

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 常山 暢人
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 714 号
学位授与の日付 平成 28 年 9 月 20 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 Effect of Serum Leptin on Weight Gain Induced by Olanzapine in Female Patients with Schizophrenia
(女性統合失調症患者における、オランザピンによる体重増加への血中レプチンの影響)
論文審査委員 主査 教授 樋口 宗史
副査 教授 五十嵐 道弘
副査 教授 染矢 俊幸

博士論文の要旨

背景と目的

統合失調症の薬物治療において、オランザピンは効果や忍容性が高く頻繁に使用される抗精神病薬であるが、体重増加の副作用が最も多く見られ、アドヒアランス低下や糖・脂質代謝異常との関連が指摘されている。そのためオランザピンによる体重増加の予測と予防が必要とされているが、そのメカニズムは未だ不明であり、予測および予防は困難である。近年、脂肪細胞から分泌される、レプチン、アディポネクチン、Tumor Necrosis Factor (TNF) - α といったアディポカインが、摂食やエネルギー消費を通して体重変化に関与していることが注目されている。申請者らは、これらのアディポカインがオランザピンによる体重増加に関与しているとの仮説を立て、オランザピン服薬開始前のアディポカイン濃度と服用後の体重変化との関連を調べることを本研究の目的とした。

方法

本研究は、新潟大学医歯学総合病院へ通院中の 18 歳から 60 歳までの統合失調症患者のうち、未治療またはオランザピン以外の抗精神病薬 (アリピプラゾール、リスペリドン、ブロナンセリン、ペロスピロン) にて治療中であるものを対象として組み入れた。

薬剤投与および評価方法としては、まず組み入れ時のベースラインデータとして身長と体重を測定し body mass index (BMI) を算出した。また、夜間 8 時間以上の絶食後に末梢血を採取し遠心分離を行った後、血中のレプチン、アディポネクチン、TNF- α の濃度測定を SRL 社に依頼した。その後、4 週以内に前治療薬を漸減中止し、並行してオランザピンによる単剤治療を開始した。オランザピンは 20mg 以内の範囲で主治医の判断により用量調節を可とし、2~4 週の通院間隔ごとに体重を測定した。オランザピン治療開始より最大 1 年間経過時点、または何らかの理由で服薬や通院を中断した直前の外来受診時をエンドポイントとして、ベースラインからエンドポイントまでの BMI 変化量を算出した。

統計解析としては、BMI 変化量と、ベースラインにおけるアディポカイン濃度などの各種変数との相関

を調べた。統計学的有意水準は $P < 0.05$ とし、SPSS-21.0 を用いて解析を行った。

結果

本研究に組み入れられた患者は男性 12 名、女性 19 名の計 31 名であり、平均年齢は 28.8 ± 10.2 歳であった。オランザピン治療後の BMI 増加量は平均 $2.1 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$ であった。男女全体では、BMI 変化量と各種変数との間に相関を認めなかった。女性患者においては、BMI 変化量はベースラインにおけるレプチン濃度との間に負の相関 ($r = -0.514, P = 0.024$) を認めた。男性患者においては、BMI 変化量と各種変数との間に相関を認めなかった。アディポネクチン濃度と TNF- α 濃度は BMI 変化量との間に相関を認めなかった。

考察

申請者らは、女性において、オランザピン開始前の血中レプチン濃度とオランザピン治療前後の体重変化量との間に負の相関関係がある事を示した。

オランザピン治療前の血中レプチン濃度と、治療後の体重変化量が関連するメカニズムは不明である。レプチンはレプチン受容体に結合し、強い摂食抑制とエネルギー消費の亢進を生じさせ、エネルギー恒常性を維持する。オランザピン治療は、レプチン受容体を減少させレプチン濃度を上昇させるとの報告がある。元来レプチン濃度が低い患者は、元来レプチン濃度が高い患者よりも、レプチン受容体に対しより高い感受性を持つのかもしれない。それゆえに、体重維持とエネルギー恒常性は、オランザピン治療による減少したレプチン受容体によってより影響を受けやすく、結果として有意な体重増加につながっているのかもしれない。

一方、アディポネクチン濃度と TNF- α 濃度は BMI 変化量との間に関連を認めなかった。アディポネクチンはインスリン感受性を増大させ、体重や内臓脂肪量と負の相関を示す。TNF- α はインスリン抵抗性を引き起こす炎症性サイトカインとして知られる。治療前のアディポネクチンおよび TNF- α と抗精神病薬治療後の体重変化との関連についてはこれまで報告が無く、本研究が初めての報告である。

本研究の限界としては、症例数が少ない点、オランザピン開始前の治療薬がコントロールされておらず前薬の体重への影響が残っているのかもしれない点、オランザピンによる治療期間が一定でない点が挙げられる。

結論

本研究では、女性患者において、治療開始前の血中レプチン値によりオランザピン治療後の体重増加を予測しうる事が示された。

審査結果の要旨

オランザピンは体重増加の副作用が最も多い抗精神病薬の一つであり、その予防対策が望まれている。申請者は、オランザピンによる体重増加に関して、脂肪細胞から分泌されるアディポカインの予測可能性を探ることを目的とし、オランザピン開始前の血中のレプチン、アディポネクチン、TNF- α の濃度などを測定して、それらとその後 1 年間の体重変化との関連を検討した。

対象者は外来統合失調症患者 31 名（男性 12 名、女性 19 名；平均年齢 28.8 ± 10.2 歳）で、オランザピン治療期間における体重増加量は平均 $2.1 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$ であった。対象患者全体、男性患者では体重増加とオランザピン開始前レプチン濃度との間に相関は認められなかったが、女性患者では体重増加とレプチン濃度との間に負の相関 ($r = -0.514, p = 0.024$) が認められた。アディポネクチンや TNF- α 濃度は体重変化

との間には相関がなかった。

オランザピン投与前のアディポカイン濃度とオランザピン投与後の BMI 変化量との関連を示した報告はこれまでにない。本論文は、統合失調症患者の健康状態や生命予後にとって重要な体重増加の予測可能性を指摘しており、その点に学位論文としての価値を認める。