

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業））
分担研究報告書

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。参加施設は全国45施設に及び、平成27年3月末日にて登録症例数は1226例となり、目標症例数に到達した。平成28年3月末までに、登録症例の1年間にわたるフォローアップが終了し、データ固定した後に解析に移る予定である。

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45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、豊島病院、桶狭間病院藤田こころケアセンター、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、俱知安厚生病院、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；平成26年度登録：札幌こころの森クリニック、西病院、岡本病院、岡本メンタルクリニック、岡本中央メンタルクリニック、牧病院、大谷地病院、以上7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。本研究は、北海道大学病院自主臨床研究委員会の承認を受けている。

「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 臨床研究開発センター)で集計・解析が行われる。

平成 25 年 4 月 1 日から平成 26 年 7 月 28 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 446 例であり、男性 209 例(47%)、女性 237 例(53%)であった。同意取得時年齢は、30 歳代(23%)と 40 歳代(24%)をピークにほぼ正規分布し、平均は 42.2 歳であった。病名は、統合失調症 82%、統合失調感情障害 12%、双極性障害 5%であった。

使用されている抗精神病薬が単剤の場合が 45%、併用の場合が 55%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(18%)が最も多く、以下、オランザピン(15%)、アリピプラゾール(13%)、リスペリドン(12%)、レボメプロマジン(8%)、プロナンセリン(7%)、パリペリドン(5%)と続き、それ以外の抗精神病薬の割合は合計で 22%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(32%)が最も多く、リスペリドン(16%)、オランザピン(15%)、クエチアピン(11%)、パリペリドン(6%)、プロナンセリン(6%)と続いており、その以外の抗精神病薬が 14%を占めた。

(2) 研究の進捗状況

平成 27 年 3 月末日現在で、登録症例は 1226 例となり、目標症例数 1200 例に対する達成率は 102%となった。従って、予定通り、平成 27 年 3 月末日をもって新規症例の登録を終了し、現在、登録症例の 1 年間にわたるフォローアップ・データを集積しているが、平成 28 年 3 月末には全データの収集が終了する見込みである。

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ダンス」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ダンス」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義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、平成 27 年 3 月末をもって 1200 例の目標症例数に達したため、新規エントリーは終了して、現在は 1 年間のフォローアップ期間に入っている。今後は、平成 28 年 3 月末以降に全データを固定して、最終的な解析に移行していく予定である。

E. 結論

全国 45 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進行中である。平成 27 年 3 月末日に 1200 例の目標症例数を達成し、現在は対象症例の 1 年間のフォローアップを継続中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

久住一郎：「クロザピン治療と高血糖・ケトアシドーシスについて教えて下さい」,200-202,（藤井康男：『クロザピン 100 の Q&A』, 星和書店, 東京）(2014)

2. 学会発表

なし

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

