

24 時間血糖トレンドを用いた抗精神病薬の身体リスクの特性

古郡規雄

獨協医科大学 精神神経医学講座

【研究の背景】

精神障害者のリカバリーを考える上で、身体的な健康が維持されることは不可欠な要素のひとつである。精神疾患に罹患した集団における死亡リスクが高いことが報告されている(Walker et al., JAMA Psychiatry. 2015)。その治療において抗精神病薬が使用されている統合失調症では、一般人口に比べ平均余命が短く、近年のメタ解析によるとその差は 14.5 年とされている(Hjorth et al., Lancet Psychiatry. 2017)。これらの死因について、縦断的観察研究の結果は自殺などの外因死ではなく自然死が多いことを、特に心血管疾患の寄与が大きいことを示している(Brown et al., Br J Psychiatry. 2010; Olfson et al., JAMA Psychiatry 2015)。こうした死亡リスクや死亡時年齢の一般人口からの乖離は年々拡大しており(Nielsen et al., Schizophr Res. 2013)。その対策が求められている。しかし、主たる死亡原因となる虚血性心疾患などについて、その生前において十分に診断されていないとする報告もあり(Crump et al., Am J Psychiatry. 2013)、適切なスクリーニングや精神疾患の特性をふまえた配慮が必要と考えられる。

血糖コントロールについては、これまで HbA1c の改善に最も重きが置かれていた。しかし、2008 年から 2009 年に相次いで海外で行われた ACCORD 試験(N Engl J Med 2008)をはじめとする大規模臨床研究において明らかになったのは、厳格な血糖コントロールは必ずしも予後改善にはつながらず、低血糖を起こさない治療の重要性であった。また、我が国で 2001 年から行われた高齢者糖尿病患者を対象とした J-EDIT(Ito et al., Nippon Rinsho 2006)においても低血糖が認知症などの老年症候群増悪のリスク因子となり薬物治療中の HbA1c 低値群の予後が不良であることが示された。これらを踏まえて、米国ヨーロッパ糖尿病学会の合同ステートメント (Inzucchi et al. Diabetologia 2015)、日本糖尿病学会の提言(熊本宣言)においても、「低血糖を起こさないこと」が治療目標設定において重要であることが強調されている。低血糖を繰り返す精神疾患患者や高齢者はそもそも低血糖の「自覚症状」を欠くことがしばしばである。特に高齢者は食後高血糖を来しやすく夜間に血糖が低下する特徴を有するため低血糖が見逃されやすい。さらに、近年の抗精神病薬の主流である第 2 世代抗精神病薬を服用すると低血糖が少なからず認められることが報告されている(Suzuki et al., BMJ 2009)が、低血糖症状は精神症状と類似しており、精神科診療の中で低血糖を把握することは困難である。そこで本課題では 24 時間血糖をモニタリングし、抗精神病薬服用による低血糖のリスク因子を明らかにすることで予後改善の可能性を見出す。

【目 的】

抗精神病薬服用中の統合失調症患者の 24 時間血糖をモニタリングし、抗精神病薬服用による低血糖の実態を明らかにする。

【方 法】

対象は抗精神病薬を服用中で糖尿病に罹患していない統合失調症患者 52 名であり、対象に 24 時間血糖モニタリング(リブレプロ[®])を施行した。平均年齢は 56 歳で、男性は 26 名、女性 26 名であり、48 例が入院患者であった。52 例中、1 例 2 日目でリブレがはがれたためデータをお採用しなかった。その他の症例では 4 日から 14 日のデータを得られたため、その平均値を用いて解析を行った。なお、本研究は獨協医科大学病院倫理委員会承認後に行い、各患者から書面で同意を

得て行った。

【結 果】

24 時間血糖のトレンドを右図に示す。22 時から 8 時までは平均血糖値が低血糖の指標となる 80 mg/dl を下回っていた。特に 22 時から 6 時までは臨床的に重要な 70 mg/dl 以下になっていた。特に 2-4 時の間では 80% の症例で、4-6 時では 71% の症例で低血糖を示した。最低血糖は 40 mg/dl であった。

24 時間平均グルコース値の平均 (SD) 値は 77.7 (14.9) mg/dl であり、変動係数 CV は 19.2% であった。目標範囲を 80-140 mg/dl と設定した場合、目標範囲内であった平均 (SD) 時間は 38 (20)% で CV は 52.2% で、あり、目標範囲以下であった時間は 61 (21)% で CV は 35.3%、目標範囲以上であった時間は 1.5 (2.9)% で CV は 187% であった。

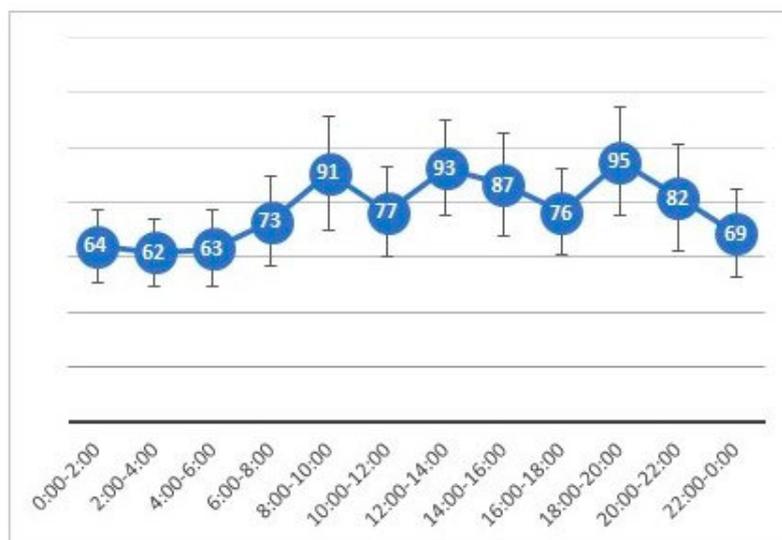


図1 24 時間血糖トレンド 51 名の平均値と標準偏差
目標範囲は 80-140 mg/dl で 70 mg/dl を下回ると低血糖

【考 察】

本研究では予想をはるかに上回り、低血糖状態の存在が明らかになった。今回のデータでは入院患者が多く、自由に間食をとれない環境にあったことが原因かもしれない。さらに今回は糖尿病患者を対象外としたため高血糖状態も認められなかった。

リアルタイムで変動が把握できる測定装置を一定期間用いることで、患者の食事運動療法の効果を直接捉えることができ、自身の生活スタイルの見直しにつなげることができる。これまで管理指標として HbA1c が用いられてきたが、HbA1c のみでは不十分であることが近年の研究で明らかとなった (Rawlings et al., Diabetes Care 2017)。HbA1c は過去 1-2 か月の血糖平均値であるため、HbA1c 値では食後高血糖や食前低血糖をとらえることはできない。この点を考慮し本研究では 24 時間持続血糖モニタリングを用いることは今後の精神科患者の必須となるかもしれない。

今後の課題は低血糖の生命予後や陰性症状との関連を明らかにする必要がある。また、低血糖になるリスク薬を明らかにする必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

多くの患者で低血糖状態にあることが明らかになった。夜間は眠っているため訴えが少ないが、生命や中枢神経に一定の影響を与えている可能性が高く、今後は臨床場面で血糖 24 時間モニタリングの必要性があると考えられる。