

# 原著 非定型抗精神病薬による肥満および糖尿病発症 リスクの特定, 予測に関する研究

昭和大学医学部精神医学講座

吉澤 徹\* 山田 浩樹 堀内健太郎  
中原 正雄 谷 将之 高山 悠子  
岩波 明 加藤 進昌

昭和大学薬学部薬物療法学講座・臨床薬学部門

蜂須 貢 山元 俊憲

慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

三村 将

昭和大学薬学部薬物療法学講座・遺伝解析学部門

中野 泰子

抄録：非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬に比べ錐体外路系の副作用などが少なく、また陰性症状にも効果を示すため、統合失調症治療薬の第一選択薬として用いられている。しかし、これら非定型抗精神病薬の副作用として、体重増加や耐糖能異常などが生じることが問題となっている。われわれは抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用、抗炎症作用などを示し、脂質代謝異常により減少する高分子量アディポネクチン（HMW アディポネクチン）や増加するとインスリン抵抗性を助長するレチノール結合蛋白4（RBP4）を指標として非定型抗精神病薬であるオランザピンとプロナセリンの影響を統合失調症患者において観察した。薬物は通常臨床で使用されている用法・用量に従って投与され、向精神病薬同士の併用は避けた。その結果オランザピンはプロナセリンに比べ総コレステロールおよびLDL コレステロールに対し有意な増加傾向を示し、HDL コレステロールは有意に増加させた。また、HMW アディポネクチンとRBP4 に対してオランザピンは鏡面对称的な経時変化を示した。すなわち、オランザピン投与初期にHMW アディポネクチンは減少し、RBP4 は増加した。プロナセリンはこれらに対し大きな影響は示さなかった。体重およびBMI に対してはオランザピンは14 週以後大きく増加させたが、プロナセリンの体重増加はわずかであったが、両薬物間ではその変化は有意な差ではなかった。インスリンの分泌を反映する尿中C-ペプチド濃度に対してはオランザピンはこれを大きく低下し、プロナセリンはわずかな平均値の低下であり、有意な差はなかった。血中グルコースおよびヘモグロビンA1c（HbA1c）やグリコアルブミンは両薬剤において有意な影響は認められなかった。このようにオランザピンはコレステロール値や体重、BMIなどを増加させ、さらにインスリンの分泌を抑制し耐糖能異常を示す兆候が認められたが、プロナセリンはこれらに大きな影響を与えないことが示された。

キーワード：非定型抗精神病薬、オランザピン、プロナセリン、体重増加、HMW アディポネクチン、C-ペプチド

非定型抗精神病薬は従来の定型抗精神病薬に比べ、錐体外路系の副作用などが少なく、また陰性症状にも効果を示すため、統合失調症治療薬の第一選択薬として用いられている。しかし、これら非定型

抗精神病薬の副作用の一つとして、体重増加や耐糖能異常などが生じ得ることが問題となっており、糖尿病の発症やケトアシドーシス、QOLの低下などから服薬の中断を余儀なくされる場合がある<sup>1)</sup>。非

\*責任著者

定型抗精神病薬は定型抗精神病薬の作用に加え、セロトニン 2A (5-HT<sub>2A</sub>) 受容体遮断作用を強めたことにより陰性症状や認知機能などにも効果を示すと考えられている<sup>2)</sup>。また、セロトニン 2C (5-HT<sub>2C</sub>) 遮断作用やヒスタミン H1 遮断作用が体重増加や耐糖能異常などの副作用に関与している可能性が指摘されている<sup>3)</sup>。

一方、小型脂肪細胞から産出されるアディポネクチンは血液中に分泌され、抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用、抗炎症作用などを示すことが知られている<sup>4)</sup>。また、レチノール結合蛋白 4 (RBP4) も脂肪組織から分泌され、ビタミン A の肝への取り込みに働く蛋白と考えられていたが、外からの投与によりインスリン抵抗性を生じたり、糖尿病発症前から血清中濃度が上昇することが見出され、インスリン抵抗性惹起因子と考えられるようになった<sup>5)</sup>。非定型抗精神病薬の服用によりアディポネクチンが低下することや RBP4 が上昇することがすでに報告されている<sup>6)</sup>。これらのアディポネクチンや RBP4 の血清中濃度を治療前から治療期間中に測定することにより、その変化から糖尿病のリスクを特定、予測できる可能性が考えられる。

非定型抗精神病薬を服用中の患者の体重異常増加や耐糖能異常への移行を早期に予測できれば、使用する非定型抗精神病薬を減量したり、体重増加を起しにくい他の非定型抗精神病薬に変更するなどといった対応で服薬を継続し、安定した治療に繋げることができると考えられる。そこで、ドパミン D2 受容体遮断作用に加えヒスタミン H1、セロトニン 2A、2C 受容体遮断作用を持つオランザピン<sup>7)</sup>とドパミン D2 受容体とセロトニン 2A 受容体を選択的に遮断するプロナセリン<sup>8)</sup>を選択し、体重増加や糖、脂質への影響を検討した。

## 研究方法

### 1. 対象

本研究においては統合失調症と診断され昭和大学附属烏山病院に入院した未治療の患者で、非定型抗精神病薬であるオランザピンあるいはプロナセリンを服薬開始した成人患者のうち、文書により同意を得られた者を対象とした。

なお、下記除外基準に当たる患者は除外した。

- 1) 薬物ないしアルコール依存症の患者

- 2) 授乳婦、妊婦および妊娠の可能性を有する患者
- 3) 自殺企図の既往がある患者および自殺念慮の強い患者
- 4) 重大な自己免疫系、心血管系、神経系、内分泌系（糖尿病を含む）、肝および腎疾患のある患者
- 5) 他の精神障害を併存する患者
- 6) その他担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者

観察期間は、最大 26 週間とした。薬剤は通常臨床で使われる用法・用量に従って投与した。耐糖能異常惹起の評価に関しては採血および採尿を行い、血糖値の指標であるグリコヘモグロビン値 (HbA1c) などを含む一般臨床検査値、耐糖能の指標となる可能性のある血中高分子量アディポネクチン (HMW アディポネクチン) や RBP4、インスリン分泌の指標となる尿中 C-ペプチドと尿中グルコース値を測定した。採血および採尿は治療開始前、治療開始後 1 週、4 週、8 週、14 週、20 週で最大 26 週の 7 ポイントとした。各採血および採尿時に体重を記録し、採取した血液あるいは尿からは一般血液検査項目、糖代謝評価項目、尿中成分項目などの各項目を測定した。なお、年齢、身長は治療開始前のみの記録とした。

- 1) 身体所見等：年齢、体重、身長
- 2) 一般臨床血液検査値：中性脂肪（トリグリセリド：TG）、総コレステロール（TC）、LDL-コレステロール、高感度 C-反応性ペプチド（hsCRP）
- 3) 糖代謝評価：グリコヘモグロビン（HbA1c）、グリコアルブミン、血清高分子量（HMW）アディポネクチン（HMW adiponectine）、血清レチノール結合蛋白 4（RBP4）
- 4) 尿中成分：尿中 C-ペプチド、尿中クレアチニン、尿中グルコース
2. データ解析

各種データの値は平均値と標準偏差で示した。経時変化の観察において欠落したデータがある場合は LOCF (last observation carry forward) とした。投与前後の 2 点の比較は対応のある t 検定、2 薬剤の比較の場合は対応のない t 検定を用いた。2 つの成分の相関性については一次回帰分析を行った。検定は Excel 統計 2008 (Windows) を用いた。

なお、本研究は昭和大学医学部医の倫理委員会で

表 1 薬剤投与開始前の各群の基本データ

|                     | オランザピン (± SD)<br>(n = 4) | プロナセリン (± SD)<br>(n = 4) | p 値   |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| 性 (男 / 女)           | 3/1                      | 3/1                      | -     |
| 年齢 (歳)              | 57.5 (13.03)             | 55.8 (13.64)             | 0.859 |
| 体重 (kg)             | 56.0 (10.82)             | 63.3 ( 4.32)             | 0.256 |
| BMI                 | 25.2 ( 7.68)             | 23.7 ( 2.46)             | 0.723 |
| 総コレステロール (mg/dl)    | 182.5 (23.84)            | 188.5 (45.58)            | 0.823 |
| LDL コレステロール (mg/dl) | 134.5 (15.86)            | 112.0 (14.66)            | 0.083 |
| HDL コレステロール (mg/dl) | 75.25 ( 1.26)            | 73.50 (20.68)            | 0.871 |
| HbA1c (%)           | 5.0 ( 0.42)              | 5.1 ( 0.21)              | 0.839 |
| 尿中 C-ペプチド (ng/ml)   | 68.6 (57.2 )             | 44.1 (48.71)             | 0.538 |

LDL コレステロール値のみ薬剤投与前のプロナセリンで低い傾向にあったが、他は有意な差はなかった。

承認 (承認番号 703) を得て行った。

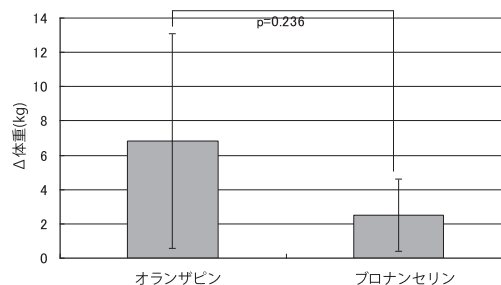
## 結 果

患者はオランザピン群、プロナセリン群とも男 3 例、女 1 例、年齢はそれぞれ  $57.5 \pm 13.03$ ,  $55.8 \pm 13.64$  であり、服薬継続期間は 14 ~ 20 週であった。ただし、途中で採血・採尿や体重測定 of 欠落などがあった。また、表 1 に薬剤投与前の体重、BMI (body mass index)、総コレステロール値、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、HbA1c (%) および尿中 C-ペプチド値を示したが、これらはそれぞれ両群の間で有意差は認められていない (表 1)。

### 1. 体重に対する影響

オランザピン群では 20 週間、プロナセリン群では 14 週間までそれぞれ 2 例および 3 例において欠落なく測定された。その時間経過をみると、オランザピン群では 8 週まではほとんど影響がなかったが、14 週、20 週と平均 12 から 13 kg の増加がみられ、2 例の体重増加の差は 2 から 4 kg で 1 例のみが大きく体重増加に影響したわけではなかった。プロナセリンは 14 週の間、各個体 2 kg 程度の増加であり、オランザピンに比べ体重の増加は少なかった。それぞれの薬剤の服薬 4 から 14 週の間における体重が 1 点以上測定された患者が 4 例ずつ観察された。最大変化値の平均を比較するとオランザピンは  $6.9 \pm 5.3$  kg ( $11.5 \pm 10.64\%$ )、プロナセリンは  $2.5 \pm 2.1$  kg ( $6.1 \pm 7.5\%$ ) の増加で、オランザピンの体重増加の平均値は大きかったが、両薬剤間には有意な

### a) 体重



### b) BMI

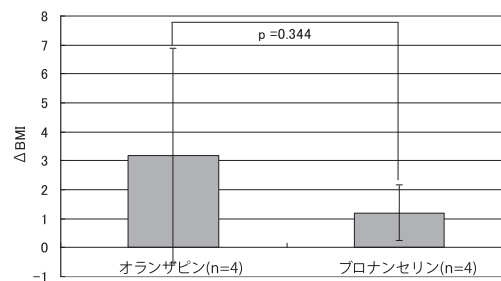


図 1 統合失調症患者の体重 (a) および BMI (b) の変化に対するオランザピンとプロナセリンの影響

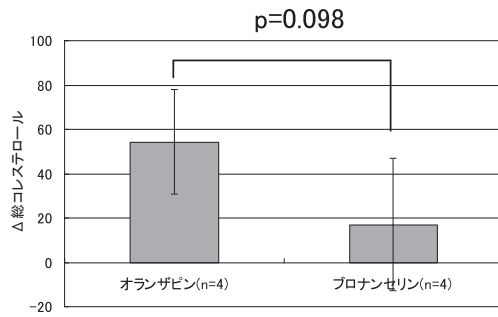
体重 (a) および BMI (b) に対してはオランザピンの方がプロナセリンに比べ平均値を大きく上昇したが、有意差はなかった。

差はなかった (図 1a)。BMI も同様オランザピンはプロナセリンに比べ増加の平均値は大きかったが、両者の間には有意差はなかった (図 1b)。

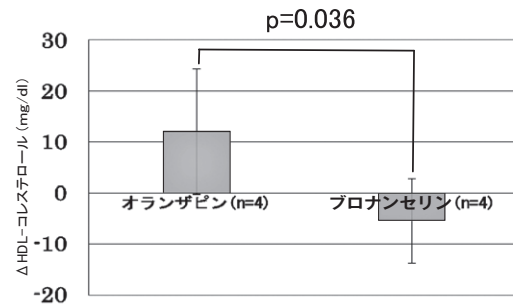
### 2. 血中の脂質に対する影響

血中の脂質として総コレステロール、LDL コレス

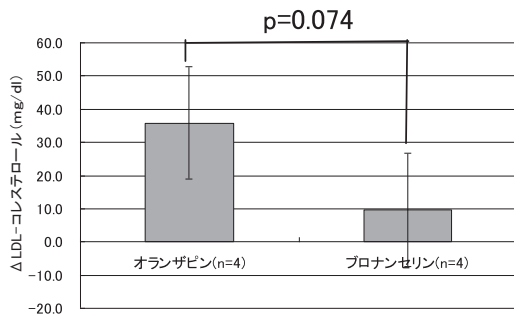
a) 総コレステロール



c) HDL-コレステロール



b) LDL-コレステロール



d) 中性脂肪

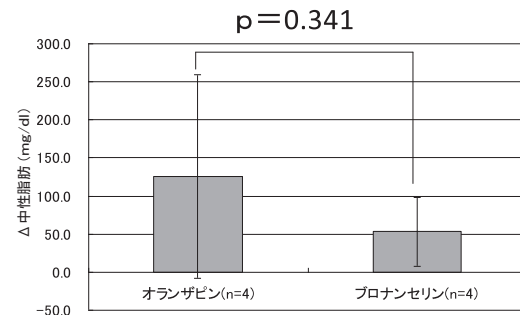


図2 オランザピンおよびプロナンセリンの脂質代謝（総コレステロール [a], LDL-コレステロール [b], HDL-コレステロール [c] および中性脂肪 [d]）におよぼす影響

総コレステロール (a) および LDL コレステロール (b) に対してはオランザピンはプロナンセリンに比べ増加傾向を、HDL コレステロールに対しては有意 ( $p = 0.036$ ) に増加した。中性脂肪 (c) に対しては有意ではなかった。

テロールおよび中性脂肪を測定し、また HDL コレステロールは（総コレステロール - LDL コレステロール）として算出した。これらの値はオランザピン、プロナンセリンとも 8～20 週間観察されたうちの最大変化値を比較した。総コレステロールおよび LDL-コレステロールについてオランザピンの方が増加の割合は大きくそれぞれ  $54.3 \pm 23.5$  mg/dl,  $35.8 \pm 16.9$  mg/dl, プロナンセリンはそれぞれ  $17.0 \pm 29.8$  mg/dl,  $9.8 \pm 17.1$  mg/dl であり、それぞれ  $p = 0.098$ ,  $p = 0.074$  でオランザピンの方が有意な増加傾向を示した（図 2a, b）。HDL コレステロールの平均値はオランザピンで増加（ $12.0 \pm 12.3$  mg/dl）、プロナンセリンで減少（ $-5.5 \pm 8.2$  mg/dl）であり、その変化値の差は  $p = 0.036$  で有意であった（図 2c）。中性脂肪はオランザピンにおいて投与開始 4 週目より増加し、最大平均  $125.8 \pm 133.3$  mg/dl ( $n = 4$ ) 増加（ $+146.9 \pm 186.4\%$ ）した。この場合は 1 例が 300 mg/dl 以上の増加であり、他は 15～

97 mg/dl の増加であった。プロナンセリンは  $53.0 \pm 45.0$  mg/dl ( $n = 4$ ,  $+75.6 \pm 61.0\%$ ) の増加であったが、両者の増加には有意な差はなかった（図 2d）。

### 3. 血中の糖質におよぼす影響

血中グルコース増加により変化する値として、血中グルコース量およびグリコヘモグロビン (HbA1c) %, グリコアルブミン%を測定し、3 から 4 例においてオランザピン、プロナンセリンとも 14 週間観察された。オランザピンにおいて HbA1c は 5% 前後、グリコアルブミンは 14% 前後、血中グルコースは 100 mg/dl 程度で推移しほとんど正常であった。プロナンセリンにおいても同様であった。

### 4. 血中 HMW アディポネクチンと RBP4 におよぼす影響

血中の脂質の変化に先立ち変化すると思われる高分子 HMW アディポネクチンと RBP4 を測定した。両者の値が 14 週まで継続して測定されたデータはプロナンセリン 2 例、オランザピン 3 例であっ



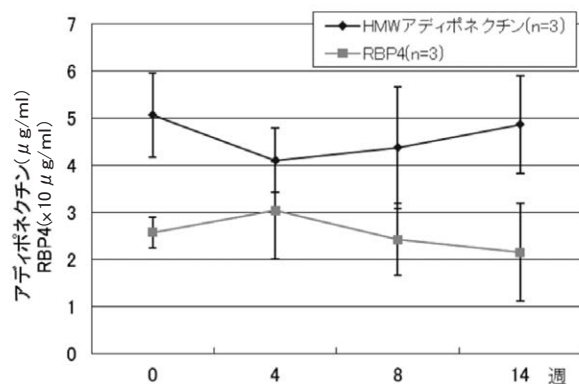


図3 高分子 HMW アディポネクチンと RBP4 に対するオランザピンの経時変化への影響  
オランザピン投与により HMW アディポネクチンは投与初期低下し、投与継続により回復に向かった。RBP4 は投与初期上昇し、投与継続で低下した。両者は鏡面对称の変化を示した。

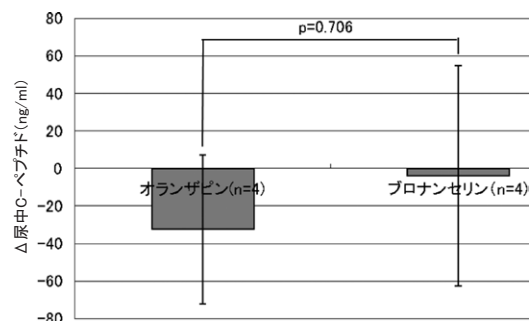
た。オランザピンは服薬初期（4 週）に高分子 HMW アディポネクチンの平均値を減少させ、服薬継続でその値は回復する方向に作用した。また、RBP-4 に対しては平均値を増加させ、服薬継続で減少する方向に作用した。すなわち、オランザピンにおいては高分子 HMW アディポネクチンと RBP-4 の変化が鏡面对称のかたちで変化した（図 3）。

一方、プロナセリンはオランザピンとは異なり、HMW アディポネクチンの平均値を増加させるように作用するとともに、RBP-4 に対しても緩やかな増加であった。

#### 5. 尿中 C-ペプチドと hsCRP に対する影響

糖尿病の兆候を観察するため、膵臓から分泌されるインスリン量を反映する尿中 C-ペプチドを測定した。また、hsCRP は種々の炎症や細胞組織の破壊により血清中に現れるタンパクであるが、糖尿病による血管炎症の兆候を観察することを目的として測定した。尿中 C-ペプチドは薬剤投与前はオランザピン群（n=4）で  $68.6 \pm 57.2$  ng/ml、プロナセリン群（n=4）で  $44.1 \pm 48.71$  ng/ml であり、両群に有意差はなかった。これに対し、薬剤投与後はそれぞれ  $36.1 \pm 27.2$  ng/ml、 $36.9 \pm 17.9$  ng/ml の値を示しオランザピン群では減少（46%）、プロナセリン群でも平均値がわずか（16%）減少し、両群間で有意差はなかった（図 4a）。ただし、オランザピン群では 4 例中 3 例の減少、プロナセリン群では

#### a) 尿中 C-ペプチド



#### b) 高感度CRP

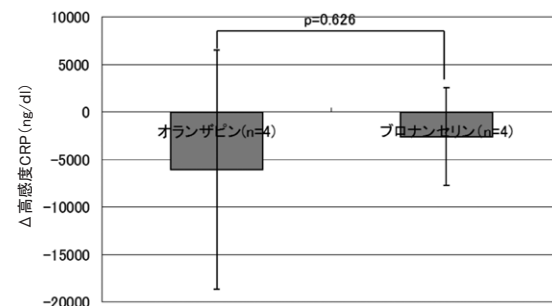


図4 オランザピンあるいはプロナセリン投与後の尿中 C-ペプチド (a) および高感度 CRP (b) の変化値におよぼす影響  
尿中 C-ペプチド (a) および高感度 CRP (b) に対してはオランザピン、プロナセリンとも平均値を低下させ、その変化はオランザピンの方がどちらも大きかったが有意ではなかった。

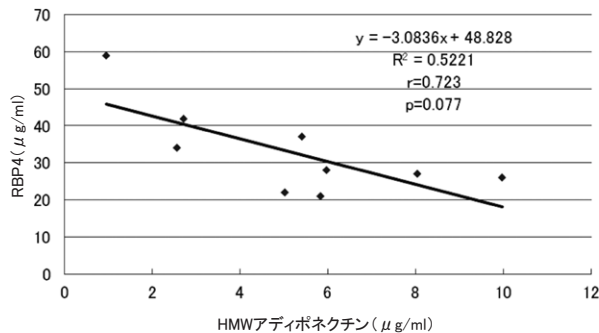
4 例中 1 例のみの減少であった。

hsCRP は両群とも個人差が大きく 100 から 20,000 μg/dl を示し、変化値も 200 から 20,000 μg/dl であり、バラツキが大きく両者に有意差は認められなかった（図 4b）。

#### 6. HMW アディポネクチンと RBP-4 あるいは BMI (body mass index) との相関

服薬開始前に HMW アディポネクチン、RBP-4 および BMI を測定した患者は 9 例であった。その 9 例において HMW アディポネクチンと RBP-4 あるいは BMI との相関を検討した。HMW アディポネクチンと RBP-4 との相関では  $y = -3.08x + 48.83$  の一時回帰式を示し、相関係数  $r = 0.7256$  で負の相関傾向 ( $p = 0.077$ ) を示した（図 5a）。また、HMW アディポネクチンと BMI との相関では  $y = -1.34x + 28.98$  の一時回帰式を示し、相関係数  $r = 0.869$  で有意 ( $p = 0.001$ ) な負の相関を示した（図

a) RBP4 と HMW アディポネクチンの相関



b) BMI と HMW アディポネクチンの相関

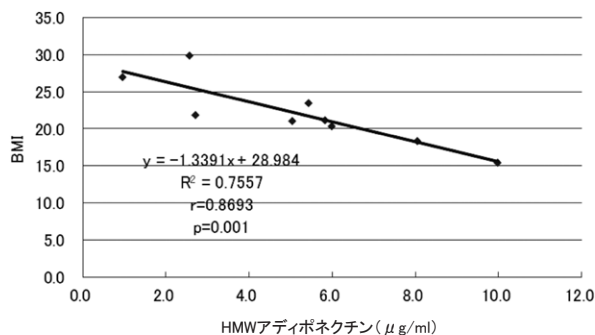


図 5 薬物投与前における HMW アディポネクチンと RBP4 (a) あるいは BMI (b) との相関  
いずれの相関も負であり、HMW アディポネクチンと RBP4 は相関傾向であり、BMI とは有意 ( $p = 0.001$ ) な相関を示した。

5b). すなわち、HMW アディポネクチンが高い値を示す患者においては RBP-4 の値が低く、BMI も低いことが示された。また、RBP-4 と BMI との相関は相関傾向 ( $p = 0.077$ ) であった。

### 考 察

統合失調症患者の治療に対し非定型抗精神病薬オランザピンとプロナセリンを用いた場合の体重、血中脂質や糖質の変化および糖尿病への進行の可能性に関して観察した。体重については 8 週目までは両群ともほぼ 2 kg 前後の増加で差はないが、14 週から 20 週にかけてオランザピン群で大きな増加が見られた。それぞれの薬剤投与後の体重の最大変化値を比較したところ、プロナセリンはオランザピンに比べ平均値の増加は小さかったが、バラツキが大きく有意な差は認めなかった。Deepak ら<sup>5)</sup>は 28 例の統合失調症患者に対しプロナセリン 4 mg/

日を 8 週間投与した結果、3.46 kg (6.75%) の体重増加を認め、われわれのプロナセリンにおける観察より若干高い体重増加を報告している。また、長期投与の報告では 321 例の統合失調症の患者においてプロナセリン 8 mg/ 日から最高 24 mg/ 日投与した場合、投与 8 週後では若干の体重減少 (0.1 kg)、投与後 52 から 56 週で平均 0.3 kg の増加が報告されている<sup>10)</sup>。一方、Ninomiya ら<sup>11)</sup>の報告では 23 例の長期投与の統合失調症患者において投与 26 週、52 週でそれぞれ平均 2.63 kg および 2.11 kg で有意 ( $p < 0.05$ ) ではあるが 5% 以下の増加を報告している。これに対してオランザピンでは多くの論文<sup>12-14)</sup>で体重の増加が報告されている。われわれの 2 例のデータではオランザピン投与 8 週まではプロナセリンとほぼ同じ体重増加であったが、14 週、20 週と急激な増加 (それぞれ +25.0%, +20.3%) を示した。木挽<sup>12)</sup>はオランザピンを 12 週間投与した 12 例の患者において投与 4 週で体重増加のピークを迎える患者と 8 週でピークを迎える患者の群があることを報告している。ただ、この体重増加のピークが異なることに関する患者背景などについては言及されていない。われわれの 2 例の患者はそれよりも遅く 14 週～20 週の間で体重増加のピークを迎えている。

血中糖質に関するパラメータ (血中グルコース、HbA1c、グリコアルブミン) はオランザピン、プロナセリンとも投与後有意な変動は認められていない。Ninomiya ら<sup>11)</sup>もプロナセリンにおいて空腹時血糖、HbA1c どちらも 52 週の間有意な変化がないことを報告している。Perez-Iglesias ら<sup>15)</sup>は体重増加があっても血中グルコースおよびインスリンがオランザピンの 3 年間投与期間中有意な変化を示さないことを報告している。このように、血中糖質パラメータに対してはプロナセリンもオランザピンも有意な影響は与えないものと思われる。

血中脂質のパラメータのうち総コレステロールおよび LDL-コレステロールに対してオランザピンは平均 30～35% 程度の増加であり、プロナセリンは 10% 程度の増加であった。LDL-および総コレステロールに対してはプロナセリンに比べオランザピンが有意な増加傾向を示した。HDL-コレステロールに対してはオランザピンは平均値を増加、プロナセリンは平均値の減少を示し、両群間の変化値は

有意な差であった。このようにオランザピンは総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールいずれも増加する方向に働き、プロナンセリンはこれらコレステロール値に大きな影響を与えなかった。中性脂肪に対してはオランザピンは平均150%程度の増加、プロナンセリンは75%程度の増加であったが、オランザピンの場合は4例中1例で300%を超える増加があり、バラツキが大きくプロナンセリンとの間で有意差は認められなかった。Ninomiya ら<sup>11)</sup>もプロナンセリン1年間のオープン試験において中性脂肪は有意な増加を認めておらず、総コレステロールのみ投与8週で7.5%とわずかな増加を認めた。それに引き換えKryzhanovskaya ら<sup>16)</sup>はオランザピン5~20 mgの投与24週間の観察で、総コレステロール、LDL-コレステロールおよび中性脂肪の有意な増加を認めている。

血中HMWアディポネクチンとRBP4の変化はオランザピンにおいてきれいな鏡像関係を示した。すなわち、オランザピン服薬初期に血中HMWアディポネクチンは低下しRBP4は増加した。その後服薬が継続され安定期になると前者は回復し、後者は減少するというパターンをとった。プロナンセリンでは投与初期のHMWアディポネクチン値のわずかな上昇が観察されたが、RBP4はゆるやかにわずかな増加を示したことから、長期的には脂質の代謝の低下が考えられた。プロナンセリン投与初期のHMWアディポネクチン増加後、緩やかに低下していることから、これもHMWアディポネクチンとRBP4は対照的な変動であると考えられる。薬剤投与前のHMWアディポネクチンとRBP4の値は負の相関傾向 ( $p = 0.77$ ,  $r = 0.723$ ) を示した。

血中HMWアディポネクチンの生理作用は明らかになっているわけではないが、HMWアディポネクチンを外から投与すると糖代謝や脂質代謝を促進し、肥満により血中HMWアディポネクチン値は低下する<sup>17)</sup>。また、血中HMWアディポネクチンの低下は肥満や耐糖能異常と関連している<sup>4,18)</sup>。一方、RBP4は外からの投与によりインスリン抵抗性を生じ、糖尿病発症前からRBP4血中濃度が上昇することなどから、これはインスリン抵抗性惹起因子と考えられている<sup>5)</sup>。

尿中C-ペプチドはオランザピン群では $-32.5 \pm$

$39.6 \text{ ng/ml}$ と減少、プロナンセリン群では $-4.1 \pm 58.67 \text{ ng/ml}$ とわずかに平均値が減少し、両群の変化は有意ではなかった。しかし、オランザピン群では4例中3例で $20 \sim 80 \text{ ng/ml}$ の減少であり、プロナンセリン群では1例のみが $90 \text{ ng/ml}$ の大きな減少であった。このことから両薬剤はC-ペプチドに対して異なる作用を示していると考えられる。C-ペプチドは膵臓ランゲルハンス島でつくられるプロインスリンの代謝物であり、インスリンの分泌量を反映している<sup>19)</sup>。著者らの報告におけるオランザピンの作用は*in vitro*でハムスター膵臓 $\beta$ 細胞をオランザピンがアポトーシスさせインスリン分泌を抑制するという報告<sup>20)</sup>を反映していると考えられる。また、動物実験であるがChintoh ら<sup>21)</sup>もオランザピンによりグルコースクランプにより増加する血漿中インスリンおよびC-ペプチド量の低下を認めている。一方、プロナンセリン群では投与後4例中3例では $13 \sim 31 \text{ ng/ml}$ の増加を示した。この事はインスリン分泌に関してプロナンセリンはオランザピンとは異なることを意味していると考えられる。Chen ら<sup>22)</sup>はプロナンセリンがインスリンの分泌をわずかに増加することを報告している。また、Suzuki ら<sup>23)</sup>はプロナンセリンを9か月間投与してもグルコーストレランス・テストの値は正常であった1例の患者に対し、クエチアピンへ変更し76日目に再度同じテストを試行したところ、体重やBMIが若干低下したにも関わらずグルコーストレランス・テストの値が増加し、耐糖能異常が出現したことを報告している。

また、hsCRPは炎症において出現するタンパク質であるが、投与前の患者においてバラツキが大きく、薬物投与により、低いhsCRPは増加、高いhsCRPは低下を示し、両薬剤とも一定の方向性の効果は示さなかった。多分、hsCRPが高い患者では感染症等を含む種々のタイプの炎症が関与している結果と考えられる。

以上のようにオランザピンは体重、BMIおよび血中脂質などの平均値を増加したが、プロナンセリンはこれらに対し大きな影響は示さなかった。インスリンの分泌の指標となる尿中C-ペプチド濃度をオランザピンは低下し、プロナンセリンはこれに対しても大きな影響は示さなかった。プロナンセリンとオランザピンはドパミン2受容体や5-HT<sub>2A</sub>受容



体を遮断し、陽性症状と陰性症状に働く非定型抗精神病薬であり<sup>7)</sup>、ブロナンセリンはほぼこの2つの受容体を選択的に遮断する<sup>8)</sup>。これに対し、オランザピンはさらに5-HT<sub>2C</sub>やヒスタミンH1受容体も遮断する<sup>7)</sup>のでエネルギー代謝の抑制や食欲亢進などにより、体重、BMIおよび血中脂質の増加に影響したと考えられる。

#### 利益相反

本研究に関して、臨床精神薬学寄附講座への研究費としてアステラス製薬、明治製菓（現 MeijiSeika ファルマ）、大日本住友製薬、ソルベイ製薬より、奨学寄附金としてイーライ・リリー社より援助を受けた。

#### 文 献

- Feng S, Merkersson K. Metabolic parameters and long-term antipsychotic treatment: a comparison between patients treated with clozapine or olanzapine. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012; 33:493-498.
- Ichikawa J, Dai J, Meltzer HY. DOI, a 5-HT<sub>2A</sub>/2A receptor agonist, attenuates clozapine-induced cortical dopamine release. *Brain Res*. 2001;907:151-155.
- Berglund ED, Liu C, Sohn JW, et al. Serotonin 2C receptors in pro-opiomelanocortin neurons regulate energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2013;123:5061-5070.
- 中野泰子, 平野 勉, 芳野 原, ほか. バイオマーカーとしてのアディポネクチン. 昭和学士会誌. 2015;75:256-265.
- Chang X, Yan H, Bian H, et al. Serum retinol binding protein 4 is associated with visceral fat in human with nonalcoholic fatty liver disease without known diabetes: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis* (Internet). 2015;14:28 (accessed 2015 Jun 15) [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419494/pdf/12944\\_2015\\_Article\\_33.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419494/pdf/12944_2015_Article_33.pdf)
- Chen PY, Huang MC, Chiu CC, et al. Association of plasma retinol-binding protein-4, adiponectin, and high molecular weight adiponectin with metabolic adversities in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:1927-1932.
- Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14:87-96.
- 石橋 正, 西川弘之, 采 輝昭, ほか. 新薬紹介総説 新規抗精神病薬ブロナンセリン (ロナセ
- ン) の薬理作用と臨床効果. 日薬理誌. 2008; 132:351-360.
- Deepak TS, Raveesh BN, Parashivamurthy BM, et al. Clinical assessment of weight gain with atypical antipsychotics - blonanserin vs amisulpiride. *J Clin Diag Res*. 2015;9:FC7-FC10.
- 木下利彦. 統合失調症に対する blonanserin の長期投与試験 多施設共同オープン試験 (全国区). 臨精薬理. 2008;11:135-153.
- Ninomiya Y, Miyamoto S, Tenjin T, et al. Long-term efficacy and safety of blonanserin in patients with first-episode schizophrenia: a 1-year open-label trial. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014; 68:841-849.
- 木挽秀夫. 非定型抗精神病薬治療と肥満に関する調査研究 精神科病棟看護師として患者の健康管理参画のために. 瀬木学園紀要. 2010;4: 107-119.
- Fleischhacker WW, Siu CO, Boden R, et al. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16:987-995.
- Ou JJ, Xu Y, Chen HH, et al. Comparison of metabolic effects of ziprasidone versus olanzapine treatment in patients with first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;225:627-635.
- Perez-Iglesias R, Martinez-Garcia O, Pardo-Garcia G, et al. Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17:41-51.
- Kryzhanovskaya LA, Xu W, Millen BA, et al. Comparison of long-term (at least 24 weeks) weight gain and metabolic changes between adolescents and adults treated with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012;22:157-165.
- Liu Q, Yuan B, Lo KA, et al. Adiponectin regulates expression of hepatic genes critical for glucose and lipid metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:14568-14573.
- Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116:1784-1792.
- Melkersson KI, Gunes A, Dahl ML. Impact of serotonin receptor 2A gene haplotypes on C-peptide levels in clozapine- and olanzapine-treated patients. *Hum Psychopharmacol*. 2010;



- 25:347–352.
- 20) Ozasa R, Okada T, Nadanaka S, *et al.* The anti-psychotic olanzapine induces apoptosis in insulin-secreting pancreatic  $\beta$  cells by blocking PERK-mediated translational attenuation. *Cell Struct Funct.* 2013;38:183–195.
- 21) Chintoh AF, Mann SW, Lam L, *et al.* Insulin resistance and decreased glucose-stimulated insulin secretion after acute olanzapine administration. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:494–499.
- 22) Chen X, Wang H, Jiang J, *et al.* The pharmacokinetic and safety profiles of blonanserin in healthy Chinese volunteers after single fasting doses and single and multiple postprandial doses. *Clin Drug Investig.* 2014;34:213–222.
- 23) Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, *et al.* Quetiapine-induced insulin resistance after switching from blonanserin despite a loss in both bodyweight and waist circumference. *Psychiat Clin Neurosci.* 2012;66:534–535.

# DETERMINATION AND PREDICTION OF RISKS BEING OBESITY AND DIABETES MELLITUS TREATMENT OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS BY ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS

Tohru YOSHIZAWA, Hiroki YAMADA, Kentaro HORIUCHI,  
Masao NAKAHARA, Masayuki TANI, Yuko TAKAYAMA,  
Akira IWANAMI and Nobumasa KATO

Department of Psychiatrics, Showa University School of Medicine

Mitsugu HACHISU and Toshinori YAMAMOTO

Pharmacotherapeutics of Clinical Pharmacy, Showa University School of Pharmacy

Masasi MIMURA

Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine

Yasuko NAKANO

Pharmacotherapeutics of Pharmacogenomics, Showa University School of Pharmacy

**Abstract** — Atypical antipsychotics are used as first-line treatment of schizophrenia, because of less side effects of extrapyramidal tract and having effect on negative symptoms comparing to typical antipsychotics. However, atypical antipsychotics show side effects of body weight gain and impaired glucose tolerance. We studied effects of olanzapine and blonanserine on schizophrenic patients with indices of changes of blood adiponectine and retinol binding protein 4 (RBP4). Adiponectine shows activities of antidiabetes, antiarteriosclerosis and antiinflammation and the blood protein contents are reduced by impaired of lipid metabolism. On the other hand, RBP4 increases an insulin resistant and the blood protein concentration is increased by the lipid metabolism abnormality. Drugs are prescribed to the patients with clinical dosage regimen and combination of antipsychotic is avoided. By a treatment of olanzapine, time course change of adiponectine and RBP4 showed mirror image, i.e. adiponectine increased and RBP4 decreased at initial treatment and then went recovering with the time of treatment. Blonanserine did not show clear influence to these proteins. Olanzapine increased body weight and BMI with treating after 14 weeks, while blonanserine did not. Urine C-peptide concentration reflecting a secretion of insulin was markedly decreased by olanzapine, while slightly decreased by blonanserine. However, there were no significant difference between olanzapine and blonanserine on the effect of urine C-peptide concentration. Blood glucose level, % of hemoglobine A1c and % of glycoalbumine were not changed by both antipsychotics. These results possibly indicate that olanzapine increases body weight and BMI with worsening lipid metabolism and also impairs glucose tolerability by reducing insulin secretion, while blonanserine did not show clear influence on lipid metabolism and glucose tolerability.

**Key words:** atypical antipsychotics, olanzapine, blonanserine, body weight, HMW-adiponectine, C-peptide

[受付 : 2 月 1 日, 受理 : 2 月 16 日, 2016]