

研究事業5．統合失調症ならびに双極性障害患者における糖脂質代謝障害と抗精神病薬使用時の代謝能変化に関する研究

研究分担者 久住 一郎 北海道大学大学院医学研究科 神経病態学講座 精神医学分野 教授

研究要旨

統合失調症ならびに双極性障害患者において抗精神病薬使用時に誘発されうる糖脂質代謝障害を早期に発見し、有効に予防するためのガイドライン作成を目的に、全国多施設共同研究を平成25年4月1日から開始した。症例登録促進を目的に、平成25年11月3日に東京にて、平成26年1月18日に札幌にて研究進捗会議を開催した。当初の計画では目標症例数は3000例であったが、中間解析により必要症例数を再検討して、1200例に修正した。新規症例登録期間は平成26年3月31日までの予定であったが、症例集積が不十分であるため、平成27年3月31日までに延長した。さらに、研究参加施設を当初の全国21施設から38施設に増やして、引き続き積極的に症例集積を進める予定である。

A．研究目的

統合失調症患者では一般人口に比して糖尿病の合併が多いことが知られている上、薬物療法の主流となっている第二世代抗精神病薬による体重増加や糖脂質代謝障害の誘発が問題となっている。また、双極性障害に対する第二世代抗精神病薬の適応拡大が進んでいるが、双極性障害患者におけるこれら抗精神病薬による糖脂質代謝障害誘発の影響はこれまでほとんど検討されていない。

本研究では、わが国で提案された「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドンス」(村崎ら, 2008)に準拠したモニタリングを行うことで、統合失調症ならびに双極性障害患者において糖脂質代謝障害の早期検出と発現予防にどれだけ寄与できるかを検証する。さらには、糖脂質代謝障害進展の促進因子と防御因子を抽出して、抗精神病薬使用時の統合失調症ならびに双極性障害患者の糖脂質代謝障害予防のためのガイドライン作成を目的としている。

B．研究方法

対象は、全国38施設（平成24年度登録：北海道

大学、国立精神・神経医療研究センター、東京女子医科大学、千葉大学、聖マリアンナ医科大学、杏林大学、順天堂大学、北里大学、三重大学、奈良県立医科大学、関西医科大学、徳島大学、愛媛大学、産業医科大学、国立病院機構肥前精神医療センター、岡山県精神医療センター、桶狭間病院藤田こころケアセンター、慈圭病院、細木ユニティ病院、青森県立中央病院、札幌市精神医療センター、以上21施設；平成25年度登録：札幌花園病院、倶知安厚生病院、北海道立向陽ヶ丘病院、苫小牧緑ヶ丘病院、函館渡辺病院、恵愛病院、林下病院、飯田病院、市立稚内病院、市立釧路総合病院、国立機構帯広病院、札幌鈴木病院、手稲病院、市立室蘭総合病院、石金病院、八雲総合病院、本田記念病院、以上17施設）に入院又は通院中の統合失調症、統合失調感情障害ならびに双極性障害患者のうち、わが国で当該疾患に適応の認められている抗精神病薬を新たに開始される患者で、研究の趣旨を説明して、文書同意の得られた者である。

「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドンス」に準拠したモニタリングを1年間継続し、「正常型」「境界型」「糖尿病を疑う型」3

型の経時的変化や抗精神病薬ごとの解析などを行う。

各施設での症例登録は原則連続サンプリングとして、得られたデータは全て個人情報を匿名化、暗号化の上、EDC (electronic data capture) システムに入力され、データセンター(北海道大学病院 高度先進医療支援センター)で集計・解析が行われる。

平成 25 年 4 月 1 日から平成 25 年 10 月 14 日までに登録された症例の性別、年齢、病名、抗精神病薬の内訳について中間解析した。

## C. 研究結果

### (1) 中間解析

上記対象期間内に登録された症例数は 179 例であり、男性 78 例(44%)、女性 101 例(56%)であった。同意取得時年齢は、30 歳代(23%)と 40 歳代(23%)をピークにほぼ正規分布し、平均は 41.9 歳であった。病名は、統合失調症 80%、統合失調感情障害 13%、双極性障害 7%であった。

使用されている抗精神病薬が単剤の場合が 52%、併用の場合が 48%で、ほぼ半々の割合であった。併用を含めた延べの使用頻度では、クエチアピン(23%)が最も多く、以下、リスペリドン(14%)、アリピプラゾール(13%)、オランザピン(13%)、プロナンセリン(7%)、レボメプロマジン(6%)、パリペリドン(4%)と続き、それ以外の抗精神病薬の割合は合計で 19%であった。単剤使用されている抗精神病薬の頻度は、アリピプラゾール(29%)が最も多く、リスペリドン(16%)、クエチアピン(12%)、オランザピン(12%)、パリペリドン(8%)、ハロペリドール(5%)、ペロスピロン(5%)と続いており、その以外の抗精神病薬が 13%を占めた。

### (2) 目標症例数・症例登録期間の再検討

本研究では、主要な第二世代抗精神病薬を単剤で使用した場合の正常型から他型への移行率を評価する。われわれの既報(Kusumi et al: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011)によると、1年間の観察期間における正常型から境界型もしくは糖尿病を強く疑う型への移行率は約15%

であった。仮に、主要な第二世代抗精神病薬を単剤で使用した場合の移行率が15%であると仮定すると、95%信頼区間が±5%となるような精度で評価するためには、各薬剤単剤での使用者を196例観察する必要がある。

主要な第二世代抗精神病薬の使用割合は、今回の中間解析に基づけば、われわれの既報よりも増加し、全体の4割程度である。また、単剤で12ヶ月使用できる割合は CATIE Stud (Lieberman, JA, et al: N Engl J Med 353: 1209-1223, 2005)によると、多いもので全体の5割であること、また、本研究では第一世代抗精神病薬の使用者も含まれること(全体の1割)を考慮すると、 $((196/0.4)/0.5)/0.9=1089$ 例必要となる。単剤継続例の見込み違いなどを加味し、目標症例数を1200例と再設定した。

平成 26 年 3 月 31 日時点での症例登録数は 323 例であり、修正した目標症例数の 26.9%にとどまっていることから、さらに1年間の症例登録期間の延長が必要であると考えられた。

### (3) 進捗会議の実施

平成 25 年 11 月 3 日に研究参加施設が東京に集まり、進捗会議を開催した。会議では、プロトコルの再確認、事前アンケートに基づく研究実施要領の確認ならびに見直しの検討、症例登録が進んでいる施設からの実施方法の紹介、各施設からの実施状況報告などが行われた。平成 25 年度に新たに施設登録した研究参加施設を中心に、平成 26 年 1 月 18 日に札幌でスタートアップ会議ならびに進捗会議を開催し、上記と同様の内容を検討した。

### (4) 研究計画書の改訂

平成 25 年 11 月 3 日の東京における進捗会議での検討を基にして、平成 25 年 11 月 18 日に研究計画書の改訂を行った。主な改訂点は以下の通りである。

- ・ 目標症例数:当初の3000例から1200例に修正する
- ・ 症例登録期間:当初の平成26年3月31日までから平成27年3月31日までに延長する

## (5) 研究の進捗状況

平成 26 年 3 月末日現在で、登録症例は 323 例であり、目標症例数 1200 例に対する達成率は 27% である。

### D. 考察

統合失調症患者における糖脂質代謝障害予防のためのガイドラインは国際的にもいくつか提案されているが、わが国で作成された「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドランス」は検査時の測定値に応じて、その後の検査頻度が変わるというユニークな特徴を有している。また、双極性障害を対象とした糖脂質代謝障害予防のガイドラインは国際的にも例を見ない。本研究は、北海道地区でパイロット的に統合失調症患者を対象に「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドランス」を試行した多施設共同研究 (Kusumi et al: Psychiatry Clin Neurosci, 2011; Kusumi et al: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011) を基にして、対象施設を日本全国に広げ、対象疾患も双極性障害に拡大して、より精密な方法で再検討しようというものである。データ収集は、欠損を最小限にするために、EDC 入力システムを開発した上で行われ、1200 例という大規模なサンプルを用いることで有意な結果が得られることが期待される。さらには、本研究の結果を基にして、関連学会の合同ガイドライン作成を目指すものである。

平成 25 年 4 月 1 日から症例登録を開始したが、当初の予想よりも進捗がおもわしくないため、登録施設の追加、目標症例数の再検討、症例登録促進のための様々な対策を試みた。平成 26 年度内に目標症例数に到達できるように、引き続き努力を続けて行く予定である。

### E. 結論

全国 38 施設にて、統合失調症ならびに双極性障害患者を対象に、抗精神病薬開始時から 1 年間の血糖モニタリングを行い、糖脂質代謝障害予防のための有効なガイドライン作成を目指す多施設共同研究を開始した。データ欠損を最小限にするための EDC 入力システムを開発し、参加施設による進捗会議を 2 度にわたって行い、目標症例数 1200 例の達成に向けて、引き続き症例集積を続けている。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

久住一郎：「向精神薬による糖脂質代謝障害のモニタリング」、『臨床精神薬理』, 17: 21-26 (2014)

久住一郎：「向精神薬の副作用モニタリング-クロザピンをモデルとして--」, 『精神神経誌』, 116: 116-122 (2014)

#### 2. 学会発表

久住一郎：「向精神薬の副作用モニタリング：クロザピンをモデルとして」, シンポジウム：向精神薬の適正使用と副作用モニタリング. 第 109 回日本精神神経学会学術総会 (2013.5.24, 福岡)

### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし