

抗精神病薬による体重増加の発生に関わる要因を同定

～抗精神病薬による体重増加の発生予防への応用に期待～

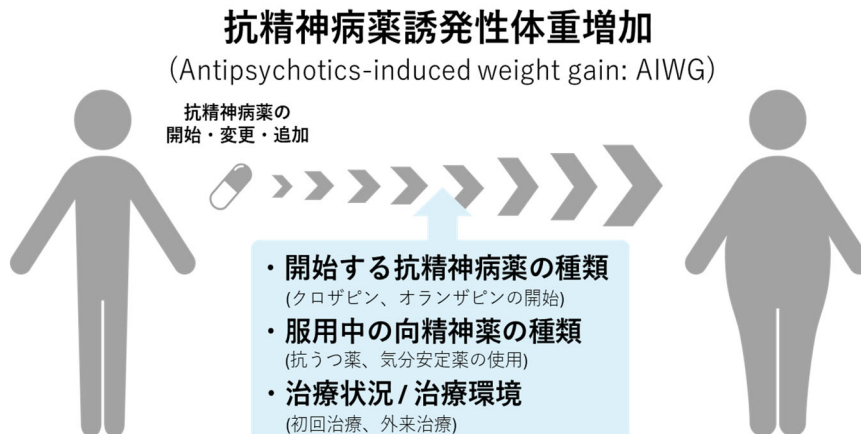
ポイント

- ・抗精神病薬による体重増加の発生に寄与する背景因子と薬剤関連因子を同定。
- ・抗精神病薬の薬理特性による体重増加のリスク要因が異なることを発見。
- ・抗精神病薬による体重増加の発症予防への貢献に期待。

概要

北海道大学病院精神科神経科の石川修平助教，大久保亮助教，北海道大学大学院医学研究院精神医学教室の橋本直樹准教授，澤頭亮助教，久住一郎名誉教授らの研究グループと同大学遺伝子病制御研究所，同大学病院医療・ヘルスサイエンス研究開発機構との共同により，抗精神病薬^{*1}の新規処方患者 865 名を対象とした全国規模のコホート研究を実施しました。

本研究では，背景因子や薬剤関連因子（新たに開始した抗精神病薬や併用薬の種類）が抗精神病薬による体重増加（AIWG）の発生^{*2}に与える影響を検証しました。その結果，クロザピン^{*3}やオランザピン^{*4}の治療は体重増加リスクが高く，ブロナンセリン^{*5}の治療はリスクが低いこと，抗うつ薬と気分安定薬の併用が AIWG の発生リスクを高めることが示されました。さらに，併用薬が AIWG の発生リスクに与える影響は，新たに開始された抗精神病薬の薬理学的特徴や併用薬の服用期間によって異なることも明らかになりました。本研究の結果は，新規に開始した抗精神病薬の種類，治療開始前の背景因子や併用薬の種類および使用期間を評価することで，AIWG 発症リスクを推定できる可能性を示しており，AIWG の発生予測や予防への応用が期待されます。なお，本研究成果は，2024 年 12 月 24 日（火）に *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 誌にオンライン掲載されました。



【背景】

抗精神病薬は統合失調症や双極性障害の第一選択治療として広く推奨されていますが、多様な副作用を伴うことが知られております。特に、抗精神病薬による体重増加（AIWG）は心血管疾患や早期死亡の主要なリスク因子であり、その予防が重要視されています。しかし、AIWGの発生には多くの要因が関与しており、実臨床でその発生を予測することは難しいのが現状です。この課題を解決するために、本研究では抗精神病薬による治療を開始あるいは変更した時点における背景因子および薬剤関連因子がAIWGの発生に与える影響を検証しました。

【研究手法】

本研究は、全国44施設で新たに抗精神病薬が処方された865名の統合失調症、統合失調感情障害ならびに双極性障害の患者を対象に抗精神病薬が処方された後の体重増加の発生の有無を評価しました。本研究では、新たに抗精神病薬が処方された時点の背景因子（性別、年齢、治療歴、精神疾患の種類、入院・外来治療、喫煙・飲酒の有無、併存症の有無、食事療法・運動療法の有無）および薬剤関連因子（開始された抗精神病薬の種類、抗精神病薬の併用数、抗精神病薬の1日服用量、抗精神病薬・抗うつ薬・気分安定薬の使用の有無と使用期間）と体重増加の発生との関連性をCox回帰分析にて解析しました。

【研究成果】

本研究では、262名（30.3%）が抗精神病薬開始後1年以内に体重が治療開始時点から7%以上増加しました。結果として、クロザピンおよびオランザピン治療の開始はアリピプラゾール治療^{*6}の開始と比較して、AIWGの発生リスクがそれぞれ約2倍高いことが明らかとなりました。一方で、ブロナンセリン治療の開始はアリピプラゾール治療の開始と比較して、AIWGの発生リスクが約2倍低いことが明らかとなりました（図1）。

併用薬については、抗うつ薬（特にトラゾドン、セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、ミルタザピン）および気分安定薬（特に炭酸リチウム、バルプロ酸）の併用が、AIWGの発生リスクをそれぞれ約2倍、約1.5倍高めることが明らかとなりました（図1）。また、併用薬がAIWGの発生に与える影響は、新たに抗精神病薬を開始する時点での使用期間によって異なり、抗うつ薬は2年以内の使用、気分安定薬は3か月以内の使用でリスクが高まることが示されました（図1）。

背景因子に関しては、初回治療および外来治療がAIWGの発生リスクをそれぞれ約2倍高めることが明らかとなりました（図1）。さらに、新たに開始した抗精神病薬の薬理学的特徴、特に体重増加に関連するムスカリン受容体およびヒスタミン受容体の遮断作用の強さによって、背景因子や薬剤関連因子がAIWGの発生に及ぼす影響が異なることが示されました（図2）。

【今後への期待】

本研究はAIWGの発生リスクに関わる要因を明らかにしました。その結果、新規に開始した抗精神病薬の種類に加え、抗精神病薬治療開始前の背景因子や併用薬の種類や使用期間を評価することで、AIWG発症リスクを事前に推定できる可能性が示されました。そのため、本研究の成果を実臨床で活用することで抗精神病薬による体重増加の発症予防に貢献することが期待されます。

【謝辞】

本研究は厚生労働科学研究費「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：16lk0103005h0005）、北海道大学大学院医学研究院学術奨励基金「黎風」の助成を受けたものです。

論文情報

論文名 Assessment of Factors Associated with Antipsychotic-induced Weight Gain: A Nationwide Cohort Study (抗精神病薬による体重増加に関連する因子の評価：全国規模のコホート研究)

著者名 石川修平¹，橋本直樹²，大久保亮¹，澤頭亮²，山村凌大³，伊藤陽一⁴，佐藤典宏⁵，久住一郎²

(¹ 北海道大学病院精神科神経科，² 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野精神医学教室，³ 北海道大学遺伝子病制御研究所がん制御学分野，⁴ 北海道大学病院医療・ヘルスサイエンス研究開発機構データサイエンスセンター，⁵ 北海道大学病院医療・ヘルスサイエンス研究開発機構臨床研究開発センター)

雑誌名 *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* (臨床神経学，薬理学・薬学の専門誌)

DOI 10.1016/j.pnpbp.2024.111231

公表日 日本時間 2024 年 12 月 24 日 (火曜) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学病院精神科神経科 石川 修平 (いしかわ しゅうへい)

T E L 011-706-5160 F A X 011-706-5081 メール s-ishikawa@huhp.hokudai.ac.jp

配信元

北海道大学病院総務課総務係 (〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目)

T E L 011-706-7631 F A X 011-706-7627 メール pr_office@huhp.hokudai.ac.jp

【参考図】

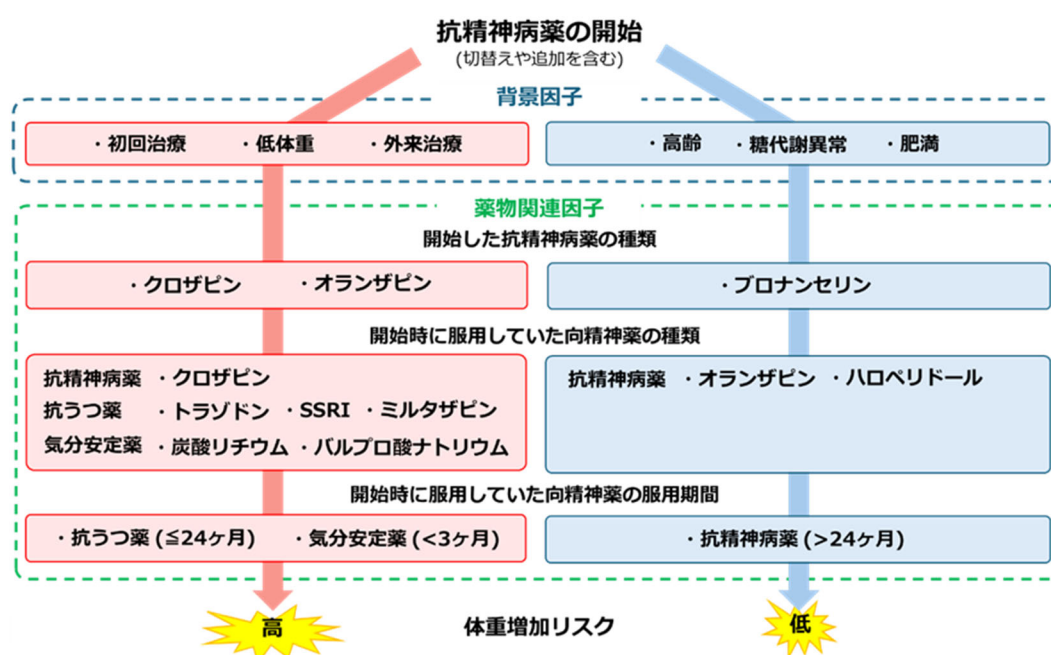


図 1. 抗精神病薬治療の開始前(変更，追加を含む)の背景因子と薬剤関連因子が抗精神病薬誘発性体重増加 (AIWG) の発生に及ぼす影響

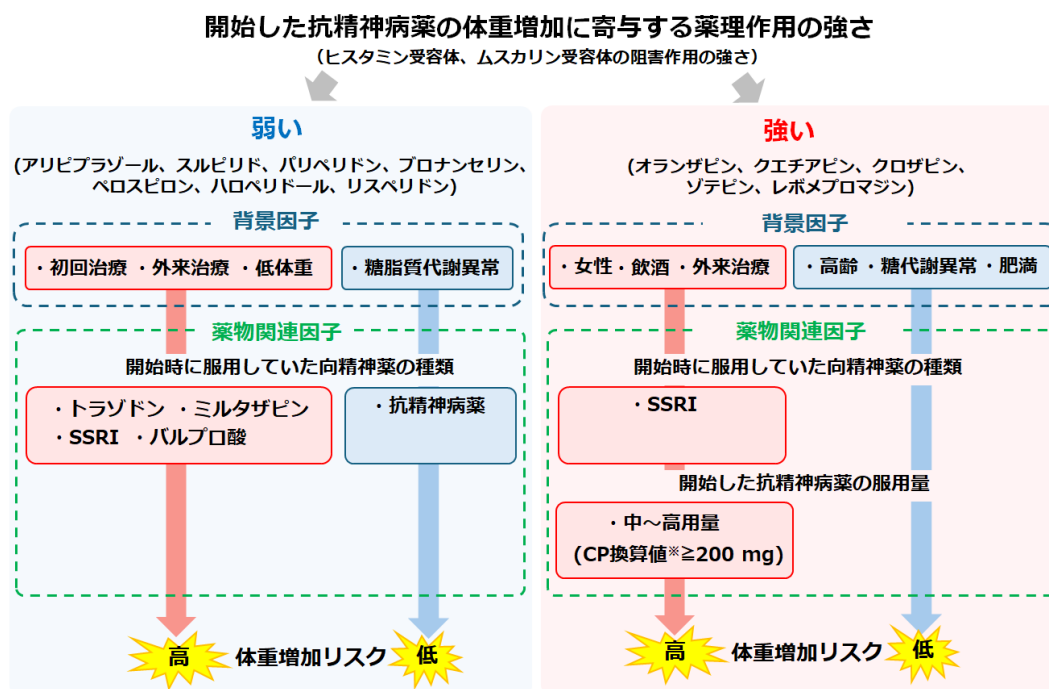


図 2. 開始した抗精神病薬の種類(薬理特性)が背景因子および薬剤関連因子と AIWG の発生との関連性に及ぼす影響

【用語解説】

- * 1 抗精神病薬 … 統合失調症の治療に用いられる薬剤の総称であり、抗精神病作用(幻覚、妄想などの精神病症状に対する効果)を有する。一部の薬剤は統合失調症だけでなく、双極性障害(躁うつ病)やうつ病、認知症などの精神疾患の治療や抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状に対しても保険適応が認められており、様々な場面で用いられる。
- * 2 抗精神病薬による体重増加の発生 … 心血管疾患や糖脂質代謝異常などの様々な身体合併症のリスクを高める要因であり、治療開始時点から7%以上の体重増加は合併症などのリスクが高まることから、臨床的に重要とされている指標である。
- * 3 クロザピン … 抗精神病薬の一つであり、複数の薬による治療を実施しても治療効果が認められない治療抵抗性統合失調症に対して、効果が示されている唯一の薬剤。
- * 4 オランザピン … 統合失調症に加え、双極性障害における躁症状およびうつ症状の改善、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状に対しても保険適応が認められている抗精神病薬。
- * 5 プロナンセリン … 本邦では、貼付剤の剤型を有する唯一の抗精神病薬。日本、中国、韓国で承認、販売されている薬剤。
- * 6 アリピプラゾール … 統合失調症に加え、双極性障害、うつ病、自閉スペクトラム症などの治療で用いられる抗精神病薬であり、体重増加や糖尿病などの糖脂質代謝障害の発生リスクが低いことが報告されている薬剤。