（第７号様式）

学位論文審査結果の要旨

氏　　名	河邉　憲太郎
審　査　委　員	主査　前山　一隆 副査　萬家　俊博 副査　田中　亮裕 副査　岡　靖哲 副査　東　太地

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

審査結果の要旨

【緒言】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。統合失調症の治療の中心となる薬物療法において用いられる抗精神病薬は，急性期における精神病症状の改善のみではなく，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。1990 年代より上市された非定型抗精神病薬(second‐generation antipsychotics; SGA)は，従来の定型抗精神病薬(first‐generation antipsychotics)に比べ錐体外路症状などの副作用が少なく，治療効果が高い点からその単剤治療が推奨されているが、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においては基本的症状に意欲減退，無為があり，運動量低下や臥床傾向から体重増加や脂質代謝異常の頻度が高く，一般人口よりも糖尿病の有病率が高いとされており，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が，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。本研究において申請者は、統合失調症に肥満や糖尿病の発症リスクがあることから，2 年間にわたる SGA 治療が慢性期統合失調症患者の代謝機能に与える影響を検討した。

【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・考察】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は認めず，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が，血清レジスチン値に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－358 A/A であった。

これまで SGA は体重増加や代謝機能の悪化との関連が指摘されているが，2 年間の連続治療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。精神症状の変化はなく，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を予想している。申請者は今後、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ている。

本学位の公開審査会は平成２８年１月７日に開催され、申請者は SGA の継続使用による統合失調症患者の代謝機能への影響を２年間かけて追跡し、その結果を発表した。

審査会では（１）血中レジスチンの基準値ならびに日内変動の有無と血清採取時間，（２）患者に対するインフォームドコンセントの取り方，（３）被験者である患者集団の年齢の偏り，（４）喫煙を含む生活習慣の考慮，（５）代謝機能への影響に対する５種類の SGA の薬物間の差，（６）投薬の確実性，等について質疑応答があり、申請者は的確に回答した。近年統合失調症の治療薬として広く用いられる SGA の代謝への影響について 2 年間にわたる臨床経過を調べ、対象集団の数の制限はあるものの，服薬指導ならびに栄養管理がなされている状態では特にインスリン抵抗性，メタボリックシンドロームや動脈硬化と関連するレジスチンの血清値に変動はなく、逆に血清コレステロール値とヘモグロビン A1c 値が有意に減少することを明らかにし、SGA による薬物治療の有効性を示した点を評価し、審査員は全員一致で本研究が学位(医学)に値すると判定した。