwide retrospective cohort study

Yasuyuki Okumura<sup>a,\*</sup>, Hiroto Ito<sup>a</sup>, Mika Kobayashi<sup>a</sup>, Ken Mayahara<sup>b</sup>, Yoshio Matsumoto<sup>b</sup>, Junichi Hirakawa<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Social Psychiatry, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan  
<sup>b</sup> Health-Economics Committee of Japanese Association of Psychiatric Hospitals, Tokyo, Japan

### ARTICLE INFO

**Article history:**  
 Received 28 September 2009  
 received in revised form 22 January 2010  
 Accepted 19 February 2010  
 Available online 20 March 2010

**Keywords:**  
 Prevalence  
 Diabetes mellitus  
 Antipsychotic agents  
 Comorbidity

### ABSTRACT

**Introduction:** Despite an increasing concern that atypical antipsychotics seem to have a stronger diabetogenic risk than conventional antipsychotics, little information is available on the prevalence of diabetes among schizophrenia patients, and prescription patterns for patients with comorbid schizophrenia and diabetes in Japan.

**Objectives:** To compare the prevalence of diabetes between schizophrenia patients and the general population and to investigate whether diabetes status correlates the prescription patterns of antipsychotics at hospital discharge.

**Methods:** Schizophrenia patients who were discharged between April 2004 and March 2005 and who continued to receive outpatient treatment from 526 hospitals were included in this retrospective open cohort study. We collected information about the doctor diagnosis of diabetes during hospitalization, and drug prescriptions for schizophrenia at hospital discharge using medical charts.

**Results:** The overall prevalence of diabetes was 8.6% among patients with schizophrenia. Compared with the general population, the estimates of diabetes prevalence in the schizophrenia population were 2.6–10.8 percentage point higher among males aged 30–49 years, and 1.9–9.9 percentage point higher among females aged 40–59 years. The odds of being prescribed conventional antipsychotics were about 2 times higher among patients with diabetes than without diabetes, relative to atypical and combination of conventional and atypical antipsychotics. These results were robust across various sensitivity analyses.

**Conclusion:** When treating schizophrenia patients with preexisting diabetes, psychiatrists need to monitor the occurrence of diabetes regularly regardless of antipsychotic class, strike a balance, and provide the most efficacious antipsychotic medication.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Schizophrenia is associated with impaired glucose tolerance as well as increase prevalence and incidence of diabetes (Bushie and Holt, 2004; Holt et al., 2005; Rouillon and Sorbara, 2005). The prevalence of diabetes among schizophrenia

patients ranges from 2 to 20% (Chien et al., 2009; Cohen et al., 2006a,b; De Hert et al., 2006; Dixon et al., 2000; Hung et al., 2005; Mulhejce et al., 1996; Philippe et al., 2005; Regenstein et al., 2002; Ryan et al., 2003; Sermjak et al., 2003; Subramaniam et al., 2003; Suvisaari et al., 2008; Tabata et al., 1987; Voruganti et al., 2007). Compared with the general population, these estimates of prevalence are 2–5 times higher among patients with schizophrenia (Chien et al., 2009; Cohen et al., 2006a; De Hert et al., 2006; Suvisaari et al., 2008).

Several factors may contribute to concurrent schizophrenia and diabetes. For example, hereditary factors, early environmental factors, lifestyle, and side effects of antipsychotics are

\* Corresponding author. Department of Social Psychiatry, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-8 Gakko Higashi, Tsukuba 305-8555, Tokyo, Japan. Tel.: +81 42 346 2046; fax: +81 42 346 2042.  
 E-mail address: [yokumura@ncnp.go.jp](mailto:yokumura@ncnp.go.jp) (Y. Okumura).

likely to be important contributing factors for diabetes among schizophrenia patients (Holt et al., 2004). Although atypical antipsychotics are considered first line treatment for patients with schizophrenia (Falkai et al., 2005; National Institute for Clinical Excellence, 2003), there has been increasing concern that atypical antipsychotics seem to have a stronger diabetogenic risk than conventional antipsychotics (Cohen, 2004). Given a serious health risk, the combined American Diabetes Association and American Psychiatric Association consensus committee concluded that regular monitoring for the occurrence of diabetes is important for all patients receiving atypical antipsychotics (American Diabetes Association et al., 2004).

In Japan, 7 atypical antipsychotics (risperidone since 1996, perospirone since 2001, quetiapine since 2001, olanzapine since 2001, aripiprazole since 2006, bionanserin since 2008, and clozapine since 2009) have been approved for the treatment of schizophrenia. However, olanzapine and quetiapine have been contraindicated in the presence of diabetes since 2002, because it was reported that 2 out of 9 cases died of diabetic coma during treatment with olanzapine between February 2001 and December 2001, and 1 out of 13 cases died during treatment with quetiapine between February 2001 and September 2002. Based on these reports, regular monitoring for the occurrence of diabetes is recommended when using all atypical antipsychotics (Murasaki et al., 2008).

However, a meta-analytic review has not ascertained whether treatment with atypical antipsychotics involves an increased diabetes risk compared to that with conventional antipsychotics (Smith et al., 2008). Smith et al. (2008) focused on a sample of 11 studies in patients with schizophrenia, where atypical antipsychotics were compared with conventional antipsychotics and diabetes was an outcome. They reported that atypical antipsychotics were associated with a small increased relative risk [RR] for diabetes compared with conventional antipsychotics (RR 1.32; 95% confidence interval [CI], 1.15–1.51). Furthermore, a systematic meta-analysis of Japanese studies examining the relationship between atypical antipsychotic use and hyperglycemia-related adverse events suggests that, compared with olanzapine and quetiapine, the diabetes risk of other atypical antipsychotics was not significantly different (Okumura et al., 2010). Okumura et al. (2010) focused on a sample of 6 studies in Japanese patients with schizophrenia, where olanzapine and quetiapine were compared with risperidone and perospirone, and fasting plasma glucose and diabetes were outcomes. They reported that olanzapine and quetiapine were not associated with an increased weighted mean difference [WMD] for hyperglycemia-related adverse event compared with other atypical antipsychotics (WMD,  $-0.07$ ; 95% CI  $-0.32$  to  $0.19$ ). The 2 meta-analytic reviews found poor methodological quality in most studies and were only able to make tentative conclusions about the potential risk for diabetes during treatment with atypical antipsychotics (Okumura et al., 2010; Smith et al., 2008).

To the best of our knowledge, no multicenter study has ever investigated the prevalence of diabetes among Japanese schizophrenia patients. Moreover, little is known about the prescription pattern for patients with comorbid schizophrenia and diabetes. This research aims (1) to compare the prevalence of diabetes between schizophrenia patients and the general population in Japan, and (2) to investigate whether diabetes

status correlates the prescription patterns of antipsychotics at hospital discharge.

## 2. Methods

### 2.1. Study population

Data for the present study were collected as a part of a larger study funded by the Japanese Association of Psychiatric Hospitals (JAPH). The main theme of this project examined the effectiveness of day care activities and antipsychotics for discharged patients with schizophrenia. The details regarding this project have been provided elsewhere (Kobayashi et al., submitted for publication; Mayahara et al., 2007). Briefly, we conducted a retrospective open cohort study of 1215 member hospitals of the Japanese Association of Psychiatric Hospitals (JAPH) in 2007. Our study population comprised all schizophrenia patients who were discharged between April 2004 and March 2005 and who continued to receive outpatient treatment from JAPH member hospitals. A systematic sampling technique was used to take every fifth schizophrenia patient from the medical records. The exclusion criteria were (1) age <20 or >99 years, (2) the absence of information on gender, diabetes status during hospitalization, or prescriptions for antipsychotics at hospital discharge. Our study protocol was approved by the ethics committees of the JAPH and the National Center of Neurology and Psychiatry.

### 2.2. Assessment

A record administrator from each hospital retrospectively reviewed patient medical charts. We collected information as follows: (1) socio-demographic characteristics (gender and age), (2) psychiatric characteristics (duration of schizophrenia, length of hospitalization, and Global Assessment of Functioning [American Psychiatric Association, 2000] score at hospital discharge), (3) clinical measures during hospitalization (body mass index, fasting plasma glucose, HbA<sub>1c</sub> level, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, total cholesterol, neutral fats, history of myocardial infarction or angina, and history of other physical illness), (4) a doctor diagnosis of diabetes during hospitalization, and (5) drug prescriptions for schizophrenia at hospital discharge. In addition, we collected information about (1) psychiatric hospitalization within 18 months of hospital discharge, (2) use of daycare services after hospital discharge, and (3) status of smoking and non-smoking during hospitalization, although we did not use these variables in the present study.

### 2.3. Definition of diabetes

In schizophrenia data from the present study, we defined a case of diabetes as a patient (1) being diagnosed with diabetes during hospitalization, and (2) not receiving olanzapine or quetiapine that are contraindicated for diabetes patients. This definition could result in a conservative estimate of diabetes because there would be a substantial under-recognition of diabetes among patients with schizophrenia (Voruganti et al., 2007).

In general population data from the National Health and Nutrition Survey, which was a population-based study

conducted by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan in November 2006 (Ministry of Health, 2006), individuals were categorized as having diabetes on the basis of an HbA<sub>1c</sub> ≥6.1% or current diabetes treatment. In this survey, a total of 4296 people aged ≥20 years were randomly selected from the Japanese population using a cluster sampling procedure.

### 2.4. Definition of antipsychotic prescription patterns

We extracted all antipsychotic prescriptions for both regular and when-required use at hospital discharge. Prescription patterns reported in this study represent the single point prevalence at the time of hospital discharge. We classified antipsychotics as conventional and atypical drugs. Conventional antipsychotics included chlorpromazine, levomepromazine, thioridazine, propiclidazine, prochlorperazine, trifluoperazine, perphenazine, fluphenazine, chlorpromazine hydrochloride, promethazine hydrochloride-phenobarbital, haloperidol, bromperidol, timiprone, floropipamide, spiperon, moperone, pimozide, sulpiride, nemonapride, sultopride, tiapride, caripramine, clozapamine, mospiramine, xyperazine, zotepine, haloperidol decanoate, and fluphenazine decanoate. Atypical antipsychotics included risperidone, perospirone, quetiapine, and olanzapine. Aripiprazole, bionanserin, and clozapine were not included in the study because they were not approved for use until the study period.

### 2.5. Statistical analyses

The age- and gender-specific prevalence of diabetes among schizophrenia patients was obtained and compared with the prevalence of diabetes among general population which was investigated by the National Health and Nutrition Survey (Ministry of Health, 2006). Furthermore, we investigated whether diabetes status correlates the prescription patterns of antipsychotics at hospital discharge, using multinomial logistic regression (Long, 1997) with gender and age as controlled variables. In a similar manner, antipsychotic prescription drug patterns were compared between patients with and without diabetes. A *P* value of <0.05 was considered statistically significant. All analyses were conducted using R 2.8.1 (R Development Core Team, 2008).

### 2.6. Sensitivity analyses

In the above analyses, we considered patients receiving olanzapine or quetiapine not to have diabetes, because these antipsychotics are contraindicated in the presence of diabetes. However, there are possibilities that psychiatrists prioritize the management of psychosis over concerns about the potential metabolic abnormalities of olanzapine and quetiapine. In addition, because antipsychotics may have a differential propensity to cause weight gain (Leucht et al., 2009), there are possibilities that antipsychotics with a high propensity to cause weight gain (for example, olanzapine) may be avoided in patients with a high body mass index [BMI], regardless of diabetes status. Recognizing that the results might be influenced by the definition of diabetes and by adjusting for BMI, we conducted sensitivity analyses. We repeated our analyses (1) defining a case of diabetes as a patient being diagnosed with

diabetes during hospitalization, irrespective of their prescribed antipsychotics, and not adjusting for BMI, (2) defining a case of diabetes as a patient being diagnosed with diabetes during hospitalization and not receiving olanzapine or quetiapine, and adjusting for BMI, and (3) defining a case of diabetes as a patient being diagnosed with diabetes during hospitalization, irrespective of their prescribed antipsychotics, and adjusting for BMI.

## 3. Results

### 3.1. Participants

Fig. 1 illustrates the selection process. Between April 2004 and March 2005, 21,396 patients with schizophrenia were discharged and continued to receive outpatient treatment from 526 JAPH member hospitals. A total of 4176 patients were selected by a systematic sampling procedure. We excluded 327 patients (7.8%) using the exclusion criteria. In total, 3849 patients with schizophrenia remained for analysis.

The cohort characteristics are summarized in Table 1. Males and females were equally represented in the study population with a mean age of 45.3 (standard deviation [SD], 14.3) years. The mean disease duration was 17.8 (SD, 12.8) years. Of all patients, 34.3% were cases of schizophrenia who were hospitalized for the first time. The median length of hospitalization was 86 (inter quartile range, 36–193) days. The mean Global Assessment of Functioning (American Psychiatric Association, 2000) score at hospital discharge was 55.1 (SD, 16.0). Conventional antipsychotics were used by 28.3% patients, atypical antipsychotics were used by 31.2%, and a combination of conventional and atypical antipsychotics were used by 40.6%. We did not use information about fasting plasma glucose and HbA<sub>1c</sub> level to define diabetes status in schizophrenia data from the present study, because of substantial proportions of missing data on these variables (28.5% and 82.3%, respectively).

### 3.2. Prevalence of diabetes

The overall prevalence of diabetes was 8.6% (95% CI, 7.7–9.5) among patients with schizophrenia. The age- and gender-specific prevalence of diabetes is summarized in Table 2. The highest prevalence (19.3%) occurred in male patients aged ≥70 years, whereas the highest prevalence (14.2%) in female patients occurred in groups aged 50–59 years and ≥70 years. There was a significantly higher prevalence of diabetes in subgroups of schizophrenia patients (*p* < .05) when data from individuals in the same age group were compared in a survey of the Japanese general population (Ministry of Health, 2006). The differences between proportions were 2.56–10.77 percentage points among male patients aged 30–49 years, and 1.89–9.92 percentage points among female patients aged 40–59 years. Diabetes-related clinical measures (e.g., body mass index) were higher than those without diabetes (Table 1).

### 3.3. Prescription patterns of antipsychotics at hospital discharge

Relative to atypical antipsychotics, keeping gender and age constant, the adjusted odds of being prescribed conventional antipsychotics were 2.00 times greater (95% CI, 1.49–2.69) among patients with diabetes than those without diabetes (Table 3). Moreover, relative to the combination of conventional



and atypical antipsychotics, the odds of being prescribed conventional antipsychotics were 1.84 times greater (95% CI, 1.41–2.41) among patients with diabetes (Table 3). Among conventional antipsychotics, the presence of diabetes significantly increased the odds of being prescribed levomepromazine, haloperidol, and zotepine (Table 4).

3.4. Sensitivity analyses

We conducted sensitivity analyses to evaluate the influence of the definition of diabetes and adjusting for BMI. Details of sensitivity analyses are provided in Supplemental Tables. First, to evaluate the influence of the definition of diabetes, analyses were performed in which we defined a case of diabetes as a patient being diagnosed with diabetes during hospitalization, irrespective of their prescribed antipsychotics. The overall prevalence of diabetes was 8.9% (95% CI, 8.0–9.8) of the 3849 patients with schizophrenia. After adjusting for gender and sex, odds of being prescribed conventional antipsychotics were higher among patients with diabetes than without diabetes, relative to atypical (odds ratio [OR], 1.85; 95% CI, 1.38–2.47) and combination of conventional and atypical antipsychotics (OR, 1.73; 95% CI, 1.32–2.25).

Second, to evaluate the influence of adjusting for BMI, analyses were performed in which we defined a case of diabetes as a patient being diagnosed with diabetes during hospitalization and not receiving olanzapine or quetiapine. The overall prevalence of diabetes was 8.8% (95% CI, 7.8–9.8) of the 2921 patients with schizophrenia. After adjusting for gender, sex, and BMI, odds of being prescribed conventional

antipsychotics were higher among patients with diabetes than without diabetes, relative to atypical (OR, 1.81; 95% CI, 1.29–2.54) and combination of conventional and atypical antipsychotics (OR, 1.71; 95% CI, 1.26–2.33).

Finally, to evaluate the influence of the definition of diabetes and adjusting for BMI, analyses were performed in which we defined a case of diabetes as a patient being diagnosed with diabetes during hospitalization, irrespective of their prescribed antipsychotics. The overall prevalence of diabetes was 9.1% (95% CI, 8.0–10.1) of the 2921 patients with schizophrenia. After adjusting for gender, sex, and BMI, odds of being prescribed conventional antipsychotics were higher among patients with diabetes than without diabetes, relative to atypical (OR, 1.71; 95% CI, 1.22–2.39) and combination of conventional and atypical antipsychotics (OR, 1.58; 95% CI, 1.17–2.15).

4. Discussion

Our study had 3 major findings. First, the prevalence of diabetes among patients with schizophrenia was 8.6%. Second, compared with the prevalence of diabetes in the Japanese general population, the estimates in the schizophrenia population were 2.56–10.77 percentage point higher among males aged 30–49 years, and 1.89–9.92 percentage point higher among females aged 40–59 years. Third, the odds of being prescribed conventional antipsychotics were 2.00 and 1.84 times greater for patients with diabetes than without diabetes, relative to atypical and a combination of conventional and atypical antipsychotics respectively. Among conventional antipsychotics, the odds of being prescribed levomepromazine, haloperidol, and zotepine were greater in

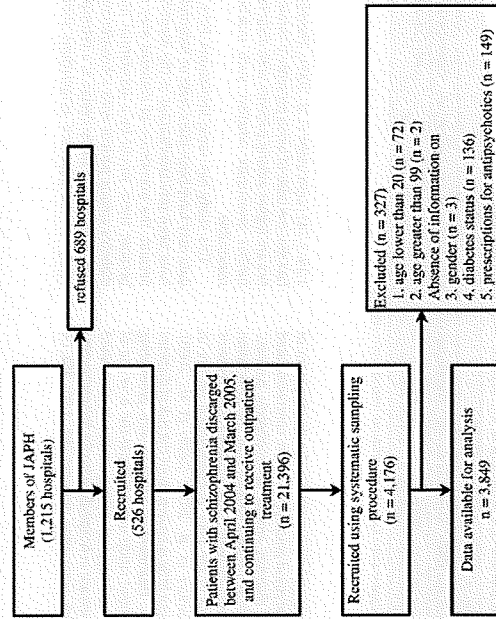


Fig. 1. Flow diagram.

Table 1  
Sample characteristics.

Characteristics (percentage of data available)	Total (n = 3,849)	Diabetes	
		Without (n = 3,517)	With (n = 332)
1. Socio-demographic			
Female <sup>a</sup> (100%)	1942 (50.5)	1790 (50.9)	152 (45.8)
Age at hospital discharge <sup>b</sup> , year (100%)	45.3 (14.3)	44.5 (14.3)	53.9 (11.2)
2. Psychiatric characteristics			
Number of hospitalizations <sup>c</sup> , years (96.9%)	17.8 (12.8)	17.2 (12.8)	24.2 (12.0)
1	1320 (34.3)	1237 (35.2)	83 (25.0)
2	696 (18.1)	644 (18.3)	52 (15.7)
3	440 (11.4)	402 (11.4)	38 (11.4)
4 or more	1386 (36.0)	1228 (34.9)	158 (47.6)
Length of hospitalization <sup>c</sup> , days (100%)	86 (36–193)	86 (37–193)	82 (32–189)
GAP score at hospital discharge <sup>d</sup> (96.7%)	55.1 (16.0)	55.2 (16.0)	53.3 (15.4)
3. Clinical measures during hospitalization			
Body mass index <sup>e</sup> , kg/m <sup>2</sup> (75.9%)	23.9 (4.6)	23.8 (4.6)	25.6 (4.4)
Fasting plasma glucose <sup>f</sup> , mg/dl (71.5%)	97.6 (39.4)	92.0 (17.7)	145.6 (73.2)
HbA <sub>1c</sub> level <sup>g</sup> , % (17.7%)	6.8 (6.5)	6.5 (7.8)	7.3 (3.6)
Systolic blood pressure <sup>h</sup> , mmHg (94.2%)	118.2 (35.4)	117.4 (35.6)	127.1 (30.9)
Diastolic blood pressure <sup>h</sup> , mmHg (94.0%)	73.6 (27.2)	73.1 (27.4)	78.8 (24.1)
Total cholesterol <sup>i</sup> , mg/dl (95.2%)	186.6 (42.2)	186.1 (41.7)	192.4 (46.8)
Neutral fats <sup>j</sup> , mg/dl (70.1%)	123.1 (85.6)	120.7 (82.9)	147.7 (106.9)
History of myocardial infarction <sup>k</sup> or angina <sup>k</sup> (89.1%)	84 (2.2)	64 (1.8)	20 (6.0)
History of other physical illness <sup>k</sup> (94.6%)	826 (21.5)	690 (19.6)	136 (41.0)
4. Antipsychotic class at hospital discharge <sup>l</sup> (100%)			
Conventional	1088 (28.3)	935 (26.6)	153 (46.1)
Atypical	1199 (31.2)	1124 (32.0)	75 (22.6)
Combination of conventional and atypical	1562 (40.6)	1458 (41.5)	104 (31.3)

<sup>a</sup> Qualitative variables are expressed as frequency and percentage in parentheses.  
<sup>b</sup> Quantitative variables are expressed as mean and standard deviation in parentheses.  
<sup>c</sup> Length of hospitalization is expressed as median and inter quartile range in parentheses.

patients with diabetes than without diabetes. These results were robust across various sensitivity analyses.

The overall prevalence of diabetes was 8.6% in our cohort of 3849 schizophrenia patients, which was close to the prevalence of diabetes in the Taiwanese schizophrenia study (7.9%) (Chien et al., 2009), lower than that in the United States (10.8–12.5%) (Dixon et al., 2000), and higher than that in France (2.2%) (Philippe et al., 2005). This discrepancy might reflect ethnicity, different ages of the sample, and the definition of having diabetes in the individual studies.

Compared with the general population, schizophrenia patients revealed a higher prevalence of diabetes in males aged 30–49 years and females aged 40–59 years, which was similar to previous studies (Chien et al., 2009; Subramaniam et al., 2003). Subramaniam et al. (2003) found a higher prevalence of diabetes among schizophrenia patients aged 30–59 years but lower

among those aged 60–69 years, compared to the general population in Singapore. Chien et al. (2006) found a higher prevalence of diabetes among schizophrenia patients aged 20–49 years (OR, 2.2–3.8) but a similar prevalence among those aged 50 years or above (OR, 0.8–1.4), compared to the general population in Taiwan. Our results confirm the findings of these previous studies that young schizophrenia patients are more vulnerable to diabetes.

Finally, the odds of being prescribed conventional antipsychotics were higher among patients with diabetes than those without diabetes, relative to atypical and a combination of conventional and atypical antipsychotics. Especially, among conventional antipsychotics, the presence of diabetes significantly increased the odds of being prescribed levomepromazine, haloperidol, and zotepine. One possible explanation for these findings is that most psychiatrists consider all atypical

Table 2  
Age- and gender-specific prevalence of diabetes in patients with schizophrenia and general population in Japan.

Age	Males				Females					
	Schizophrenia		General <sup>a</sup>		Schizophrenia		General <sup>a</sup>			
	n	DM (%)	n	DM (%)	n	DM (%)	n	DM (%)		
20–29	317	0.9	114	0.0	0.95 (–0.12 to 2.01)	278	0.7	166	0.0	0.72 (–0.27 to 1.71)
30–39	496	5.2	212	0.5	4.74 (2.56 to 6.92)	414	1.7	395	0.5	1.19 (–0.23 to 2.61)
40–49	406	11.3	207	4.8	6.53 (2.29 to 10.77) <sup>*</sup>	382	7.1	363	2.2	4.87 (1.89 to 7.85) <sup>*</sup>
50–59	418	14.6	350	13.1	1.49 (–3.40 to 6.39)	472	14.2	525	8.2	5.99 (2.07 to 9.92) <sup>*</sup>
60–69	187	15.0	389	14.7	0.27 (–5.93 to 6.48)	276	11.6	523	12.8	–1.21 (–5.95 to 3.53)
70 >	83	19.3	472	21.2	–1.92 (–11.18 to 7.33)	120	14.2	580	15.3	–1.13 (–6.03 to 3.76)

<sup>\*</sup> p < 0.05.

<sup>a</sup> Data are from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (2006); DM = Diabetes Mellitus; RD = Rate Difference; CI = Confidence Interval.

**Table 2**  
Prescription pattern of antipsychotic class among patients with comorbid schizophrenia and diabetes.

Diabetes	Antipsychotics, %			AOR (95% CI)
	Conventional (n = 1088)	Atypical (n = 1199)	Combination (n = 1562)	
Without	85.9	93.7	93.3	2.00 (1.48–2.69)*
With	14.1	6.3	6.7	

AOR = age and gender Adjusted Odds Ratio; CI = Confidence Interval; ref = reference; \* p < .05.

antipsychotics as being of similar risk for the development of diabetes, because 2 atypical antipsychotics are contraindicated in the presence of diabetes among schizophrenia patients. However, meta-analytic reviews suggest that the association between atypical antipsychotics and diabetes risk remains controversial because of the poor methodological quality in most studies (Okumura et al., 2010; Smith et al., 2008). Furthermore, although little is known about the risk of diabetes during antipsychotic treatment in patients with preexisting diabetes, 1 case-control study indicated that the new use of both conventional and atypical antipsychotics is associated with a significant increase in hospitalization for hyperglycemia among patients with preexisting diabetes (RR, 1.50; 95% CI,

1.29–1.74) (Lipscombe et al., 2009). Therefore, considering the fact that the odds of being prescribed conventional antipsychotics are higher among patients with diabetes, it is necessary to further investigate whether such practices are somewhat reasonable.

This study has some limitations. First, the medical chart data may have been inaccurate or incomplete, and there may have been misclassification in the identification of diabetes. Second, the prevalence of diabetes may be underestimated because there would be a substantial under-recognition of diabetes among patient with schizophrenia (Voruganti et al., 2007). Third, the study design is a retrospective open cohort study, so the observed associations should be interpreted

**Table 4**  
Prescription pattern of antipsychotics among patients with comorbid schizophrenia and diabetes.

General drug name	Diabetes, %		AOR
	Without (n = 3517)	With (n = 332)	
Conventional antipsychotics	27.7	34.0	1.37 (1.07–1.74)*
Levomethamphetamine	22.8	33.4	1.57 (1.22–2.00)*
Haloperidol	19.3	19.3	1.31 (0.98–1.76)
Chlorpromazine	14.9	17.8	1.30 (0.96–1.77)
Chlorpromazine hydrochloride, promethazine hydrochloride, and phenobarbital	11.8	16.6	1.66 (1.21–2.27)*
Zuclopentixol	6.5	8.7	1.28 (0.85–1.93)
Suprile	4.9	5.7	0.99 (0.61–1.63)
Haloperidol decanoate	3.1	4.8	1.43 (0.83–2.48)
Sulpiride	3.4	3.6	1.21 (0.65–2.24)
Propicarbazine	2.8	3.3	1.00 (0.52–1.90)
Timiperone	1.3	1.8	1.43 (0.59–3.44)
Tiapride	0.6	1.8	1.97 (0.78–4.99)
Clozapine	0.6	1.5	1.75 (0.65–4.73)
Thioridazine	1.1	1.2	0.99 (0.34–2.83)
Fluphenazine	0.9	1.2	1.26 (0.43–3.67)
Floropipamide	0.5	0.9	1.73 (0.49–6.09)
Mesopramine	0.6	0.9	1.16 (0.34–3.97)
Primosid	0.5	0.6	1.34 (0.30–6.03)
Nemuspriide	0.7	0.6	1.10 (0.25–4.84)
Fluphenazine decanoate	1.4	0.6	0.40 (0.09–1.65)
Moperone	0.1	0.3	1.87 (0.20–17.39)
Prochlorperazine	0.1	0.0	NA
Trifluoperazine	0.1	0.0	NA
Perphenazine	0.9	0.0	NA
Spiperone	0.3	0.0	NA
Caripipamine	0.1	0.0	NA
Oxypertine	0.5	0.0	NA
Atypical antipsychotics	44.8	45.5	1.14 (0.90–1.43)
Risperidone	10.5	8.9	1.33 (0.91–1.95)
Quetiapine	10.7	0.0	NA
Olanzapine	21.4	0.0	NA

AOR = age and gender Adjusted Odds Ratio; CI = Confidence Interval; NA = Not Available; \* p < .05.

carefully. For example, we cannot rule out the possibilities that previous response or non-response to specific antipsychotics would also predict prescription patterns of antipsychotics at hospital discharge. Fourth, potential limitation of this study is the use of discharged patients with schizophrenia, which may limit generalizability of the results to those patients who undergo long-term hospitalization, those who are treated on outpatient department basis, and those who do not come for treatment.

**5. Conclusion**

Our study highlights a high prevalence of diabetes among patients with schizophrenia, and high odds of being prescribed conventional antipsychotics for patients with comorbid schizophrenia and diabetes. When treating schizophrenia patients with preexisting diabetes, psychiatrists need to monitor the occurrence of diabetes regularly regardless of antipsychotic class, strike a balance, and provide the most efficacious antipsychotic medication.

**Role of funding source**

All supports for administering the study came from the project cost of the Health-Economics Committee of Japanese Association of Psychiatric Hospitals. Funding for writing this article was supported by a Health Labour Sciences Research Grant (Research on Psychiatric and Neurological Diseases and Mental Health) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

**Contributors**

Dr. Meghana, Masumoto and Higashino designed the study and collected the data. Dr. Mitsuhide supervised the study design. Dr. Okumura analyzed data and wrote the first draft of the manuscript. Drs. Okumura, Ito and Kobayashi contributed to the development of the manuscript. All authors contributed to and approved the final manuscript.

**Conflict of interest**

All authors declare that they have no conflicts of interest.

**Acknowledgements**

We thank Ms. Mikiko Kishara for her administrative support, and Dr. Mitsuhide Noda and Dr. Tomoko Minoyama for their feedbacks on an earlier draft of this article.

**Appendix A. Supplementary data**

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.schres.2010.02.1061.

**References**

American Diabetes Association. American Psychiatric Association. North American Association for the Study of Obesity. 2004. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27 (2): 596–601.

American Psychiatric Association. 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*. Author, Washington, DC.

Bushue, C., Holt, R., 2004. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 147 (suppl), 67–71.

Chen, L.C., Hsu, J.H., Lin, C.H., Bih, S.H., Chou, Y.J., Chou, P., 2008. Prevalence of diabetes in patients with schizophrenia in Taiwan: a population-based National Health Insurance study. *Schizophrenia Res* 111 (1–3): 17–22.

Condon, D., 2004. Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus: An overview of the literature. *Pharmacopsychiatry* 35 (1): 11–16.

Condon, D., Kessler, J.J., Peck, J., 2003. CC-20033 (1): 11–16.

Cohen, S., 2005. Psychiatric implications in relation to long-term antipsychotic treatment. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 16 (3): 187–194.

Cohen, D., Stolk, R.P., Croibbe, D.E., Gispens-De Wied, C.C., 2006b. Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 29 (4): 786–791.

De Hert, M., Van Vliet, A., Hensens, L., Wampers, M., Schoon, M., Schepers, G., 2006. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and cross-sectional study. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 2, 14.

Dixon, L., Weiden, P., Delahanty, J., Goldberg, R., Postado, L., Lucksted, A., Lehman, A., 2000. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr. Bull.* 26 (4): 903–912.

Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Gleitman, B., Gatzert, W.F., Moller, H.J., 2005. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J. Biol. Psychiatry* 6 (3): 132–191.

Holt, R.L., Bushue, C., Citrome, L., 2005. Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link? *J. Psychopharmacol.* 19 (6 Suppl): 59–65.

Holt, R.L., Taveira, R.C., Byers, C.D., 2004. Schizophrenia, the metabolic syndrome, and diabetes. *Diabet. Med.* 21 (6): 515–523.

Hung, C.F., Wu, C.K., Lin, P.Y., 2005. Diabetes mellitus in patients with schizophrenia in Taiwan. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29 (4): 523–527.

Kobayashi, M., Ito, H., Okumura, Y., Mayahara, K., Matsumoto, Y., Hirakawa, J., 2007. Hospital readmission and first-time admitted patients with schizophrenia: smoking patients had higher hospital readmission rate than non-smoking patients.

Leucht, S., Corves, C., Arbiter, D., Engel, R.R., Li, C., Davis, J.M., 2009. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373 (9657): 31–41.

Lipscombe, L.L., Levesque, L., Gruner, A., Fischer, P.D., Jurinich, D.N., Gill, S.S., Herrmann, N., Hux, J.E., Anderson, G.M., Rodion, P.A., 2009. Antipsychotic drugs and hyperglycemia in older patients with diabetes. *Arch. Gen. Psychiatry* 66 (3): 283–289.

Loge, J.E., 1997. *Psychiatric Medications for Categorical and Limited Dependent Variables*. Sage Publications, Thousand Oaks, CA.

Mayahara, K., Matsumoto, Y., Hirakawa, J., Ito, H., 2007. Effectiveness of day care and antipsychotics for discharged patients with schizophrenia. *Mehouren.*

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, 2006. The national health and nutrition survey in Japan (in Japanese). Author, Tokyo.

Mulkerjee, S., Decina, P., Boczia, V., Saraceni, F., Scapicchio, P.L., 1996. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Comp. Psychiatry* 37 (1): 68–73.

Murasaki, M., Koyama, T., Atsumi, Y., Katowaki, T., 2008. Proposal of monitoring guidance for blood glucose in patients treated with second generation atypical antipsychotics (in Japanese). *Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.* 6 (1): 1–10.

National Institute of Clinical Excellence, 2003. Schizophrenia: full national clinical guideline on core interventions in primary and secondary care. Royal College of Psychiatrists and the British Psychological Society, London.

Okumura, Y., Misawa, F., Nakabayashi, T., Ito, H., 2010. Pharmacotherapy of atypical antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: a meta-analysis (in Japanese). *Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.* 13: 317–325.

Phillippe, A., Vaiva, G., Casadebalg, F., 2005. Data on diabetes from the French cohort study in schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 20 (Suppl 4): S340–S344.

R Development Core Team, 2008. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

Regemond, W.T., Thapar, R.K., Mariani, C., Cavimani, S., Kondopoulou, P.V., 2002. Increased prevalence of Type 2 diabetes and schizophrenia in offspring of psychiatric patients. *J. Affect. Disord.* 70 (1): 19–26.

Raulin, F., Sorbara, E., 2005. Schizophrenia and diabetes: epidemiological data. *Eur. Psychiatry* 20 (Suppl 4): S345–S348.

Ryan, M.C., Collins, P., Thakore, J.H., 2003. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160 (2): 284–289.

Sermayk, M.J., Galsanski, B., Leslie, D.L., Rosenheck, R., 2003. Undiagnosed hyperglycemia in clozapine-treated patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 64 (5): 605–606.

Smith, M., Hopkins, D., Peveler, R.C., Holt, R.I., Woodward, M., Ismail, K., 2008. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 192 (5): 400–411.

Subramaniam, M., Ching, S.A., Pek, E., 2003. Diabetes mellitus and metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Can. J. Psychiatry* 48 (5): 345–347.

Surkawi, J., Pevola, J., Saarni, S.I., Harkonen, T., Pirkola, S., Joukamaa, M., Koskenvuo, S., Lonnqvist, J., Neumanen, A., 2008. Type 2 diabetes among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general

- population survey. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 258 (3), 129–136.
- Tabata, H., Kikuchi, M., Kikuchi, H., Resho, H., Hirayama, J., Hanabusa, T., Kubo, N., Momoeda, Y., Sanke, T., Nango, K., et al., 1987. Characteristics of diabetes mellitus in schizophrenic patients. *J. Med. Assoc. Thai.* 70, 50–53.
- Voruganti, L.P., Punthakee, Z., Van Lieshout, R.J., MacCrimmon, D., Parker, G., Aviad, A.C., Gerstein, H.C., 2007. Dysglycemia in a community sample of people treated for schizophrenia: the Diabetes in Schizophrenia in Central-south Ontario (DISCO) study. *Schizophr. Res.* 96 (1–3), 215–222.

## トピックス

# 身体疾患に伴ううつ病： NICE ガイドライン

奥村 泰之<sup>\*1)</sup>，桑原 和江<sup>\*2)</sup>，伊藤 弘人<sup>\*3)</sup>

がん、心疾患、筋骨格系疾患、呼吸器系疾患、神経系疾患、糖尿病などの身体疾患を伴うことにより、身体疾患を伴わない場合と比べ、うつ病の有病率は1.5～4.4倍に増えるため、その対策の重要性が国内外において注目されつつある。本稿では、NICE(英国国立医療技術評価機構)による身体疾患に伴ううつ病のガイドラインの中から、それほど重症ではない症例に対する、うつ病の診断と治療に焦点を当てて解説する。

## I. はじめに

近年、身体疾患に伴う精神疾患について、国内外で注目が集まってきた。国際的には、2007年のLancet誌では、「精神の健康なくして健康なし(No health without mental health)」という特集が組まれている<sup>1)</sup>。精神疾患の中でも、特にうつ病についての研究の蓄積が多く、身体疾患を伴わない場合と比べ、身体疾患を伴うことにより、うつ病の有病率が1.50～4.38倍になることが示されている(図1)<sup>2)</sup>。このような身体疾患に伴ううつ病に対処すべく、例えば循環器疾患の領域では、アメリカ心臓協会が、通常診療の一環としてうつ病をスクリーニングするようガイドラインを作成している<sup>3)</sup>。また、わが国においては、2009年に6つのナショナルセンターが、身体疾患に伴う精神疾患に関する研究を推進すべく合同会議を開催するな

ど、このテーマに対する注目が集まってきたと言える<sup>4)</sup>。

本稿では、身体疾患に伴ううつ病について論じたために、英国国立医療技術評価機構(National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE)によるガイドラインを解説する。NICEによる「プラマリ・ケアとセカンダリ・ケアにおけるうつ病の管理(CG23)」のガイドライン<sup>5)</sup>は2004年に公表され、その後2009年10月に、「成人におけるうつ病の治療と管理(CG90)」<sup>6)</sup>と「慢性身体疾患を有する成人におけるうつ病の治療と管理(CG91)」<sup>7)</sup>の2つに分別された。次節では、このうち、後者の「慢性身体疾患を有する成人におけるうつ病の治療と管理(CG91)」のガイドライン<sup>8)</sup>の中から、それほど重症ではない症例に対する、うつ病の診断と治療に焦点を当てて解説する。

<sup>\*1)</sup> Yasuyuki Okumura, <sup>\*2)</sup> Kazuo Kuwahara, <sup>\*3)</sup> Hiroto Ito, 国立精神・神経センター 精神疾患研究所 社会精神保健部 <sup>3)</sup> 部長



表1 大うつ病エピソードの症状

大うつ病エピソードは9つの症状のうち、5つ以上の症状(少なくとも1つは中核症状を含む)を2週間以上におわたって、ほぼ一日中、ほとんど毎日示し、これらの症状により機能障害を引き起こしている場合に診断される。

主要症状
(1) 抑うつ気分
(2) 興味または喜びの喪失
次要症状
(3) 体重の増減または食欲の増減
(4) 不眠または睡眠過多
(5) 精神運動制止または精神運動興奮
(6) 易疲労性または気力の減退
その他の症状
(7) 無価値感または罪責感
(8) 思考力や集中力の減退または決断困難
(9) 死についての反復思考、自殺念慮、自殺企図または自殺するためのはっきりとした計画

(文献2, 7に基づき筆者作成)

表2 うつ病の重症度分類

重症度	DSM	HAM-D	BDI
軽度	2~4つの症状が該当し、その症状により軽度の機能障害(職業的機能、日常の社会的活動、または対人関係の障害)しか起こっていない	8~13	10~16
中等症	5~6つの症状が該当し、その症状により軽度の機能障害しか起こっていない	14~18	17~29 (軽症から中等症)
重症	7つ以上の症状が該当し、その症状により著しい機能障害を起こしている	19~22	30+ (中等症から重症)

DSM = 精神疾患の診断・統計マニュアル<sup>9)</sup>; HAM-D = ハミルトンうつ病評定尺度<sup>10)</sup>;  
BDI = ベック抑うつ質問紙<sup>10)</sup>

1) 重症度  
うつ病の重症度は、(1)表1に示した9つの症状のうち、明らかにみられる症状はいくつあるか、また、(2)それらの症状による機能障害はどの程度かという2つの観点より評価される。そして、明確な境界はないものの、重症度は、(1)軽度、(2)中等症、(3)中等症、(4)重症の4つに分類される(表2)。なお、CG91では、便宜的に、他者評価式尺度であるハミルトンうつ病評定尺度(HAM-D)<sup>10)</sup>および自己評価式尺度であるベック抑うつ質問紙(BDI)<sup>10)</sup>の重症度との対応表を作成している(表2)。

2) 症状の持続期間  
明確な境界はないものの、症状の持続期間は、大別して、(1)急性期と(2)慢性期の2種類に分けられる。急性期は2週間~2年未満、また慢性期は2年以上にわたって、重症度の基準のひとつに該当すること意味する。

3) 経過  
治療上、うつ病の経過を把握することは重要である。ここで、うつ病の経過を把握することは、(1)過去のうつ病エピソードの経緯および、直近のうつ病エピソードからの経過期間、(2)大うつ病エピソード

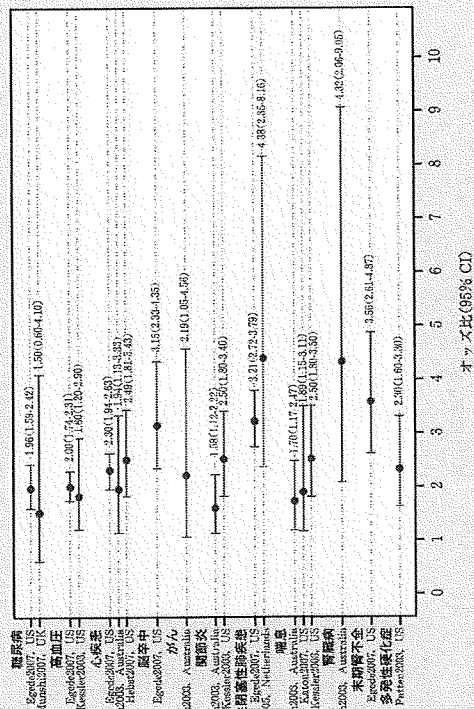


図1 身体疾患を伴うことによるうつ病の有病率の増加  
オッズ比の値が1より高く、身体疾患を伴わない場合と比べ、身体疾患を伴うことによりうつ病の有病率が高くなることを意味する。(文献2に基づき筆者作成)

## II. 慢性身体疾患を有する成人におけるうつ病の治療と管理 (CG91)

### 1. 適用範囲

CG91が対象とする慢性身体疾患の範囲は、「がん、心疾患、筋骨格系疾患、呼吸器系疾患、神経系疾患、糖尿病」である。また、CG91のうつ病の範囲は、精神疾患の診断・統計マニュアル(DSM-IV-TR)<sup>7)</sup>の「大うつ病性障害、単一エピソード」(296.2)、「大うつ病性障害、双極性障害」(311)の4つであり、双極性障害、産後のうつ病、小児期・青年期のうつ病は適用範囲外である。(カッコ内の数字はDSM-IV-TRでの診断分類コード番号)。

### 2. うつ病の診断

国際疾病分類 (ICD-10)<sup>8)</sup> と DSM-IV-TR<sup>7)</sup> では、うつ病の診断基準が若干異なるものの、CG91は基本的にDSM-IV-TRの診断基準に基づいている。DSM-IV-TRでは、「大うつ病エピソード」は表1に示した9つの症状のうち、5つ以上の症状(少なくとも1つの中核症状を含む)を、2週間以上におわたって、ほぼ一日中、ほとんど毎日示し、極端な例では、自分で食事することにも困難を生じるなどの、社会的な機能が障害されている場合に診断される。そして、「大うつ病性障害、単一エピソード」は、大うつ病エピソードの基準を満たし、統合失調症や躁病エピソードなどの既往歴がない場合に診断される。なお、前述のようにCG91でのうつ病の範囲は、「大うつ病性障害、単一エピソード」に限定しておらず、うつ病の診断の際には、(1)重症度、(2)症状の持続期間、(3)経過の3側面を評価する重要な性を指摘している。

ソートの段階（悪化、安定または改善）を把握することを意味する。

4) プライマリ・ケア医や総合病院の身体科医による慢性身体疾患に伴ううつ病の診断

慢性身体疾患に伴ううつ病の診断の際には、うつ病の身体症状（体重の増減等）は、慢性身体疾患により生じることもあるため、鑑別が難しい。ただし、この鑑別の難しい4つの身体症状を除外した簡易的な検査をしたとしても、感度・特異度が90%を超えることが明らかになっている<sup>10)</sup>。そこで、CG91では、プライマリ・ケア医や総合病院の身体科医が、うつ病の診断をする際は、表1に示す4つの身体症状を除外し、5つの症状（少なくとも1つの中核症状を含む）のうち、3つ以上の症状を1カ月以上満たすかを評価するよう推奨している（図2）。

3. 段階的治療

うつ病の治療は、重症度および治療への反応に応じて治療法を選択すべきであり、必ずしもすべての患者に高度な治療が必要となるわけではない。CG91では、薬用良好効果の良好な治療を、より多くの患者が享受できるようにするために、段階的治療を採用している（図3）。段階的治療とは、強度の低い介入で効果が

みられない症例に対しては、強度のひとつ高い介入を試みるという、重症度および治療への反応に応じた治療法を選択するためのモデルである。

治療の内容に注目すると、積極的なモニタリングなど精神科医の専門家がいない状況でも実施可能な介入から、電気けいれん療法など精神科医の専門家が不可欠な介入まで多岐にわたる。以下では、主に、階層下から中等症のうつ病に適用可能な代表的な治療法を紹介する。

4. 一般的介入

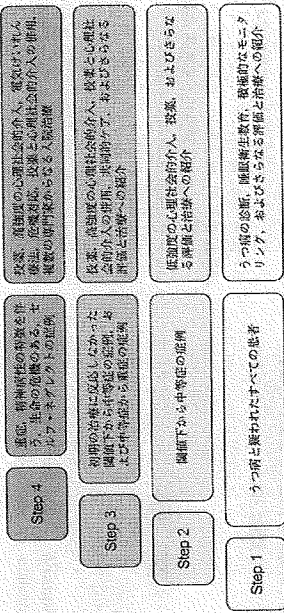
1) 睡眠衛生教育

必要な場合は、睡眠衛生の教育として、(1)一定の起床/起休時刻を確立すること、(2)就床前の血へ過ぎ、喫煙、飲酒を避けること、(3)就床に適切な環境を作ること、(4)（可能な場合は）定期的な運動をすることを伝える。

2) 積極的なモニタリング

強度の低い介入をせずに回復すると判断できる場合、重症の症例で患者が介入を望まない場合、または、階層下の症例で患者が介入を希望する場合は、(1)主症状や悩み事について話し合うこと、(2)うつ病の特徴や経過を説明すること、(3)2週間以内さらなる

〈治療法〉



〈対象〉

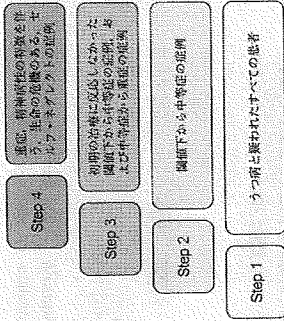


図3 段階的治療

強度の低い介入で効果がみられない症例に対しては、強度のひとつ高い介入を試みるという、重症度および治療への反応に応じた治療法を選択するためのモデルである。（文獻2に基づき筆者作成）

評価をすること、(4)予定通りに来れない場合は、連絡を取るようにつづること。

5. 低強度の心理社会的介入

階層下から中等症の症例には、以下に示す低強度の心理社会的介入のうち、患者の希望に基づいて1つ以上の介入を実施すること。

- 1) 編成化された集団運動療法
運動療法のプロセスは、患者の身体機能にあわせて運動の強度を変更する。治療者は、運動療法を集団に実施する能力を備えることが望ましい。なお、運動療法は、典型的には、1週間あたり2〜3回、45〜60分間からなるセッションを、約3カ月間続ける。また、運動療法は、慢性身体疾患の他のリハビリテーション・プログラムと統合して行うことが望ましい。

2) サポート・グループ

サポート・グループでは、患者同士で、慢性身体疾患を患うことによる感情や経験を共有することに焦点を置く。典型的には、1週間あたり1回のセッションを2〜3カ月間続ける。治療者は、サポート・グループへの参加を促すこと、また、介入効果を個別に確認することが必要である。

3) セルフヘルプ・プログラム

主に、認知行動療法（行動活性化法および問題解決療法を含む）に基づいた、個別の指導者付きのセルフヘルプ・プログラムは、文書による教材を用いて、治療者は教材の実施を促し、進捗と効果を確認するものである。典型的には、6〜8回のセッションを9〜12週間にわたって行う。

4) 認知行動療法コンピュータ・プログラム

認知行動療法コンピュータ・プログラムは、スタンダードアローンまたはWebベースのプログラムであり、認知行動療法の説明、宿題の執行の促し、考え方の修正、行動の積極的な記録を行うものである。治療者は、教材の進捗と効果を確認する。典型的には、9〜12週間にわたって行う。

6. 高強度の心理社会的介入

低強度の心理社会的介入により、階層下から中等症のうつ病が改善しない症例には、抗うつ薬または高強度の心理社会的介入の使用を考慮すること。なお、高強度の心理社会的介入とは、(1) 集団認知行動療法、(2) 個別の認知行動療法、(3) 行動的カプセルセラピーのいずれかかを意味する。治療法の選択の際は、(1) うつ病の症状の持続期間と経過、(2) 過去に経

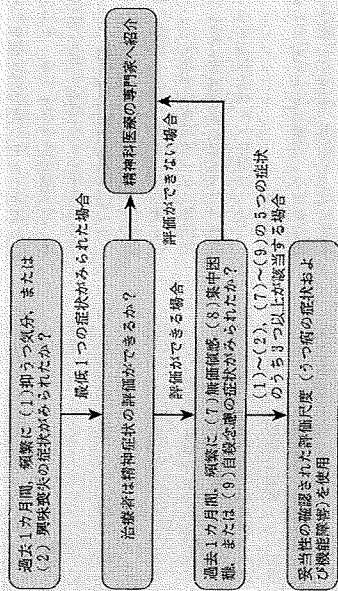


図2 慢性身体疾患に伴ううつ病の診断
プライマリ・ケア医や総合病院の身体科医による、慢性身体疾患に伴ううつ病の、診断および精神科医の専門家への紹介に関する推奨事項を示している。（文獻2に基づき筆者作成）

physical health problem: Treatment and management. London: British Psychological Society and Gaskell, 2009

3) Lichtman JH, Bigger JT Jr., Blumenthal JA, et al: Depression and coronary heart disease: Recommendations for screening, referral, and treatment: A science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation* 118:1768-1775, 2008

4) Medical Tribune: 身体疾患と精神疾患の双方向的な発症予期に向けて. 2009. (<http://www.ncnpd.org/jp/topics/sympo01.pdf>)

5) National Institute for Clinical Excellence: Depression: Management of depression in primary and secondary care. London: British Psychological Society and Gaskell, 2004

6) National Institute for Health and Clinical Excellence: Depression: The treatment and management of depression in adults. London: British Psychological Society and Gaskell, 2009

7) 高橋三郎, 森矢俊幸, 大野 裕: DSM-IV-TR 精神疾患の診断. 統計ニュースアル. 医学書院, 東京, 2003

8) 備 運男, 小見山英, 大久保保樹ほか: ICD-10: 精神および行動の障害—臨床記述と診断ガイドライン. 医学書院, 東京, 2005

9) 北村俊明, 須賀良一, 奈田昌宏, 伊藤順一郎: 操作の診断基準の信頼性とその問題点: Ⅲ再試験法による研究用診断基準(RDC), ハミルトンうつ病評価尺度, 陰性症状評価尺度の信頼度検証. *精神医学* 29: 579-585, 1987

10) 鯨島和子, 松下山介, 松本 啓: うつ病者ならびに正常人における顕在性不安検査 (MAS) およびベックうつ病評価法 (BDI) の臨床的研究. *心身医学* 16: 311-319, 1976

11) Zimmerman M, Chelminski I, McGlinchey JB, et al: Diagnosing major depressive disorder X: Can the utility of the DSM-IV symptom criteria be improved? *J Nerv Ment Dis* 194: 883-897, 2006

られない場合は、支援の度合いを高め (診察の間隔を短くすることや電話連絡をする)、さらに、(1) 副作用がみられなければ、抗うつ薬を増量すること、または (2) 副作用がみられないあるいは患者の希望がある場合は、抗うつ薬の種類を変更することを考慮する。

9) 抗うつ薬の中止または漸減  
 服薬の中止または漸減する際に、抗うつ薬の中断症候群が生じる可能性を説明すること。一般的に、中断症候群は軽度であり、1週間程度で自然に消失する。しかし、突然、服薬を中止した場合は、抗うつ薬の中断症候群が重症になる可能性もある。  
 服薬の中止の際には、一般的に、4週間程度の期間をもって漸減させる。半減期が短い抗うつ薬 (パロキセチン等) を使用している症例の場合は、より長期間にわたって、ゆっくりと漸減させる必要がある。

III. まとめ

本稿では、「慢性身体疾患を有する成人におけるうつ病の治療と管理 (CG91)」のガイドラインの中から、それほど重症ではない症例に対する、うつ病の診断と治療に焦点を当てて概説した。本ガイドラインで紹介されている推奨事項は、わが国での臨床実践において、多分に参考になる可能性がある。しかし、残念ながら、本ガイドラインの推奨事項の多くは、わが国ではエビデンスが蓄積されていないため、これらの知見を臨床で応用する際は、参考程度にとどめる必要があることに留意されたい。今後は、国際的に実証されている知見がわが国でも再現されるかを検証してゆき、わが国発のエビデンスを蓄積していくことが不可欠である。

文 献

1) Prince M, Patel V, Saxena S, et al: No health without mental health. *Lancet* 370: 858-877, 2007

2) National Institute for Health and Clinical Excellence: Depression in adults with a chronic

(6) 抗うつ薬に依存性はないことを説明する。  
 5) 診察の間隔  
 自殺のリスクが増加しないことが予想される症例に関しては、通常、抗うつ薬を投与を開始した2週間後に再診する。その後、約3カ月間は2〜4週間ごとに症候を診察する。治療反応が良好であれば、診察の間隔を長くする。  
 一方、自殺のリスクが増加することが予想される症例または30歳未満の症例に関しては、抗うつ薬を投与を開始した1週間後に再診する。その後、自殺のリスクが臨床的に問題でないとは判断できるまでは、頻回に診察する。

6) 副作用が発現した場合  
 抗うつ薬の治療開始初期に副作用が発現した場合、適切な情報を提示する。そして、(1) 副作用の程度が軽度で、許容範囲内にあるかどうかを頻回に観察する。(2) 患者が希望した場合は、抗うつ薬の使用を中止または種類を変更する。または、(3) 不安、焦燥、不眠が問題の場合は、患者と相談の上、ベンゾジアゼピン系薬剤の使用を考慮する。ただし、ベンゾジアゼピン系薬剤の使用は、(1) 慢性不安症候群に対しては使用しないこと、(2) 使用の際は転倒の注意喚起をすること、(3) 常用量依存の予防のために、2週間未満の使用にとどめるよう注意が必要である。

7) 服薬の継続  
 うつ病の症状が寛解した後、少なくとも6カ月間は服薬を継続する。その際、患者には、(1) 服薬の継続により、再発率がかなり減少すること、(2) 抗うつ薬に依存性はないことを説明する。  
 うつ病の症状が寛解 (部分寛解を含む) した後、6カ月以上の服薬を継続するかどうかは、(1) 過去のうつ病の既往歴、(2) 残存症状の有無、(3) 身体的問題と心理社会的問題を考慮して判断する。

8) 症状の改善がみられない場合  
 抗うつ薬を投与開始した2〜4週間後に、症状の改善が全く認められない場合は、抗うつ薬の用量と用法を遵守しているかを確認すること。また、抗うつ薬を十分量投与した3〜4週間後に、治療反応があまりみ

験したうつ病の経過と治療への反応、(3) 治療遵守および有罪感の可能性、(4) 慢性身体疾患の経過と治療、(5) 患者の治療法に対する希望を考慮に入れる。  
 7. 薬物療法

1) 閾値下から重症の症例への適用  
 原則として、閾値下から重症の症例には、費用対効果の観点から、抗うつ薬は使用してはならない。ただし、(1) 中等症から重症のうつ病の既往歴がある。(2) 重症のうつ病が身体疾患の治療を困難にしている。(3) 閾値下のうつ病の発症から長期間 (典型的には2年以上) 経過している、または、(4) 他の治療を行っても、閾値下または重症のうつ病が改善しない場合には、抗うつ薬の使用を考慮に入れるべきである。

2) 抗うつ薬の選択  
 薬物相互作用がない場合は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) が第1選択薬である。薬物相互作用の発現率の低さのため、SSRIの中ではセルトラリンの使用を考慮すること。なお、ドスレピン (三環系抗うつ薬の一種) は使用すべきでない。セロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) の中には、高血圧患者にフェロロキセチンは使用すべきでない。また、抗うつ薬とリチウムの増強療法は通常、精神科医によってなされるべきである。

3) 薬力学的相互作用  
 抗うつ薬を投与する際は、薬力学的相互作用を確認する必要がある。慢性身体疾患の種類別に、使用頻度の高い身体疾患への薬物と抗うつ薬との相互作用を示した一覧表が、CG91のAppendix 16に掲載されているため、参照されたい。もしも、相互作用が不明な場合は、専門医の助言を求めること。

4) 投与開始時の説明  
 抗うつ薬を使用する際は、なぜ抗うつ薬を使用するか十分な説明とともに、(1) 抗うつ薬の効果は徐々に現れること、(2) 服薬の重要性と寛解した後でも服薬の必要性があること、(3) 可能性のある副作用について、(4) 可能性のある薬力学的相互作用について、(5) 抗うつ薬の中断症候群のリスクと特徴について、

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬  
 SNRI: serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

## 統合失調症患者への非定型抗精神病薬治療と 糖尿病のリスク：メタ分析

奥村 泰之<sup>1)</sup> 三澤 史青<sup>2)</sup> 中林 哲夫<sup>3)</sup> 伊藤 弘人<sup>1)</sup>

抄録：日本人の統合失調症患者において、olanzapine と quetiapine は、他の抗精神病薬と比べ、糖尿病のリスクが高いかを検討することを目的とした。統合失調症患者に対し、糖尿病薬として olanzapine または quetiapine、非薬群として他の抗精神病薬を取りあげ、糖尿病のリスクを比較している2001～2009年の研究を、医中誌およびMEDLINEを用いて検索し、メタ分析により統合した。分析の結果、olanzapine と quetiapine は、他の抗精神病薬と比べ、糖尿病のリスクについて差がみられなかった ( $k=6$ ,  $g=-0.07$ , 95% CI = -0.32 to 0.19)。前向きにデータを収集している研究が少ないことなど、方法論上の限界があることが示された。各薬剤間の糖尿病のリスクを十分に比較検討した上で、添付文書上の注意喚起の設定についても、その妥当性を再評価していく必要があると考えらる。

**Key words:** schizophrenia, diabetes, systematic review, second-generation antipsychotics

### I. はじめに

統合失調症患者の6～21%は糖尿病を併発し、糖尿病の有病率は一般人口よりも2～3倍高いと、数多くの海外の研究で報告されている<sup>1,2)</sup>。また、日本人の統合失調症患者の糖尿病の有病率は4つの調査で報告されており、8.8～16.1%とされている<sup>3,4,5,6,7)</sup>。統合失調症患者が糖尿病を併

2009年6月25日受理

Pharmacotherapy of atypical antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: a meta-analysis.

1) 国立精神・神経センター 精神保健研究所 社会精神薬理部 (〒187-8551 東京都小平市小川町4-1-1)

2) 国立精神・神経センター 精神保健研究所 社会精神薬理部 (〒187-8551 東京都小平市小川町4-1-1)

3) 国立精神・神経センター 治療管理室 (〒187-8551 東京都小平市小川町4-1-1)

4) 国立精神・神経センター 治療管理室 (〒187-8551 東京都小平市小川町4-1-1)

5) 国立精神・神経センター 治療管理室 (〒187-8551 東京都小平市小川町4-1-1)

6) 国立精神・神経センター 治療管理室 (〒187-8551 東京都小平市小川町4-1-1)

7) 国立精神・神経センター 治療管理室 (〒187-8551 東京都小平市小川町4-1-1)

表1 添付文書における非定型抗精神病薬の糖尿病への注意喚起 (警告および禁忌等)

薬品名	販売開始年	糖尿病への注意喚起
risperidone <sup>8)</sup>	1996	慎重投与, 重要な基本的注意, 重大な副作用
olanzapine <sup>9)</sup>	2001	警告, 禁忌, 慎重投与, 重要な基本的注意, 重大な副作用
perospirone <sup>10)</sup>	2001	慎重投与
quetiapine <sup>11)</sup>	2001	警告, 禁忌, 慎重投与, 重要な基本的注意, 重大な副作用
aripiprazole <sup>12)</sup>	2006	警告, 慎重投与, 重要な基本的注意, 重大な副作用
blonanserin <sup>13)</sup>	2008	慎重投与, 重要な基本的注意, 重大な副作用
clozapine <sup>14)</sup>	—	警告, 原則禁忌, 慎重投与, 重要な基本的注意, 重大な副作用

注) 2009年5月23日時点の添付文書の記載である。

<sup>8)</sup> 日本で開発された薬剤；<sup>1)</sup> 販売中。

究、症例対照研究および後ろ向きコホート研究であるため、非定型抗精神病薬と糖尿病の因果関係は不明瞭であることを指摘している。

上述したように、メタ分析の結果からは、統合失調症患者における、非定型抗精神病薬と糖尿病の因果関係は不明瞭であることが指摘されている<sup>15)</sup>が、糖尿病患者への非定型抗精神病薬の使用の制限は、米国の我が国とは大きく異なる。米国では、食品医薬品局 (Food and Drug Administration) が、非定型抗精神病薬を製造するすべての製薬企業に、糖尿病の増悪に対する注意、定期的な耐糖能のモニタリングの必要性などの安全性警告を加えることを要請したが、糖尿病患者への使用が禁忌にはなっていない<sup>16)</sup>。一方、我が国では、糖尿病あるいは既往歴のある患者への非定型抗精神病薬による治療の適用は、先行して販売された米国と比較して厳しい<sup>17)</sup>。我が国で認可されている非定型抗精神病薬7剤 (risperidone, olanzapine, perospirone, quetiapine, aripiprazole, blonanserin, clozapine) のうち、olanzapine と quetiapine は、糖尿病の患者あるいは既往歴のある患者への使用が禁忌となっている (表1)。また、添付文書において olanzapine と quetiapine 以外の非定型抗精神病薬も、警告として耐糖能のモニタリングを行うこと、重大な副作用として高血糖や糖尿病の悪化のおそれがあること、糖尿病あるいは既往歴のある患者への慎重投与とすることなどを注意を喚起している。

Olanzapine は承認審査の段階から、体重増加、高血糖および糖尿病の発現のリスクがあることが

指摘されていたが、承認時には糖尿病あるいは既往歴のある患者への使用が禁忌に設定されていなかった<sup>18)</sup>。しかし、olanzapine と quetiapine は2001年の販売開始から約10ヵ月後に、両薬剤の使用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、糖尿病性昏睡の重篤な症例が報告されたために緊急安全性情報が発出され、糖尿病あるいは既往歴のある患者への使用が禁忌に設定されることになった<sup>19,20)</sup>。その後、両薬剤の製薬企業による大規模な症例シリアルズ研究が実施され、副作用発現率が検出されたものの<sup>21,22)</sup>、これらの研究は薬剤間の比較はなされていないという課題が残されている。

現在 (2009年5月) のところ、olanzapine と quetiapine は糖尿病あるいは既往歴のある患者への使用は禁忌となっている。Smith ら<sup>23)</sup> のメタ分析では我が国の研究が含まれていなかったが、糖尿病の病態には民族差があることも指摘されている<sup>24)</sup>ことから、日本人における検討も必要であると考えられる。そこで、本研究では、日本人の統合失調症患者において、olanzapine と quetiapine は、他の抗精神病薬と比べ、糖尿病のリスクが高いかを検討することを目的とした。

### II. 対象と方法

#### 1. 検索

文献データベースとして医中誌およびMEDLINEを用いて、2001年から2009年2月28日まで



記の用語を用いた。「統合失調症または抗精神病薬」かつ「糖尿病または血糖」。MEDLINEの検索語は下記を用いた：「Schizophrenia または Antipsychotic」かつ「Diabetes または Glucose」かつ「Japan」。なお、会議録、症例報告、抄録のない文献は、検索から除外した。

## 2. 適格基準

適格基準として、以下の4つの基準を採用した：(1) 暴露群としてolanzapineまたはquetiapine、非暴露群として他の抗精神病薬を取りあげ、両群の糖尿病のリスクを比較している、(2) 調査対象は統合失調症患者である、(3) 未公開の論文および学会抄録は除く、(4) 症例報告を除く。

## 3. 情報の抽出

著者の1人(Y.O.)が、文献データベースで抽出した全文の抄録を精査し、適格基準に合致している文献を収集した。なお、抄録から適格基準に該当しているか不明瞭な文献は、すべて収集した。各々の文献から、下記の情報を抽出した：(1) 研究法、(2) 調査対象、(3) 抗精神病薬の種類、(4) 抗精神病薬ごとの標準サイズ、(5) 糖尿病の測定法、(6) 抗精神病薬ごとの糖尿病に関する指標の値、(7) 研究の質に関する情報。

## 4. 研究の質の評価

Smithら<sup>20</sup>の基準を参考にして作成した以下の基準を用いて、適格基準に該当した研究の質を評価した。

- 研究法は前向きか(無作為化比較試験を含む)。
- 統合失調症の診断基準として、ICDまたはDSMを利用しているか。
- 調査対象は、調査参加の登録時(ベースライン時)に糖尿病ではない患者に限定しているか。
- 調査参加の登録は、連続抽出法が無作為抽出法を用いているか。
- 抗精神病薬の暴露は、客観的方法(例えば、処方データベースを基にする)を用いて確認

しているか。

- 糖尿病に関する評価は、日本糖尿病学会の基準<sup>21</sup>を用いてなされているか。
- 抗精神病薬と糖尿病の関係の評価のために、少なくとも1年以上の追跡をしているか。
- 糖尿病の主要な以下の6つのリスク要因を統制しているか：(1) Body Mass Index (BMI)、(2) 第1親等の糖尿病既往歴、(3) 人種、(4) 年齢、(5) 身体活動量、(6) 社会経済的状況。

## 5. 統計解析

適格基準に該当した研究の、抗精神病薬ごとの標準サイズおよび糖尿病に関する指標の値から、効果量およびその標準誤差を求めた。なお、1つの研究で、暴露群または非暴露群において、2種類以上の抗精神病薬ごとの糖尿病に関する指標の値が求められている(e.g. 暴露群において、olanzapineおよびquetiapineごとの血糖値を算出している)場合は、合併した値(e.g. olanzapineおよびquetiapineを合併した血糖値)を求めた。量的変数の効果量はHedgesのg値を算出した。また、従属変数が質的変数の効果量はオッズ比を算出した後、Hedgesのg値に変換した<sup>22</sup>。

母数モデルのメタ分析<sup>23</sup>により、各々の研究の効果量および標準誤差から、統合された効果量およびその95%信頼区間を求めた。母数モデルの妥当性を評価するため、有意水準を5%とした等質性の検定を行った。最後に、Orwinの方法<sup>24</sup>により出版バイアスを評価した。

また、下位分析として、olanzapineとquetiapineを別にしてメタ分析を行った。統合失調症患者において、定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の糖尿病のリスクを比較しているSmithら<sup>20</sup>のメタ分析の結果では、olanzapine (RR=1.28, 95%CI=1.12-1.45)とquetiapine (RR=1.28, 95%CI=1.14-1.45)の相対リスクの差はわずかであったため、両薬剤を合併した値を算出することには一定の合理性がある。しかしながら、統合失調症患者に限定した研究ではないものの定型抗精神病薬(haloperidol)と非定型抗精神病薬の体

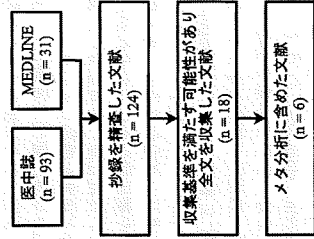


図1 検索の流れ

重増加のリスクを比較しているLeucht<sup>25</sup>らのメタ分析の結果では、olanzapine (M=3.3kg, 95%CI=2.2-4.4)とquetiapine (M=1.4kg, 95%CI=0.7-2.1)の体重増加の平均値は2倍以上の差があることが報告されているため、両薬剤を別に検討することも重要であると考えた。

## III. 結果

### 1. 研究の特性

文献データベースを検索した結果、124編が抄録を調べた対象となった。次に、抄録を精査した結果、適格基準に該当している可能性のある18編の全文を収集した。続いて、全文を精査した結果、6編の文献がメタ分析の適格基準に該当した。図1にメタ分析の対象となった文献および除外された文献の数を示す(注2)。

表2にメタ分析の対象となった研究の特性を示す。研究法は、分析対象の6編のうち、3編(50.0%)が横断研究、残りは非無作為化試験、コホート研究、症例対照研究が各1編(16.7%)であった。暴露群として取りあげた薬剤に注目すると、olanzapineが6編(100%)、quetiapineが3編(50.0%)であった。非暴露群として取りあげた薬剤に注目すると、risperidoneが6編(100%)、perospironeが2編(33.3%)、他の非定型および定型抗精神病薬が0編(0%)であった。

研究の質を確認すると、前向きにデータを収集している研究が1編(16.7%)、統合失調症の診断にICDまたはDSMを用いている研究が5編(83.3%)、ベースライン時に糖尿病ではない患者に限定している研究が4編(66.7%)、登録に連続抽出法が無作為抽出法を用いている研究が1編(16.7%)、抗精神病薬の暴露を客観的方法で評価している研究が0編(0%)、糖尿病に関する評価に日本糖尿病学会の基準を用いている研究が2編(33.3%)、1年以上の追跡をしている研究が0編(0%)、糖尿病と関連するリスク要因を1つでも統制している研究が1編(16.7%)であった。

### 2. 情報の統合

統合失調症患者において、olanzapineとquetiapineは、他の抗精神病薬と比べ、糖尿病のリスクが高いかを調べるため、メタ分析を行った結果(図2)、効果量に差はみられなかった(g=-0.07, 95%CI=-0.32 to 0.19)。等質性の検定を行ったところ、有意な差は認められず、母数モデルの妥当性が支持された(Q=4.48, df=5, p=.48)。また、仮に未出版の研究の効果量が大きいとすると(g=0.80)、統合された効果量が中程度の値(g=0.50)に引き上げるためには、未出版の研究が12研究必要であることが示された。

また、下位分析として、olanzapineとquetiapineを別にしてメタ分析を行った結果(図2)、効果量に差はみられなかった(それぞれ、g=-0.08, 95%CI=-0.35 to 0.19; g=0.33, 95%CI=-0.24 to 0.90)。等質性の検定を行ったところ、母数モデルの妥当性が支持された(それぞれ、Q=7.30, df=5, p=.20; Q=0.22, df=1, p=.64)。

## IV. 考 察

本研究では、日本人の統合失調症患者において、olanzapineとquetiapineは、他の抗精神病薬と比べ、糖尿病のリスクが高いかを検討することを目的とした。本研究で採用した適格基準に該当した6編の研究結果をメタ分析により統合する