

原 著

低血糖で緊急入院を要した糖尿病症例の背景と予後の解析

海老名総合病院糖尿病センター

オカダ	チホ	アオキ	エマ	オムラ	カズキ	ヒラシマ	タケシ
岡田	千穂	青木	絵麻	大村	和規	平嶋	勇士
ゴチョウ	ナオキ	タナカ	ヒデキ	スズキ	ナツコ	オモリ	ヤスエ
牛腸	直樹	田中	秀樹	鈴木	奈津子	大森	安恵

(受理 平成28年4月22日)

Analysis of Clinical Characteristics and Prognosis of Patients with Diabetes Mellitus
and Hypoglycemia Requiring Emergency Admission

Chiho OKADA, Ema AOKI, Kazuki OMURA, Takeshi HIRASHIMA,
Naoki GOCHO, Hideki TANAKA, Natsuko SUZUKI and Yasue OMORI

Diabetes Center, Ebina General Hospital

Patients with diabetes mellitus (n=35, type 2; n=7, type 1) and drug induced hypoglycemia requiring emergent admission between April 2012 and March 2015 were included. The mean \pm standard deviation age and plasma glucose levels were 73.0 ± 13.0 years and 37.0 ± 12.6 mg/dl, respectively. The mean HbA1c was 8.8 ± 1.9 % with type 1 diabetes and, 6.6 ± 1.2 % with type 2 diabetes. Treatment involved insulin therapy for 22 patients and sulfonylureas for most other patients. Severe hypoglycemia was explained mainly by Sick day (23 patients), improper insulin injection (6 patients), drinking alcohol without a meal (3 patients), lack of medication adherence (2 patients), or suicide attempts (2 patient). All patients regained consciousness without severe complications, one patient had irreversible higher brain dysfunction.

Of the 27 patients, who attended our outpatient department post-discharge, 13 were re-admitted for various causes, including; recurrent hypoglycemia, diabetic ketoacidosis, and infection.

Almost all of the patients had precipitating factors including renal insufficiency, malnutrition, loss of appetite, and inappropriate medication use.

There was a common lack of initial education, with poor understanding of drug use and sick-day rules.

We must provide patient education and carefully evaluate the individualized treatment strategy considering comorbidities.

Key Words: hypoglycemia, patient education, sick day

緒 言

近年、糖尿病患者の増加と血糖コントロールの重要性が広く認識されてきたことに伴い、多くの新規糖尿病治療薬が開発、上市されている。

糖尿病の薬物治療においては患者の全身状態や社会的背景を把握して薬剤の種類や投与量を決定するが、治療薬の種類も大幅に増加し、治療の選択肢が

増えた反面、適切でない処方により医原性の重症低血糖をきたす報告も増加している。重症低血糖を起こした糖尿病患者ではその後の認知症や再入院、死亡率などの有害事象が有意に高いことが報告されている^{1)~4)}。

しかし実際に、重症低血糖をきたした症例の予後について検索、言及した臨床研究は少ない。そこで

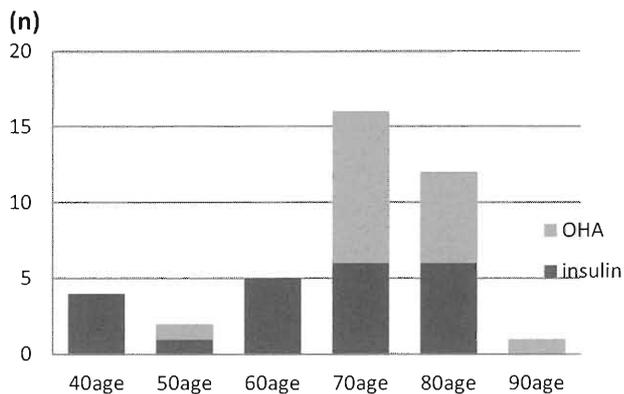


Fig. 1 Age distribution of the patients with diabetes mellitus and drug-induced hypoglycemia requiring emergent admission

Elderly patients represented the majority of patients; 42 % were ≥ 70 -year-old, and 28 % were ≥ 80 -year-old.

今回、当院に低血糖のため救急入院した糖尿病症例の患者背景を分析し、その後の臨床経過を追跡し再入院を含めた有害事象の発生について調査、解析を行い、こうした有害事象を防止するための対策について考察した。

対象と方法

2012年4月から2015年3月までの3年間に当院救急外来を受診した患者52,145例（内科18,699例）のうち低血糖発作を主訴として来院した患者は75例（0.04%）であった。そのうち低血糖のため第三者の介助が必要な歩行困難や意識障害があり、かつ低血糖の遷延が予想されて救急担当医の判断により緊急入院となった糖尿病患者42例（56%）を対象とした。一般的に低血糖は60 mg/dl以下と定義されているが、結果として41例はその定義を満たしたが1例のみ来院時血糖が79 mg/dlであった。

調査項目は性別、糖尿病のタイプ、年齢、来院時血糖値、HbA1c、低血糖の誘因、かかりつけ医、糖尿病治療法、慢性腎臓病の重症度、認知症の有無とし、退院後の経過および予後についてはカルテ記載をもとに解析を行った。なお1人で複数回入院している症例は1症例分としてカウントした。

また、本研究は対象患者の個人情報の保護を十分に留意し海老名総合病院倫理委員会の承認を得ている（承認番号175）。

結 果

1. 臨床的背景

性別は男性28例、女性14例。糖尿病のタイプは

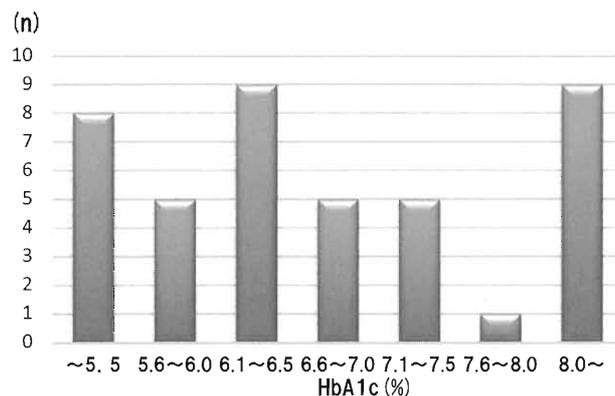


Fig. 2 HbA1c distribution of the patients with diabetes mellitus and drug-induced hypoglycemia requiring emergent admission

Mean HbA1c was significantly different depending on the type of diabetes. HbA1c < 6 % was present for 13 patients, and HbA1c > 8 % was present for 9 patients.

1型糖尿病7例、2型糖尿病35例。症例数の年次推移は2012年度12例、2013年度13例、2014年度17例。当院に通院治療している症例は27例、他医院よりの初診緊急入院は15例であった。全症例の平均年齢は73.0 \pm 13.0歳、1型糖尿病56.1 \pm 16.7歳、2型糖尿病76.4 \pm 9.7歳。年齢分布は70歳代が42%と最も多く、続いて80歳代が28%と高齢者が過半数を占めた（Fig. 1）。平均HbA1cは1型糖尿病8.8 \pm 1.9%、2型糖尿病6.6 \pm 1.2%と糖尿病のタイプによって大幅に異なった。全体のHbA1cの分布は6%未満が13例、8%以上が9例であった（Fig. 2）。

来院時の平均血糖値は37.0 \pm 12.6 mg/dlであり、1例は来院時血糖が79 mg/dlであったが第三者の介助が必要な歩行困難があり、インスリンの過量投与から低血糖の遷延が予想されたため緊急入院とした。意識状態はJapan Coma Scale (JCS) を用いて1~3が18例、JCS10~30が11例、100~300が13例であった。低血糖症状出現から病院受診までの時間は2時間以内が11例、2~4時間が11例、4~6時間が5例、6~12時間が3例、12時間以上が2例、不明が9例であった。糖尿病を加療されていた医療機関は当院（主治医はすべて糖尿病専門医）が27例（64.3%）、他医（すべて非専門医）で治療されていた症例が15例（35.7%）であった。

低血糖の誘因はTable 1の如くで最も多い誘因がsick dayで23例と過半数を占めており、内訳は食欲不振14例、肺炎3例、胃腸炎3例、上気道炎2例、肝膿瘍1例であった。低血糖を起こした理由として

Table 1 Causes of severe hypoglycemia in patients with diabetes mellitus requiring emergent admission

	number of patient	rate
Sick day	23	55 %
Improper injection of insulin	6	14 %
Drinking without taking a meal	3	7 %
Problem of medication adherence	2	4.7 %
Suicide attempt	2	4.7 %

Sick day was the main causes in 42 patients.

sick day rule に沿って薬剤調整をしていたものの食事摂取量の低下によって発症したと思われる症例が18例、食事が摂れないにも関わらず通常のインスリンや投薬を継続していた例が5例であった。その他の原因にインスリンの製剤誤認や食事時間の遅れなどのインスリンの不適切な注射が6例、食事を摂取せず飲酒した例が3例、休薬指示されていた経口血糖降下薬を誤って内服してしまったなどの服薬アドヒアランスの問題が2例、自殺企図でのインスリン過量注射が2例、抗不整脈薬であるNaチャンネル遮断薬の副作用が1例であった (Table 1)。

治療法に関してはインスリン単独治療が20例、経口血糖降下薬単独が18例、経口血糖降下薬とインスリンの併用2例であった。インスリン治療群での平均1日総インスリン量は1型32.8単位、2型28.2単位であった。使用されていたインスリン製剤の種類は超速効型と持効型溶解インスリンの併用が12例、混合型インスリン使用が6例、持効型溶解または中間型インスリンのみ使用が2例、超速効型インスリンのみ使用が2例であった。

経口血糖降下薬ではスルホニル尿素薬 (以下SU薬) が20例中18例とほとんどで使用されており、SU薬やインスリンに併用してDPP4-阻害薬が9例、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI) 5例、ビグアナイド薬 (BG) 3例、チアゾリジン薬 (TZD) 2例で使用されていた。SU薬高用量使用例 (グリメピリド6 mg 3例、グリベンクラミド5 mg 1例) も認められた (Fig. 3)。

腎機能について慢性腎臓病重症度分類を用いて分類すると、糸球体濾過量に基づいたGFR区分でのステージG2 (eGFR 60~89 ml/min/1.73 m²) が15例、G3a (eGFR 45~59 ml/min/1.73 m²) が11例と軽度~中等度腎機能低下例が61%の割合を占めていた (Table 2)。

また、厚生労働省が定める認知症高齢者の日常生

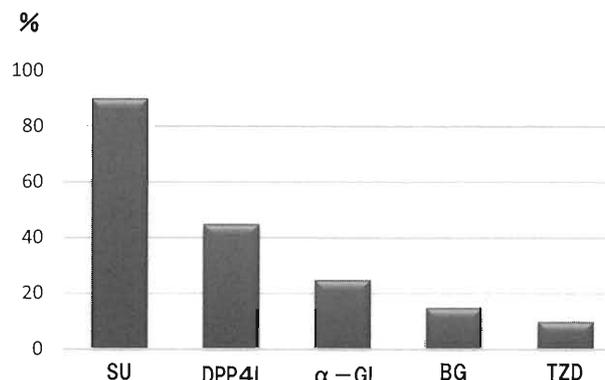


Fig. 3 Classes of oral hypoglycemic agents (OHAs) prescribed for patients with diabetes mellitus and drug-induced hypoglycemia requiring emergent admission

SU; Sulfonylurea, α -GI; α -glucosidase inhibitor, BG; biguanide, TZD; thiazolidinedione.

Sulfonylurea (SU) such as glimepiride, and glibenclamide (following SU drugs) were used for 18 patients and used the most for 20 patients. In combination with SU or insulin, DPP-4 inhibitors were used for 9 patients, α -glucosidase inhibitor (α -GI) were used for 5 patients, biguanide (BG) were used for 3 patients, and thiazolidinedione (TZD) were used for 2 patients.

活自立度でIIb以上 (自己での服薬管理ができない) の認知症に該当すると考えられる患者は11例であった。

2. 退院時転帰および退院後予後

1例は中枢神経症状が遷延し高次機能障害を合併したが、その他の患者は全員重篤な後遺症を残さずに退院した。前者1例はアマリール2 mg, エクア100 mgで治療されており、搬送時の血糖は28 mg/dl, 脱水による腎前性腎障害の状態 (eGFR 8.5 ml/min/1.73 m²) を合併しており、救急受診時まで24時間以上にわたって重症低血糖が持続していたと考えられた。また、重度の誤嚥性肺炎を合併しており、低酸素脳症により高次機能障害をきたした可能性も考えられる。

退院後は、42例中15例は入院前に治療を受けていたかかりつけ医に引き続き通院したためにその後の経過は不明であるが、そのうち1例は心肺停止で再度当院に救急搬送され同日2時間後に死亡した。救急搬送時に37 mg/dlと低血糖は認められたが、大動脈解離や汎血球減少などの検査所見があり、低血糖が直接死因ではないと思われる。

当院に通院中の27例のうち、約半数の13例が再入院していた。再入院患者は1型糖尿病が4例、2

型糖尿病が9例であった。入院理由は1型糖尿病患者の1例はケトアシドーシスと低血糖により計2回再入院, 2例は低血糖を繰り返し再入院, 1例は急性膵炎によるケトアシドーシスで再入院した。2型糖尿病患者の4例は低血糖を繰り返し再入院したほか, 新規に各々1例ずつ慢性硬膜下血腫, 心不全, 尿路感染症, 肺炎, てんかん発作を発症し再入院した (Fig. 4)。

Table 2 Estimated glomerular filtration rate (eGFR) distribution of the patients with diabetes mellitus and drug-induced hypoglycemia requiring emergent admission

CKD Stage	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	number of patient	rate
Stage G1	≥90	5	11 %
Stage G2	60-89	15	36 %
Stage G3a	45-59	11	27 %
Stage G3b	30-44	7	16 %
Stage G4	15-29	2	4.7 %
Stage G5	<15	2	4.7 %

Using the chronic kidney disease severity classification, 15 patients had stage G2, and 11 patients had stage G3a.

The proportion of patients with mild to moderate renal dysfunction was higher.

低血糖の再入院患者の治療法はインスリン単独治療が6例, 経口血糖降下薬単独が1例で原因としてインスリンの誤注射が2例, 自殺企図によるインスリン大量注射が1例, 主治医より中止指示されていた内服薬の誤飲が1例, 飲酒が2例, 肺炎による sick day が1例であり1回目の入院理由で全体の55%を占めていた sick day の割合が14%に減少した。再入院になった患者の特徴として1回目・2回目と共通して入院時にインスリン治療であった患者は1型・2型ともに全員60歳以下であり, 内服治療の患者は80歳代の高齢患者のみであった (Fig. 5)。これらの患者では1回目の入院時に必要に応じて主に経口血糖降下薬 (SU薬) やインスリンの減量を行っていたが, 内服治療の患者で低血糖により再入院した患者は上述の中止指示されていた薬を誤薬した20例中の1例のみ (5%) であった。一方, インスリン治療群では22例中6例 (27%) と低血糖による再入院率が内服治療群より高い結果となった。

考 察

入院を要する重症低血糖を起こしていた患者の背景として, 高齢, sick day, 腎機能低下, 血糖降下薬の不適切な使用, 認知症などを認め, 従来の報告と同様の傾向を認めた^{5)~10)}。一般的には進行した腎不

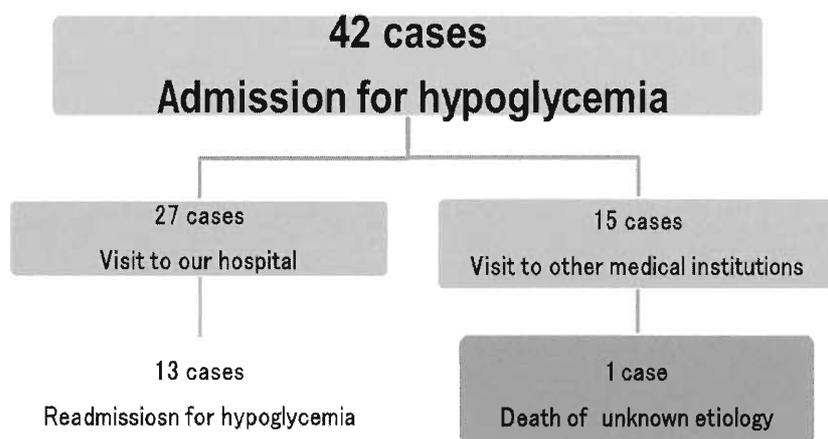


Fig. 4 Follow-up after hospital discharge for patients with diabetes mellitus and drug-induced hypoglycemia

All 42 patients attended the outpatient department of their hospital after discharge; 15 of the 42 patients also regularly attended other medical institutions.

One patient died from cardiopulmonary arrest in the ambulance on the way to our hospital.

Of the 27 patients, attending the outpatient department of our hospital after discharge, 13 were re-admitted to our hospital, due to various causes, including; recurrent hypoglycemia, diabetes ketoacidosis, infection, and other entities.

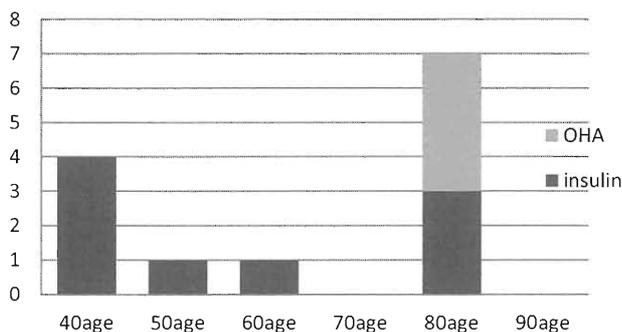


Fig. 5 Age distribution of patients with diabetes mellitus who were re-admitted to our hospital

The patients receiving insulin therapy who experienced hypoglycemia tended to be young. The patients treated with oral hypoglycemic agents (OHAs) who experienced hypoglycemia were primarily ≥ 80 -year-old.

全患者にはSU薬は禁忌でありインスリン治療への変更が推奨されているが、腎機能が低下した高齢者にSU薬を投薬している症例が非専門医による治療群で複数に認められた。原因として高齢者に対するインスリン導入の難しさが根底にあると考えられ、従来の報告でも言及されている^{8)~10)}。

しかしながら本研究では当院で糖尿病専門医に診療を受けている対象例は全体の64%の割合にみられた。当院は多数の糖尿病外来患者を診療しており、外来でsick day ruleを含めた療養指導を行っているにもかかわらず通院症例でも緊急入院する症例があることは患者自身の理解度の問題も見逃すことはできない。たとえば低血糖の症状や対処法、sick day rule、他疾患の薬剤の混同、糖尿病治療薬の種類や数、内服法を認識していないなどである。また、認知症などにより服薬管理困難な高齢者を中心に利便性から内服薬が一化化されていた症例も散見されたが、sick dayの管理に際しては危険であり、経口血糖降下薬、特にSU剤は別包にした上でsick dayの対処法を患者、家族に指導するべきである。特に理解度に問題がある症例では、診察や療養指導の頻度を増やし、医師、看護師、薬剤師が問題点を共有できるフォロー体制を整えることが一層求められる。また、中止指示されていた血糖降下薬の誤飲による低血糖症例も認められ、こうしたリスクのある症例に薬物治療の変更を行った際には、服薬アドヒアランスの確認を綿密に行うことも必要である。

本研究の特徴として、1型糖尿病患者が42例中7例(16%)と高頻度であったことが挙げられる。当院は糖尿病専門外来であるため、外来糖尿病患者に

おいて1型糖尿病患者が比較的高い割合を占めていることも一因と思われる。1型糖尿病患者は比較的若年であり、普段から低血糖の対処法について家族を含めて医療従事者から説明を受ける機会が多く、血糖自己測定による低血糖に対する関心、および予防・対策に対する意識は高いものと思われる。しかし今回の研究対象となった1型糖尿病患者7例のうち2例が繰り返す低血糖により再入院していた。1例は40歳男性で罹病期間約20年、鬱病やintelligenceの低さから食事療法、薬物療法のアドヒアランス不良であり糖尿病ケトアシドーシスで2回、低血糖で2回入院した。一人暮らしは困難と判断し、ソーシャルワーカーの介入のもと、療養型病院でのレスパイト入院を利用しながら家族と同居することになり緊急入院頻度は減少した。症例によってはこのような手段で生活基盤を整備することも再入院の防止策に有用であると考えられる。もう1例は50歳女性で罹病期間約15年、当院での加療前にも頻回に重症低血糖で他院に入院歴があった。当院入院後、連続グルコース・モニタリング(CGM)で血糖変動を観察し、持効型溶解インスリンをグラルギンからデグルテクに変更したり、低血糖になりやすい時間帯の頻回な血糖自己測定や補食、インスリンの量調整などの具体的な指導を行ったところ、重症低血糖による救急搬送の頻度は著明に減少した。

今回調査対象となった症例の予後について追跡したところ、退院後約50%の症例は2年間以内に再入院していた。1型糖尿病患者の再入院はほとんどが低血糖を含めた糖尿病関連の有害事象が理由であったが、2型糖尿病患者では低血糖の再発だけでなく、多様な理由で再入院を要し不可逆性の脳障害や死亡例などの重篤な有害事象も認められた。重症低血糖をきたした高齢糖尿病患者は多臓器にわたる身体的脆弱性を有していると思われ、併存疾患にも留意して診療する必要がある。

また、第1回目の入院中に十分な教育を行ったにもかかわらず重症低血糖を繰り返した症例が認められた。そのような例には前述したような十分な教育を患者・家族にも行った上で援助を依頼し、必要に応じて訪問診療などの体制を整え、治療経過に合わせて投与薬剤をその都度検討したり血糖コントロール目標を高めに設定するなど個別の対応を行うべきである。

近年の報告では高齢者糖尿病患者において厳格な血糖コントロールが必ずしも良好な予後をもたらさ

ず、逆に転倒や骨折などの有害事象が増加することが報告され¹¹⁾、欧米診療ガイドラインでは虚弱高齢者の目標 HbA1c は高めに設定されている¹²⁾¹³⁾。本邦の高齢者糖尿病を対象とした大規模臨床試験である Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT) でも、薬物治療で HbA1c 7.2%未満に低下した群では脳卒中の合併頻度が高いことが示された¹⁴⁾。また、重症低血糖を起こした患者はその後の認知症リスクが大幅に増加することも報告されており、そうした観点からも低血糖リスクが高い症例では適宜血糖コントロールの目標を見直す考え方が広まってきている。

しかし、本研究の調査期間中にもこのような知見が集積し、主として糖尿病専門医の間で周知されてきたにも関わらず、本研究の調査対象となった低血糖症例は年度を経るごとにむしろ増加傾向を認めた。また、全国的な統計調査の報告はないものの、他施設の学会発表、臨床研究でも低血糖で救急搬送される高齢糖尿病患者は一向に減少していない。背景として、糖尿病非専門医を中心に、高用量の SU 薬を腎機能低下などのリスクが高い症例に依然として投与し続けられている問題が指摘されている¹⁵⁾。今後日本糖尿病学会を中心にさらなるエビデンスを蓄積し、高齢者糖尿病の治療目標、診療ガイドラインを糖尿病非専門医にも明示して不適切な処方による重症低血糖を防止することが望まれる。

結 論

低血糖は各々の症例によって原因や社会的事情が異なるので、患者やその家族とよく話しあい、問題点を抽出する必要がある。その結果を踏まえ、生活習慣や治療法を見直し、再発をきたさないための生活指導を日常診療で行っていくことを、専門医および非専門医に関わらず糖尿病診療に携わる医療者が認識するように啓蒙していかなければならない。

本論文は 2014 年 5 月第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会で報告した内容に症例を追加してまとめたものである。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K et al: Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* **301**: 1565-1572, 2009
- 2) 垣屋 聡, 稲垣朱実, 三浦奈穂子ほか: 中枢神経系の後遺症を残した低血糖昏睡 3 例の臨床像. *糖尿病* **49**: 267-273, 2006
- 3) Fujioka M, Okuchi K, Hiramatsu KI et al: Specific changes in human brain after hypoglycemic injury. *Stroke* **28**: 584-587, 1997
- 4) Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al: The association between symptomatic, severe hypoglycemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* **340**: b4909, 2010
- 5) 池田香織, 高原志保, 孫 徹ほか: 薬剤性低血糖による意識障害で救急受診した 2 型糖尿病患者 50 例の検討. *糖尿病* **50**: 129-135, 2007
- 6) 長山浩士, 柿沢圭亮, 大川雄太ほか: 経口血糖降下薬による低血糖性昏睡で入院加療を要した 27 症例の検討. *糖尿病* **54**: 271-276, 2011
- 7) 工藤貴徳, 森山貴子, 柿崎善史ほか: 1 年間に救急搬送された低血糖症例の臨床的背景についての検討. *糖尿病* **55**: 316-321, 2012
- 8) 船越生吾, 廣島知直, 岩橋 彩ほか: 当院 ER に救急搬送された低血糖症例の解析. *日赤和歌山医療セ医誌* **31**: 67-77, 2013
- 9) 岩倉敏夫, 佐々木翔, 藤原雄太ほか: 糖尿病治療薬による重症低血糖を発症した 2 型糖尿病患者 135 人の解析. *糖尿病* **55**: 857-865, 2012
- 10) 池口絵理, 谷口孝夫, 荒牧 陽ほか: 薬物治療中に低血糖をきたし緊急入院となった 2 型糖尿病患者についての検討. *糖尿病* **57**: 235-241, 2014
- 11) Puar TH, Khoo JJ, Cho LW et al: Association between glycemic control and hip fracture. *J Am Geriatr Soc* **60** (8): 1493-1497, 2012
- 12) Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M et al: European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab* **37** (Suppl 3): S27-S38, 2011
- 13) Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N et al: Diabetes in older adults. *Diabetes Care* **35** (12): 2650-2664, 2012
- 14) Araki A, Iimuro S, Sakurai T et al: Non-high-density lipoprotein cholesterol: an important predictor of stroke and diabetes-related mortality in Japanese elderly diabetic patients. *Geriatr Gerontol Int* **12** (Suppl 1): 18-28, 2012
- 15) 谷川敬一郎: 低血糖で救急搬送される糖尿病患者は何故減らないのか. *糖尿病* **56** (1): 37, 2013