

症例報告

アリピプラゾールが2型糖尿病の発症・増悪に寄与したと考えられた13歳男子例

高根 透, 鈴木秀一, 橋本 悠, 仁紙千尋, 萩原秀俊, 浅野貴子, 松本 浩, 今井耕輔

防医大誌 (2024) 49 (3) : 69-73

要旨: アリピプラゾール (aripiprazole : 以下, APZ) は2016年より小児自閉症スペクトラム障害に対して保険適応となり攻撃性や易刺激性への治療選択の幅が広がっている。一方で耐糖能異常などの有害事象は十分に認知されているとはいえない。今回我々は13歳男子がAPZの内服開始後に2型糖尿病を発症した症例を経験した。APZの中止と強化インスリン療法の後に血糖コントロールは良好となり, 最終的に強化インスリン療法を中止し食事及び運動療法による血糖管理へ移行した。この症例では口渇や多尿といった症状を以て糖尿病が疑われ治療介入に繋がったが, APZ内服前, および内服開始以降にHbA1cをモニタリングすることでAPZを治療の選択肢から除外したり, 糖尿病の早期発見, 早期治療につなげられた可能性がある。APZの内服に伴って行うべき検査項目やその時期, 頻度について, 小児を対象としたガイドラインなどの共通の見解は十分に形成されておらず, その整備が待たれる。

索引用語: アリピプラゾール / 2型糖尿病 / HbA1c

緒 言

第二世代抗精神病薬 (second-generation antipsychotic : 以下, SGA) であるAPZ (aripiprazole : 以下, APZ) は, 統合失調症を主な適応として, 成人期の精神科領域では広く使用されている薬剤である。2016年に小児期の自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorder : 以下, ASD) に対しても保険適応が拡大されて以降, 小児に使用されることが多くなってきた一方で, 代謝系を初めとする副作用やそのモニタリングの重要性について小児領域で十分には周知されていない。今回我々は, APZの内服後に2型糖尿病と診断され, 同薬の中止とインスリン投与により良好な血糖コントロールが得られた13歳男子例を経験したため報告する。

症 例

症例: 13歳, 男子。

主訴: 口渇感, 多飲多尿。

既往歴: 12歳 注意欠如・多動症 (attention-

deficit hyperactivity disorder : 以下, ADHD), うつ病, 不眠により, 6か月前から, APZ, ゾピクロン, クロミプラミンの内服中。その後行われた学校検診で, 尿糖陽性の指摘なし。

生活歴: 学校給食時におかわりや, 夕食前に菓子パンを摂食するなど, 食事は過剰であった。部活は陸上部で, 短距離, 砲丸投げを専攻していた。平日に2時間程度の部活動を行っていたが, 部活動以外の運動量は少なく, 休日は自宅でテレビゲームに興じていることが多かった。

家族歴: 父: 身長175 cm, 体重67 kg, BMI 21.9 kg/m²健康。母: 身長157 cm, 体重68 kg, BMI 27.6 kg/m²。本児を妊娠中に妊娠糖尿病と診断されインスリン治療を開始し, 以降インスリン治療継続中。母方祖母: 糖尿病を罹患 (病型不明), インスリン治療歴あり。

現病歴: X-1年12月に精神科クリニックを受診し, ADHD, うつ病, および不眠症と診断され, APZとゾピクロン, クロミプラミンの処方

が開始された。精神症状は改善したものの、X年1月頃から口渇感、多飲多尿が出現した。同年5月に精神科クリニックで血液検査を施行され、空腹時血糖396 mg/dl、HbA1c 15.7%であった。糖尿病が疑われ、X年6月に精査加療目的で当院を紹介され、入院した。

入院時現症：身長171.0 cm、体重 75.8 kg（肥満度30.6%，病前体重85 kg）、BMI 25.9 kg/m²。血圧137/82 mmHg、腹囲 92.0 cm。身体診察上、頸部に黒色表皮腫を認める他に、明らかな異常所見は認めなかった。

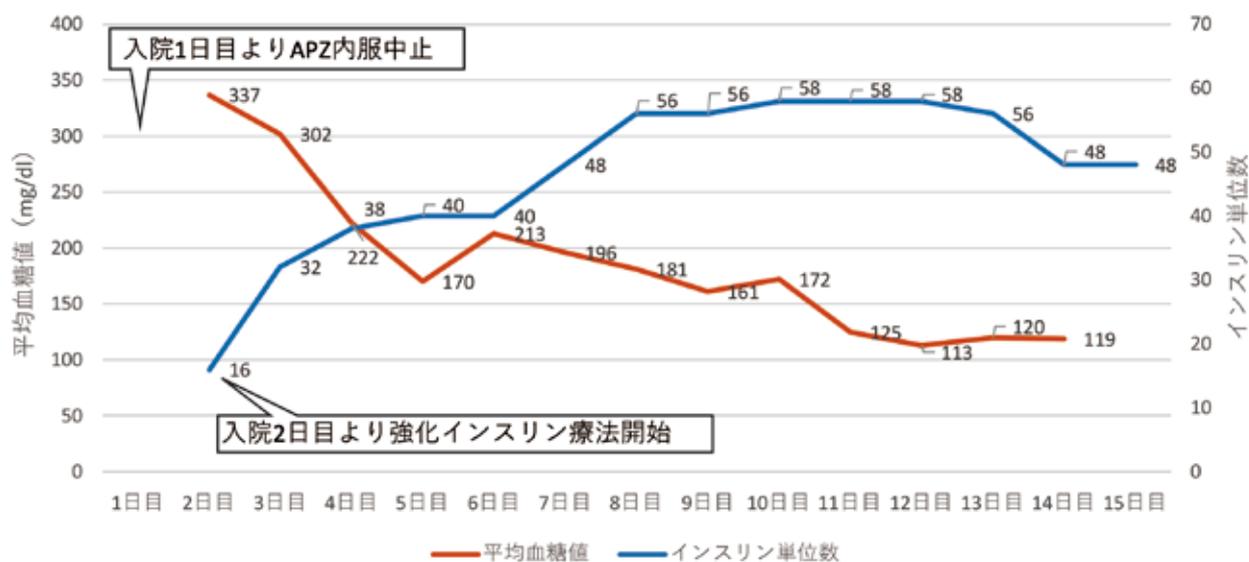
検査所見（表1）：随時血糖は274 mg/dl、HbA1cは14.4%であり、糖尿病の診断基準を満

たしていた。インスリン値12.9 μU/ml、C-ペプチド2.48 ng/mlとインスリン分泌能は保たれていた。抗GAD抗体と抗IA-2抗体は陰性であった。甲状腺ホルモン、成長ホルモン、副腎ホルモンの値には明らかな異常は認められなかった。以上から2型糖尿病と診断した。腹囲は80 cm以上であり、かつ高血圧、高脂血症を認め小児メタボリックシンドロームを合併していた。

入院後経過：早期の糖毒性解除を目標に、強化インスリン療法を導入した。インスリンは、超速効型インスリンを各食前に4単位、持効型インスリンを4単位の投与から開始し、血糖値の変動を確認しながら投与量を段階的に調整し

表1. 初診時の血液所見

生化学		内分泌		血算	
AST	19 U/L	TSH	1.28 μIU/mL	WBC	7.0 × 10 ³ /μL
ALT	31 U/L	free T3	3.56 pg/mL	band	2.0 %
γ-GTP	19 U/L	free T4	1.19 ng/dL	seg	54.0 %
総コレステロール	215 mg/dL	成長ホルモン	0.12 ng/mL	eosino	2.0 %
HDLコレステロール	30.6 mg/dL	黄体化ホルモン	1.98 μIU/mL	lymph	40.0 %
中性脂肪	122 mg/dL	卵胞刺激ホルモン	6.87 μIU/mL	RBC	6.09 × 10 ⁶ /μL
随時血糖	274 mg/dL	テストステロン	1.37 ng/mL	Hb	16.6 g/dL
HbA1c	14.4 %	ソマトメジンC	491 ng/mL	Ht	48.0 %
尿酸	4.4 mg/dL	コルチゾール	9 μg/dL	PLT	299 × 10 ³ /μL
尿素窒素	12 mg/dL	インスリン	12.9 μU/mL		
クレアチニン	0.42 mg/dL	Cペプチド	2.48 ng/mL		
Na	138 mmol/L	抗GAD抗体	5.0未満 U/mL		
K	4.3 mmol/L	抗IA-2抗体	0.6未満 U/mL		
		HOMA-IR	8.72		
		HOMA-β	22.0 %		



※1 朝食前、昼食前、夕食前、眠前の4点の血糖値の平均を平均血糖とする。
 ※2 入院時HbA1c 14.4%、退院時HbA1c 13.1%、退院4か月後にHbA1c 5.8%と推移した。
 ※3 退院後インスリン単位数を漸減し、退院4か月後にインスリン投与を終了した。

図. 治療経過

た。また、かかりつけの精神科クリニック、ならびに当院精神科と臨床情報の共有を行い、耐糖能異常に影響を与えている可能性のあるAPZを中止し、クロミプラミン単剤による管理に変更したが、その後も精神症状は増悪なく経過した。血糖変動値は比較的速やかに改善傾向となり、入院15日目に退院した。退院時の1日インスリン量は48単位だった。退院後はアルゴリズム法に基づき、インスリンを漸減し、退院後4か月時点でインスリン投与は不要となった。以後は食事運動療法を中心とした管理を行っている(図)。

考 察

APZを始めとする抗精神病薬の一部は、体重増加や2型糖尿病の発症リスクを高めることが知られているが¹⁾、これまで多く問題になるのは成人期の医療であった。しかし近年、一部の抗精神病薬が小児期のASDに対して追加適応となり、小児での抗精神病薬の使用が拡大しつつある。

本邦においてAPZは、2006年に統合失調症薬として承認されて以降、2012年に双極性障害の躁状態、2013年に従来の抗うつ剤でコントロール不良なうつ病、うつ状態を適応に加え、その処方範囲を拡大してきた。APZはSGAに分類される。SGAは第一世代抗精神病薬と並ぶ抗精神病作用を持ちつつ、錐体外路系副作用、抗コリン作用、鎮静作用が少ないなど忍容性に優れており、幅広い症例で選択されている。またAPZ

の非精神病性障害に対する有効性は以前より認識されており、小児のASD患者の易刺激性を有意に改善したという報告も挙がっていた²⁾。2016年には、本邦でも小児期のASDの攻撃性、易刺激性への適応が追加され³⁾、これにより小児ASD患者の治療選択幅が拡大された一方で、小児期医療に関わる者がSGAの副作用を理解することの必要性は高まっている。

APZの使用によって糖尿病が誘発される機序について十分には解明されていないが、食欲と食物摂取量の増加を通じて体重増加を誘発する⁴⁾こと、インスリンシグナルの様々なレベルでインスリン抵抗性への影響を与えている⁵⁾こと、 β 細胞への毒性作用あるいは薬理作用により、正常なインスリン分泌を阻害し、インスリン分泌を低下させている⁶⁾ことなどが原因として考えられている。これまで多くの無作為ランダム化試験やメタ解析によって、児童青年期患者にSGAを使用することは、高血糖もしくは2型糖尿病、脂質異常症などの心血管リスクにつながる代謝異常を惹起することが示されており、中には第一世代抗精神病薬よりもSGAの方が代謝内分泌系副作用のリスクが高いことを示した報告もある⁷⁾。またステロイド高血糖は有名だが、SGA開始後の高血糖の発症リスクとプレドニゾロンを初めとしたいくつかの高血糖を惹起する薬剤の同項目を比較し、同程度のリスクがあるということを示した報告もある(表2)⁸⁾。これらを踏まえて、アメリカ食品医

表2. 薬剤の使用開始後の高血糖報告数⁸⁾

薬剤名	高血糖発症数	高血糖非発症数	オッズ比	95%信頼区間
プレドニゾロン	698	21,818	3.96	3.66-4.28
タクロリムス水和物	393	13,511	3.51	3.17-3.89
エベロリムス	340	4,806	8.56	7.65-9.57
リバビリン	278	18,327	1.8	1.60-2.03
オランザピン	270	2,975	10.91	9.62-12.38
クエチアピソフマル酸	247	3,017	9.82	8.61-11.20
アリピプラゾール	213	3,402	7.48	6.51-8.61
インターフェロン α -2b (遺伝子組み換え)	203	12,598	1.91	1.66-2.20
リスペリドン	124	4,647	3.16	2.64-3.78
アトルバスタチンカルシウム水和物	104	3,237	3.8	3.12-4.62
デキサメタゾン	99	6,087	1.92	1.57-2.34
シクロスポリン	93	11,520	0.95	0.77-1.16
ニロチニブ塩酸塩水和物	93	2,565	4.28	3.48-5.27
メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム	91	2,834	3.79	3.07-4.68
ニボルマブ (遺伝子組み換え)	86	3,017	3.36	2.71-4.17

薬品局は、すべてのSGAに対して高血糖と2型糖尿病発症のリスクがあることを示し、SGAを処方開始する前にベースラインの血糖値を測定することを求めているが⁹⁾、その後の調査において、児童精神科領域ではSGA処方後の代謝内分泌系のモニタリングが十分にされていないことが指摘されている¹⁰⁾。

本邦においては、日本精神神経学会、日本糖尿病学会、日本肥満学会が合同で作成した「統合失調症に合併する肥満・糖尿病の予防ガイド」¹¹⁾において、成人の肥満・糖尿病のモニタリングに関する推奨スケジュールが示されており、成人領域ではコンセンサスが得られつつある。一方で、小児期を対象とした学会主導のガイドライン等は未だ制定されていない。抗精神病薬の内分泌代謝系への副作用に着目し投与後のモニタリングスケジュールを小児で提案した貴重な報告の1例を提示する(表3)¹²⁾。同報告の推奨するスケジュールでは投与前、投与3か月後、6か月後、12か月後に血液検査含む複数の項目を確認することで耐糖能の異常を早期に発見できるとされており、同スケジュールに則ってモニタリングすることは有益である。一方で、特にAPZを初めとした抗精神病薬を要するような精神疾患のある患児にストレスの強い観血的検査を定期的に行うことは困難も想定されるため、簡易血糖測定で行うなど、小児を対象とした心理的な負担を軽減する工夫が加わるとより望ましいと考えられる。また本症例では内服開始1か月後から口渇、多飲多尿が出現しており、より間隔を狭めた血糖測定が必要

だった可能性がある。また、APZ内服前、および内服開始以降にHbA1cをモニタリングすることでAPZを治療の選択肢から除外したり、糖尿病の早期発見、早期治療につなげられた可能性がある。

最後に、「統合失調症に合併する肥満・糖尿病の予防ガイド」では、肥満・糖尿病の管理に長けた内科医と、精神症状のマネジメントに長けた精神科医の連携の重要性が示唆されている¹¹⁾。これに加えて、小児・思春期領域の診療に長けた小児科医も含めて、それぞれの領域疾患と治療に伴う合併症に対する理解と、診療連携が益々重要になっていくであろう。

結 語

APZ内服後に2型糖尿病の発症が明らかとなり、同薬が耐糖能に影響を与えたと考えられる小児例を経験した。APZは小児領域でも有効性が示されている一方で、代謝系に関する副作用は、未だ十分に周知されているとは言い難い。SGAを処方されている患者は、小児でも代謝異常を起こしやすい状況にあることを認識し、診療にあたることが重要である。

付 記

本症例報告に関して、掲載に関する同意を本人・保護者から口頭および文書で確認した。

利益相反

本報告に関して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

表3. 先行ガイドラインから推奨される抗精神病薬投与後のモニタリングスケジュール^{a 12)}

	投与前	1か月後	2か月後	3か月後	6か月後	12か月後
既往歴・家族歴 ^b	○					○
臨床症状・生活習慣 ^c	○	○	○	○	○	○
身長・体重測定	○	○	○	○	○	○
腹囲	○					○
血圧	○			○	○	○
空腹時血糖値	○			○	○	○
空腹時脂質関連項目	○					○
性機能/プロラクチン値 ^d	○					○

^a 臨床症状を常時評価しながら必要項目を適宜追加すること

^b 既往歴・家族歴にて糖尿病や高脂血症の有無を確認すること

^c 食習慣、運動、喫煙、物質使用、睡眠衛生など

^d プロラクチン値は高プロラクチン血症に関連する臨床症状が生じた場合に評価

文 献

- 1) Kyle J B, Berhane S, Abdullah Mallisho, et al.: Atypical Antipsychotics, Insulin Resistance and Weight; A Meta-Analysis of Healthy Volunteer Studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 83: 55-63, 2018.
- 2) Owen R, Sikich L, Marcus RN, et al.: Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 124: 1533-1540, 2009.
- 3) 宇佐美政英：子どもの抗精神病薬使用の適応とリスク・ベネフィット。児童青年精神医学とその近接領域 58: 652-659, 2017.
- 4) Holt RI, Peveler RC: Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes Obes Metab*. 11: 665-679, 2009.
- 5) Richard I. G. Holt: Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes. *Current Diabetes Reports*. 19: 96, 2019.
- 6) Holt RI, Mitchell AJ: Diabetes mellitus and severe mental illness: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 11: 79-89, 2015.
- 7) Pillay J, Boylan K, Newton A, et al: Harms of antipsychotics in children and young adults: A systematic review update. *Can J Psychiatry*. 63: 661-678, 2018.
- 8) Hiromi K, Jun S, Masanori A, et al: Drug-induced hyperglycemia in the Japanese Adverse Drug Event Report database: association of evelolimolimus use with diabetes. *Endocrine Journal*. 66: 571-574, 2019.
- 9) Barrett E, Blonde L, Clement S, et al: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry*. 65: 267-272, 2004.
- 10) Edelson GA, Parthasarathy M, Terhorst L, et al: Measurement of metabolic monitoring in youth and adult Medicaid recipients prescribed antipsychotics. *J Manag Care Spec Pharm*. 21: 769-777, 2015.
- 11) 「統合失調症に合併する肥満・糖尿病の予防ガイド」作成委員会：統合失調症に合併する肥満・糖尿病の予防ガイド https://www.jspn.or.jp/uploads/uploads/files/activity/Prevention_Guide_for_Obesity_and_Diabetes_in_Patients_with_Schizophrenia.pdf (参照2024-03-26)
- 12) 藤田純一, 宇佐美政英, 岡田 俊, 他：児童・青年への抗精神病薬の代謝・内分泌系リスクと求められる副作用モニタリング・スケジュール。児童青年精神医学とその近接領域 61: 55-66, 2020.

A 13-year-old boy whose aripiprazole treatment was thought to have contributed to the onset and exacerbation of type 2 diabetes

Toru TAKANE, Shuichi SUZUKI, Yu HASHIMOTO, Chihiro NIGAMI, Hidetoshi HAGIWARA, Takako ASANO, Hiroshi MATSUMOTO and Kohsuke IMAI

J. Natl. Def. Med. Coll. (2024) 49 (3) : 69 – 73

Abstract: Aripiprazole (APZ) has been approved in Japan for the treatment of autism spectrum disorder (ASD) in children, and it can be administered to treat aggression and irritability. Impaired glucose tolerance has been reported to be a side effect of APZ; however, this potential problem is still not well recognized. We herein report the case of a 13-year-old boy who developed type 2 diabetes mellitus after starting APZ. After discontinuing APZ, glycemic control was successfully achieved using intensive insulin therapy. Eventually, his glycemic control was satisfactorily managed by diet and exercise, without insulin therapy. In this case, diabetes was discovered by investigating his symptoms, such as dry mouth and polyuria. It may therefore be important to monitor the HbA1c levels before and after APZ therapy to rule out APZ-induced diabetes in a timely manner. Therefore, a standardized approach to monitoring the potential side effects of APZ should be established.

Key words: aripiprazole / Type 2 Diabetes / HbA1c