

第28回

# 統合失調症，HIV 感染症，網膜症を合併した糖尿病患者の1例

▶ 国立国際医療研究センター病院 生活習慣病症例検討会から

武田 憲夫<sup>†</sup> 今井 公文<sup>1</sup> 岡崎 修<sup>2</sup> 岸本美也子<sup>3</sup>  
財部 大輔<sup>3</sup> 梶尾 裕<sup>3</sup> 野田 光彦<sup>3</sup> 照屋 勝治<sup>4</sup> 河内 正治<sup>5</sup>

IRYO Vol. 67 No. 1 (35-42) 2013

キーワード：糖尿病，統合失調症，HIV 感染症，糖尿病網膜症

Key Words : diabetes mellitus, schizophrenia, HIV infection, diabetic retinopathy

2012年4月4日に行われた国立国際医療研究センター病院 生活習慣病症例検討会の記録です。

## 司会

ただいまから，第18回生活習慣病症例検討会を始めます。本日は「統合失調症，HIV 感染症，網膜症を合併した糖尿病患者の1例」というタイトルで，眼科の担当医より症例提示があります。

## 症例提示

症例：46歳 男性。

主訴：眼科的精査（初診34歳時）

現病歴：

33歳時に HIV 陽性が判明。34歳時に他院で血糖値が150mg/dl にて要注意と指摘されるも医師との折り合いが悪く通院自己中断。精査希望で当院エイズ治療・研究開発センター（ACC）を受診し，眼科的精査目的に眼科初診となる。

既往歴：

虫垂炎と喘息（小学生時），梅毒（22-23歳頃），

帯状疱疹（30-31歳頃），A 型肝炎（33歳時），口唇ヘルペス（35歳時），足白癬（36歳時），結膜炎，アルコール性肝障害。

家族歴：

父方祖父が高血圧・糖尿病，父方叔父がくも膜下出血，母方に糖尿病の家族歴あり

社会歴：

飲食店勤務で多量飲酒，同性間の性的接触あり。

## 担当医

初診時の眼科所見は異常なしでした。自己申告による身長は180cm，体重は95kgでした。

内科的には血圧128/75mmHg，血糖値184mg/dl，ヘモグロビン A1c（JDS）値7.7%，中性脂肪値172 mg/dl でした。別紙（図1）にヘモグロビン A1c 値と中性脂肪値の推移を示します。

腹部超音波では脂肪肝，胆のうポリープ，脾腫が認められました。初診時以降，2005年位まで，糖尿病に対しては食事療法を行いました，生活習慣の改善がみられず，また医師とのトラブルや受診中断が多く，ヘモグロビン A1c 値が7.3-9.0%，中性脂

国立国際医療研究センター病院 眼科 1) 精神科 2) 循環器内科 3) 糖尿病・代謝・内分泌科 4) エイズ治療・研究開発センター 5) 麻酔科 † 医師

別刷請求先：河内正治 国立国際医療研究センター病院 麻酔科 〒162-0052 東京都新宿区戸山1丁目21-1  
（平成24年6月4日受付，平成24年11月9日受理）

A Case of Diabetes Mellitus with Schizophrenia, HIV Infection and Diabetic Retinopathy.

Norio Takeda, Koubun Imai, Osamu Okazaki, Miyako Kishimoto, Daisuke Takarabe, Hiroshi Kajio, Mitsuhiko Noda, Katsuji Teruya and Shoji Kawachi, National Center for Global Health and Medicine

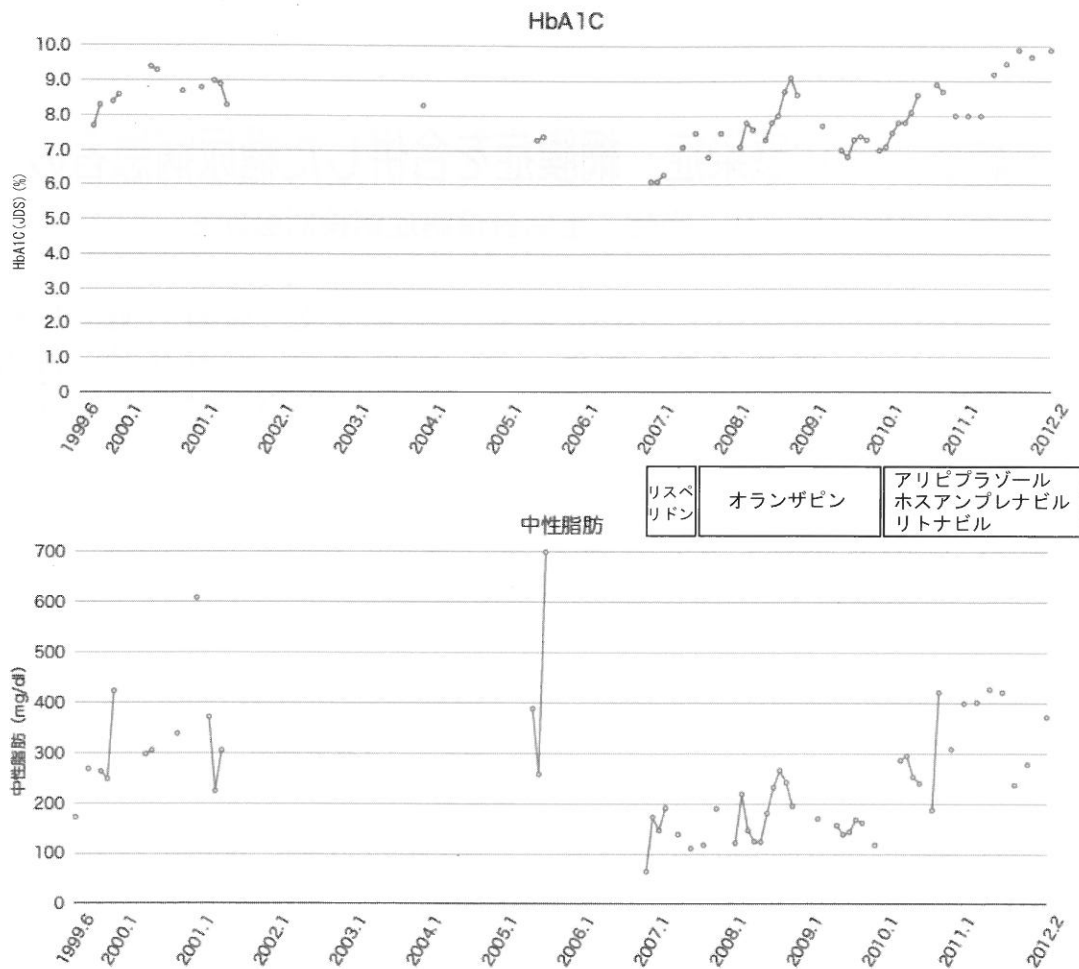


図1 HbA1c 値と中性脂肪値の推移

肪値が224-699mg/dlを推移していました。この間、糖尿病科も受診していますが、折り合いが悪く、すぐに受診中断となりました。2005年には統合失調症の診断を受けましたが、この時点まで糖尿病網膜症はみられませんでした(図2)。2006年になり、食欲不振、不眠、引きこもり、悪夢、幻聴がおり、飲酒量は減少し、体重も10kg減少しました。受診中断があったわけですが、その後再受診したときのヘモグロビンA1c値は6.1%、中性脂肪値は65mg/dlと低下していました。また統合失調症に対しリスベリドン(リスパダール®)による薬物療法が開始されました。2007年にヘモグロビンA1c値は7.5%まで上昇し、右顔面帯状疱疹、口唇ヘルペス、尿酸値上昇、胆石、約半年前の転倒による頸椎性神経根症、両眼の糖尿病網膜症がみられました。糖尿病網膜症は、網膜出血、硬性白斑が認められ、福田分類A2でした(図3)。この年にリスベリドン

がオランザピン(ジプレキサ®)に変更されています。2008年になって、ヘモグロビンA1c値が9.1%まで上昇し、眼底に硬性白斑の増加がみられました(図4)。福田分類ではA2のままですが、黄斑浮腫をきたすと、視力がいつ落ちてもおかしくないという状態でした。2009年には、ミグリトール(セイブル®)が糖尿病科で開始されましたが、医師との折り合いが悪く、1カ月後に自己判断で中止となっています。血圧もその頃は130-150/90-100mmHgと上昇していました。しかし、その後、再度引きこもりとなり、ヘモグロビンA1c値は6.8%まで低下しました。以後、CD4陽性Tリンパ球数が233/ $\mu$ lまで低下したため、2010年にラミブジン・アバカビル硫酸塩配合(エプジコム®)、ホスアンプレナビルカルシウム水和物(レクシヴァ®)、リトナビル(ノービアソフトカプセル®)によるHAART(Highly Active Anti-Retroviral Therapy)(→43p

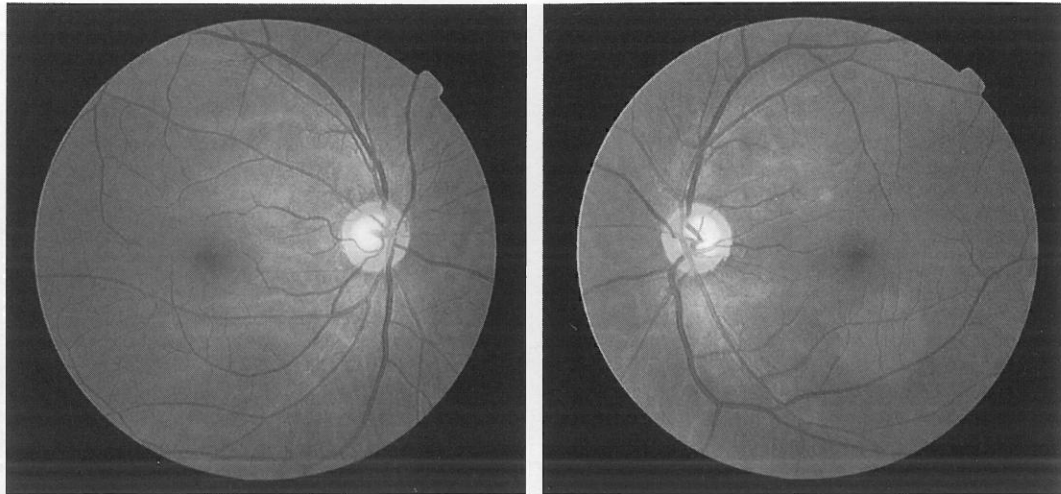


図2 2005年の眼底写真（左：右眼，右：左眼）

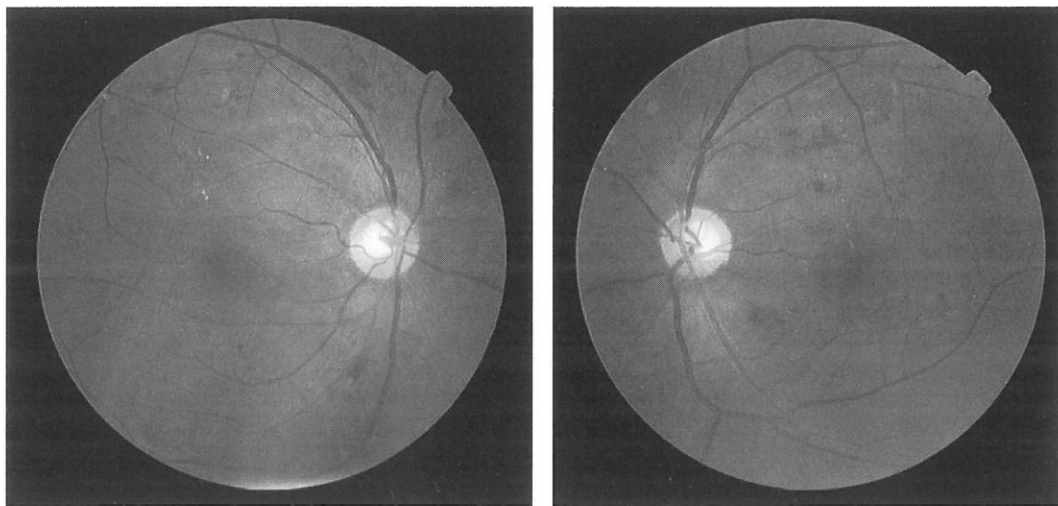


図3 2007年の眼底写真（左：右眼，右：左眼）

を参照)が開始されました。また、オランザピンがアリピプラゾール(エビリファイ®)に変更されました。その後は、ヘモグロビンA1c値が8.9%まで上昇し、10月にグルメピリド(アマリール®)がACCで開始されました。糖尿病科には受診していません。糖尿病網膜症に関しては福田分類A2のままですが、現在もなお経過観察中です。

**司会**

ここまでで、何かご質問やご意見はありますか？

**精神科医師**

糖尿病に対してジプレキサという薬は禁忌になっていますが、当時受診中断などで適切な情報が得ら

れず、薬を選択する際にジプレキサが一時的に使われてしまっていたという経緯があります。

**糖尿病・代謝・内分泌科医師1**

医師との折り合いが悪いのは、精神的な側面があったからなのでしょう？

**精神科医師**

この方の場合、すぐ被害的になってしまって、他の医師とも度々トラブルになります。ただ、統合失調症のためだけとは思えなくて、パーソナリティの問題とか、いろいろな要因が絡んでいると思います。

**循環器内科医師**

拡張期血圧が高いようですが、血圧のコントロー

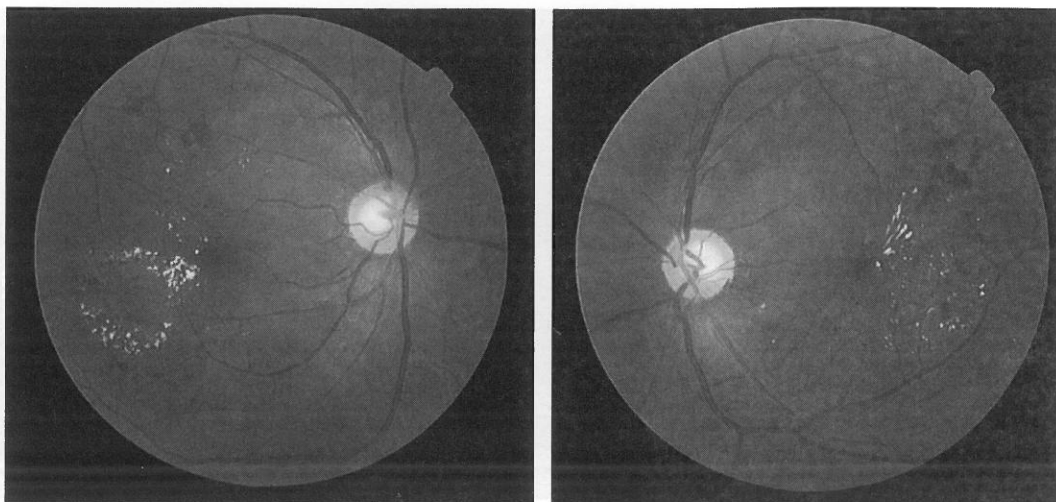


図4 2008年の眼底写真 (左:右眼, 右:左眼)

ルなどの循環器的なところはどのようなのでしょうか？ HIVが肺血管のほうにも影響して肺高血圧になるケースも非常に少ないですが、あり得ます。こういうケースに関してはカルシウム拮抗剤などを最初から投与したほうがよいでしょうし、糖尿病があるのでアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）とかアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE）なども考えられますが、降圧薬はどうだったのでしょうか？

司会

ACCの主治医の方から、プロプレス8mgとアムロジンOD5mgが出ています。その他、バイアスピリン錠100mgが投与されています。

循環器内科医師

腎機能はどうでしょうか？

司会

クレアチニンは、最新の検査結果で0.94mg/dl、eGFRは69.2ml/min、尿蛋白は定性で2+です。

糖尿病・代謝・内分泌科医師2

バイアスピリン錠がでていますが、このケースの場合、適応があると考えてよろしいでしょうか？

循環器内科医師

蛋白尿があるならば、抗血小板剤を入れておいても悪くはないかと考えます。

糖尿病・代謝・内分泌科医師1

コレステロールについてのデータはどうでしょうか？

司会

最新の結果でLDLコレステロールが145mg/dl、HDLコレステロールが39mg/dlです。

循環器内科医師

治療が必要ですね。でも、HIVの薬と高脂血症の薬というのは非常に相性が悪い。CYP（Cytochrome P450）を介する薬はほとんど使えず、難渋するケースが随分ありますが、糖尿病のコントロール以外に高脂血症も十分コントロールする必要があると思います。

司会

他に何かありますでしょうか？ なければ次をお願いします。

担当医

自分なりに調べたことを述べさせていただきます。統合失調症とメタボリックシンドロームの関係について、渡邊ら<sup>1)</sup>は、統合失調症患者では一般人口と比較してメタボリックシンドローム発症のリスクが高くなると考えています。その理由として、統合失調症に罹患したことによっておこる脂肪摂取増加や運動量低下といった生活習慣の変化、視床下部-下垂体-副腎系の調節障害、統合失調症とメタボリックシンドローム構成因子との間の共通の遺伝学的背

景、内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性増大といった内分泌学的変化などの要因が単独あるいは複合的に関与すると考えています。金坂ら<sup>2)</sup>は、統合失調症患者では、耐糖能異常と2型糖尿病のリスクが高まっていることは抗精神病薬出現以前から知られていたとしています。実際、Subramaniamら<sup>3)</sup>は、統合失調症患者においては糖尿病が16%、耐糖能異常が30.9%にみられ、一般の頻度より高かったと報告しております。

抗精神病薬治療の副作用に糖代謝異常があります。フェノチアジン系のクロルプロマジンやブチロフェノン系のハロペリドールなどが定型抗精神病薬であり、日本では1996年に発売になったリスペリドン以降の第2世代の抗精神病薬が非定型抗精神病薬です。最近では、非定型抗精神病薬が主に使用されていますが、耐糖能異常、2型糖尿病の発症が1990年に報告され、その後も非定型抗精神病薬内服中の糖代謝異常の報告が相次ぎ、世界中で統合失調症・抗精神病薬・糖尿病の関係が議論されるようになってきました<sup>2)</sup>。リスペリドンと糖尿病については、関連があるとするもの<sup>4)5)</sup>、関連はないとするもの<sup>6)</sup>などの報告がなされていますが、あまり明確ではありません。本症例では、リスペリドンの開始により、再度、血糖コントロールが不良となりました。オランザピンは、糖尿病に影響するとの報告が多く<sup>4)7)</sup>、とくに50歳未満の患者において危険性が高い<sup>5)</sup>、異常な高血糖がみられる<sup>7)</sup>、コレステロール値上昇にも関与するとの報告<sup>7)</sup>もあります。本症例でも、ヘモグロビンA1c値のさらなる上昇がみられました。アリピプラゾールは糖尿病や脂質異常症に対して影響しないとされていますが、長期にわたるデータがないため、注意は必要であるとされています<sup>8)</sup>。これらの抗精神病薬の影響について、金坂ら<sup>2)</sup>は、抗精神病薬と糖尿病リスク増大との関係は解明されていないが、インスリン抵抗性の増大などの直接的な影響や、肥満などの二次的な影響などが複雑に組み合わさっていると考えております。

一方、HIVの治療薬ですが、プロテアーゼ阻害薬の副作用として糖尿病<sup>9)10)</sup>と脂質異常症<sup>10)11)</sup>があり、Carrら<sup>10)</sup>は耐糖能異常が16%、糖尿病が7%にみられたと報告しています。本症例においても、HARRTによって血糖コントロールの悪化がみられました。

本症例の場合、中心窩近くまで病変がおよんでいますが、これでも視力は1.0とか1.2で非常によく、

ご本人も見にくいといった症状はまったくないわけです。そのために、眼科は定期的に通院しております。しかしいったん視力が落ちてしまいますと、レーザー治療などを考えなくてはならなくなります。回復は難しいことも多くみられ、受診中断などの問題のおこる可能性もあります。血糖コントロールも不良ですし、脂質系も高値ですので、その前に何とかできないものかということで今回この症例を提示させていただきました。

#### 司会

ありがとうございました。何かコメント等がありますでしょうか？

#### 糖尿病・代謝・内分泌科医師2

網膜症の進行が疑われますが、この症例で蛍光眼底造影は行っていますか？

#### 担当医

行っています。まだ増殖網膜症には至っておらず、単純網膜症でした。

#### 糖尿病・代謝・内分泌科医師1

今後、何とかするためには、やはり医師との折合いがよくなるといけないと思うのですが、いかがでしょうか。

#### 精神科医師

統合失調症の人が必ずしもそうというわけではありません。この方の場合もしかしたらHIV脳症の軽度のものに関係しているのか、もともとのパーソナリティの問題があるのかもしれませんが、なかなか難しいと思います。

#### 司会

引きこもりの時にヘモグロビンA1cが下がっていたようですが、統合失調症の方が引きこもるときは生活がどう変わるのでしょうか？

#### 精神科医師

普通は引きこもると運動量も減るわけですから、本来であれば引きこもるときに値が悪くなくてもおかしくないと思います。この方の場合、昔は飲食系の仕事をしていて、元気がある時には皆と飲んで飲酒量が増えるという状況だったようです。引きこも



ると、家で自分1人で飲むということもなかったのではないかと思います。

#### 糖尿病・代謝・内分泌科医師 1

この方の場合、引きこもりによる影響が、通常みられる運動の減少による血糖値の上昇よりも、食事を通じての低下のほうに強くあらわれるということでしょうかね？

#### 精神科医師

そういうことかもしれません。

#### 糖尿病・代謝・内分泌科医師 2

この方の普段の1日の生活パターンとか、あるいは食事の具合とか、どういう状況なのでしょう？

#### 精神科医

規則正しい生活はできておらず、不規則になりがちだと思います。

#### 司会

この方のご家族のサポートというはあるのでしょうか？

#### 精神科医

家族からのサポートというのはいりません。むしろ、逆に本人が家族をサポートしているつもりでいるのですけれども、なかなかそれもうまくいっていないようです。

#### 糖尿病・代謝・内分泌科医師 1

血糖に関してですが、現在はアマリールを内服しているわけですね。この患者に使用可能かどうか、つまり、アマリールが肥満を助長するのではないかということです。また、治療の受け入れがあるかどうかということにもよりますが、近い将来、週1回タイプのGLP-1 (Glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬というのが市場に出ますので、それを週1回注射できれば、食欲の抑制や血糖コントロールの改善が期待できます。

#### 循環器内科医師

計算しますと、BMIが29.3もあり、LDL/HDL比が3.71という数字になります。これはcoronary risk factorとしても十分で、今後を考えると、とて

も厳しい状況になると思います。eGFRが69ml/minで、体重を考慮し計算すると、クレアチニンクリアランスが138ml/minぐらいあります。そうすると、まだフローはあると思いますが、蛋白尿がこれだけ出ているならば、輸出細動脈もあけるような降圧剤、それからプロプレスも、イルベサルタン等を選択したほうがよいかもしれません。また、カルテに睡眠時間が短いということが書いてありますが、この体重だと、閉塞性のパターンの睡眠時無呼吸症候群がある可能性が非常に高いので、そちらの方も介入の必要があるかもしれません。

#### 糖尿病・代謝・内分泌科医師 2

現在はACCの主治医が定期的に診察し、処方しています。われわれとしてこの患者に直接介入するのは難しいと思いますので、主治医を通じてどう介入できるかを考えるということになるのでしょうか？

#### 糖尿病・代謝・内分泌科医師 3

同じような患者で、他科とは折り合いが悪いが、主科だけは通院し、内服も続けている方がいます。その方の場合、主科の担当医の配慮で、定期的に主科の定期受診日に当科にコンサルトしてもらい、処方の相談をしています。折り合いのいい窓口を決めて、何らかの形で、各科からアドバイスをするというのも1つの方法かと思います。

#### 糖尿病・代謝・内分泌科医師 1

糖尿病についてアドバイスすることになりますと、アマリールから、たとえば、アクトス®に変えてみるとかですね。

#### 糖尿病・代謝・内分泌科医師 3

そうですね。一般的には、インスリン抵抗性改善薬が有効ですので、腎機能に問題がなければメトホルミンもいいと思います。飲酒の問題がある場合はメトホルミンが使いにくいのでDPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬もいいかもしれません。

#### 循環器内科医師

アドヒアランスが悪い方には合剤を使用するというのもよい方法だと思います。2剤飲んでいるところを1剤にかえることが可能になりますので、1剤飲んでおけば、アドヒアランスというか、本人の継

続性がつく可能性はあると思います。

**糖尿病・代謝・内分泌科医師 1**

糖尿病薬についていいますと、ソニアス®というアマリールとアクトスの合剤があります。アドヒアランスの面からはよいかもしれませんが、ただし、アクトスの副作用として黄斑浮腫出現の可能性がありますので、留意する必要がありますね。

**担当医**

実はそれを心配しています。

**糖尿病・代謝・内分泌科医師 1**

そうですね。その点からは、アクトスはあまりよい選択肢ではないということになります。

**司会**

エビリファイに関しては、一応、添付文書に糖尿病性ケトアシドーシスとか糖尿病性昏睡が重大な副作用として挙がっているのですが、あまり問題ないというお話も聞きます。どのように考えたらよろしいでしょうか？

**精神科医**

新しく出る非定型抗精神病薬には必ず「高血糖に注意」ということが書かれていますが、実際にエビリファイを使用してもそれほど影響はないようです。ジプレキサなどがなぜ悪いかというと、ジプレキサは純粋に食欲を増してしまうので、二次的に血糖値が高くなることになります。また統合失調症の患者は、抗精神薬の副作用でも口が乾くことが多いために、大量の水分を飲んでしまうことがあります。それが水とかお茶であれば水中毒を心配することになりますが、甘い炭酸飲料水などをがぶ飲みしてしまう患者では、あっという間に血糖が上がってしまうことに注意しなければなりません。

**司会**

いろいろとご意見をいただき、ありがとうございました。今回、皆さまからいただいたご意見をまとめまして、私の方から ACC の主治医にお伝えします。それではお時間ですので、これで本日の症例検討会を終わらせていただきます。

以下、後日寄せられた ACC 主治医からのコメン

トです。

今回の症例は、精神的不安定から医療者とのトラブルを何度かおこしており、受診継続につなげるための対応として、当科でも経過中に主治医およびコーディネーターナースの担当変更を余儀なくされた。内分泌科受診は、「受診科が多すぎて煩雑である」ことを理由に、患者本人が受診を拒否している状況である。HIV 感染症においては受診中断による抗 HIV 治療 (HAART) の中止が致命的合併症へつながりうるため、受診中断のリスクが高いと考えられる場合には受診継続のための十分なサポートが必要である。しかし、複数科を受診する必要があったり、かつパーソナリティにも問題がある本症例のようなケースのマネジメントは必ずしも容易ではなく、最終的に受診中断となってしまう、のちに進行期の AIDS を発症して再受診するケースもまれではないのが現状である。当科で 2003 年に実施した「AIDS 未発症、全身状態良好」の通院患者 325 人の解析では、初診から 36 カ月時点における受診中断率は 10.1% であった。

HIV 感染症では、HIV 自体が血管内皮障害をおこし、心血管疾患や脳血管疾患のリスク因子となることが明らかになっている。米国におけるコホート検討では、1,000 人年当たりの心筋梗塞発生率は HIV 感染者 11.3、非 HIV 6.98 ( $p < 0.0001$ ) で HIV 感染者は有意に発生率が高いという結果であった<sup>12)</sup>。脳血管障害のリスクについても、脳梗塞のリスクが 9.1 倍 (95% 信頼区間 3.4-24.6)、脳出血リスクが 12.7 倍 (同 4.0-40.0) という報告がある<sup>13)</sup>。一方、治療薬である HAART も、現時点で用いられているほとんどの組み合わせで、高脂血症、耐糖能悪化の副作用がある。頻用されるプロテアーゼ阻害剤はインスリン抵抗性を増大させ、治療開始後に明らかに耐糖能が悪化して糖尿病を発症する症例も少なくない。また、多くの抗 HIV 薬が中性脂肪やコレステロール上昇の副作用を持ち、抗 HIV 薬の投与期間が長くなるにつれて心臓および脳血管障害のリスクが増加することも示唆されている<sup>14)</sup>。

最近、報告されたデンマークのコホート研究では、「コホート導入時点で HAART に良好な反応を示しており (CD4 > 200/μl, HIV-RNA 量: 検出限界未満)、かつ肝炎などの合併症やアルコール依存などの危険因子がない」場合には、「HIV 感染者であっても非 HIV 感染者と平均余命は同じである」

という結果が出されており<sup>15)</sup>, HAART は一つの大きな到達点に達した。しかし, 現時点では HIV 感染症の治癒への道のりはいまだ不透明であり, 今後は「いつまで薬を飲み続けられるのか」, 「受診継続に向けてのサポートをどうするか?」, 「糖尿病, 高血圧などの慢性疾患や, 心血管・脳血管疾患などの長期的な副作用の懸念をどう回避していくか」という長期治療を念頭においたマネジメントが重要な課題になってきているといえる。

---

[文献]

- 1) 渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 澤村一司ほか. 精神疾患とメタボリック・シンドローム. 臨精薬理 2007 ; 10 : 387-93.
- 2) 金坂知明, 藤井康男. 非定型抗精神病薬と糖尿病. 診断と治療 2007 ; 95 (Suppl) : 387-90.
- 3) Subramaniam M, Chong S-A, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. Can J Psychiatry 2003 ; 48 : 345-7.
- 4) Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 2002 ; 159 : 561-6.
- 5) Lambert BL, Cunningham FE, Miller DR et al. Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in Veterans Health Administration patients with schizophrenia. Am J Epidemiol 2006 ; 164 : 672-81.
- 6) Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. Br Med J 2002 ; 325 : 243-5.
- 7) Lindenmayer J-P, Czobor P, Volavka J et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. Am J Psychiatry 2003 ; 160 : 290-6.
- 8) American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists et al. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care 2004 ; 27 : 596-601.
- 9) Justman JE, Benning L, Danoff A et al: Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. J Acquir Immune Defic Syndr 2003 ; 32 : 298-302.
- 10) Carr A, Samaras K, Thorisdottir A et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidemia, and diabetes mellitus: a cohort study. Lancet 1999 ; 353 : 2093-9.
- 11) Heath KV, Hogg RS, Chan KJ et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. AIDS 2001 ; 15 : 231-9.
- 12) Triant VA, Lee H, Hadigan C et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92 : 2506-12.
- 13) Cole JW, Pinto AN, Hebel JR et al. Acquired immunodeficiency syndrome and the risk of stroke. Stroke 2004 ; 35 : 51-6.
- 14) d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. AIDS 2004 ; 18 : 1811-7.
- 15) Obel N, Omland LH, Kronborg G et al. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. PLoS One 2011 ; 6 : e22698.