

(第3号様式)

学 位 論 文 要 旨

氏 名 河邊 憲太郎

論 文 名 非定型抗精神病薬の治療を2年以上受けている慢性期統合失調症における代謝機能とレジスチン

学位論文要旨

はじめに

統合失調症は、有病率が約0.7%の代表的な精神障害であり、幻覚、妄想、意欲減退などをきたす慢性疾患である。統合失調症の治療では薬物療法が必須であり、抗精神病薬が主体に使われるが、抗精神病薬は急性期における精神病症状の改善のみでなく、維持期における再発防止にも効果があるため、ほとんどの患者で生涯のみ続ける必要がある。従来 of 定型抗精神病薬 (first-generation antipsychotics) は錐体外路症状などの副作用のためアドヒアランスに問題があったが、1990年代より上市された非定型抗精神病薬 (second-generation antipsychotic; SGA) は、治療効果が高く、副作用の少ないため、その単剤治療が推奨されている。しかしながら、SGAでは、体重増加と脂質代謝異常などの副作用が多いのが特徴である。もともと統合失調症では基本的症状に意欲減退、無為があり、SGAを使っていない場合でも、運動量低下や臥床傾向から体重増加や脂質代謝異常は頻度が多くみられる。また、統合失調症患者においては一般人口よりも糖尿病の有病率が高いとされており、糖尿病は心血管系副作用との関連も指摘されていることから、SGAの使用時には特に注意が必要である。レジスチンは、脂肪細胞が分泌するアディポカインの一つで、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、糖尿病に関連することが知られており、精神科分野では大うつ病において血清レジスチンが有意に低値であることが報告されている。しかし、統合失調症患者に関しては、まだはっきりとした報告がない。統合失調症は肥満や糖尿病の発症リスクがあることから、SGA治療を続けている場合、代謝機能が変化すると仮説を立てた。今回、SGAが慢性期統合失調症患者に与える影響をはかるため、SGAの治療を受けている統合失調症患者に対してレジスチンなどのマーカーを用いて調査を行い、2年間の変化を測定することとした。

方法

対象者は DSM-IV-TR の基準で統合失調症と診断され、参加時に 90 日以上 SGA を単剤で内服しているものとした。68 名の慢性期統合失調症患者（男性が 29 名，女性が 39 名）が参加し、平均年齢は 53.4（標準偏差；13.5）歳，入院患者が 28 名であった。内服している SGA は，olanzapine が 21 名，risperidone が 15 名，aripiprazole が 15 名，blonanserin が 11 名，quetiapine が 6 名であり，抗精神病薬の平均内服量は chlorpromazine 換算で 553.6（246.8）mg/day であった。対象者には精神症状と副作用の評価を簡易精神症状評価尺度（BPRS），薬剤性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）を用いて行い，SGA 内服量，体重，腹囲，血液検査による脂質代謝機能を 2011 年 8 月と 2013 年 8 月の 2 回にかけて測定した。また，レジスチンに関しては，Taqman probe 法を用い，活性に影響を与える機能性一塩基多型（SNPs：Single Nucleotide Polymorphisms）を調べた。

結果

68 名中，42 名が 2 回目の検査に参加できた。対象者の精神症状，副作用，抗精神病薬内服量は 1 回目，2 回目で変化はなく，体重，BMI，腹囲など身体的な変化も認めなかった。SGA 間での差は確認できなかった。血液検査では，総コレステロール値とヘモグロビン A1c 値に有意な低下を認めた。血清レジスチン値には変化を認めなかった。血清レジスチン値が最も高い対象者の SNPs は，SNP-420 G/G，SNP-358A/A であった。

考察

これまで様々な研究で SGA は体重増加や代謝機能の悪化と関連付けられており，SGA の連続的治療は代謝機能の悪化につながるとされているが，2 年間の経過をみた本研究ではレジスチンを含む代謝機能や体重に悪化は認めなかった。精神症状にも変化はなく，総コレステロール値やヘモグロビン A1c 値はむしろ低くなっていた。その一要因として，対象者は入院患者も多く，健康に関する情報や日常的に行われる疾患教育の影響で，健康に関する行動上の変化があったかもしれない。本研究の限界点としては，サンプルサイズが小さいことや，対照群を置かない前後比較のみの調査であったことが挙げられる。

まとめ

統合失調症患者の SGA の継続使用による代謝機能の変化を 2 年間縦断的に調べたが，代謝指標での悪化は認めなかった。むしろ，総コレステロール値とヘモグロビン A1c 値に有意な低下を認め，対象者への服薬指導や栄養管理教育などの影響が予想された。今後は代謝機能の調査のみならず，対象者の心理状況や行動状況なども調査内容に含め，検討していく必要があると考えられた。

キーワード（3～5）	統合失調症 抗精神病薬 糖尿病 メタボリックシンドローム レジスチン
------------	--