

医学教育シリーズ

近畿大学医学部附属病院救急診療部 (ER) における 低血糖症例の特徴

松田外志朗 栗原敏修 浅沼博司¹ 中江晴彦 富吉浩雅
森田正則 嶋津岳士² 平出 敦

近畿大学医学部救急医学教室 ¹現 大阪大学医学部救急医学教室 ²現 京都府立医科大学先進循環器病治療学教室

抄 録

糖尿病患者の増加及び高齢化に伴い、低血糖症例は増加している。重症症例は、意識障害などのため他者の援助を必要とし、救急搬送されることが多い。低血糖症例にいかに対応するかは救急医療の現場において重要な問題である。近畿大学医学部附属病院では、低血糖症例のほとんどが救急診療部門(ER)において初期治療がなされている。当院ERにおいて、2008年4月から2010年3月までの2年間で84回の低血糖によるER受診があった。意識障害あるいは意識消失を主訴とする症例が多く、高齢者の割合も高い。内分泌代謝内科で治療されている症例は半数以下であり、糖尿病以外の疾患のために他の診療科かかりつけとなっている症例が多かった。低血糖症例に対し適切な初期診療を行うために、当院における低血糖症例の特徴を検討し、初期診療において必要な情報について解説する。また、初期診療において、注意を要する症例として、低血糖が10時間以上遷延した7症例、糖尿病治療を受けていなかった非糖尿病の12症例をとりあげる。さらに、患者の高齢化や社会的な要因から留意すべき点について考察する。

Key words: 低血糖, 救急診療, 糖尿病, 意識障害

はじめに

高齢化社会および生活習慣の変化により、糖尿病患者は増加している¹。糖尿病患者の増加は、必然的にインスリンや経口血糖降下剤による治療の結果としての低血糖症例の増加をともなう。1型糖尿病患者は、1年あたり1回から3回の低血糖発作を起こし、2型糖尿病患者においてもインスリン治療歴5年以上では、1年間で0.7回平均の低血糖発作を経験する²。経口血糖降下剤を投与されている患者もまた、低血糖のリスクがある³。さらに、糖尿病患者の高齢化は、糖尿病以外の基礎疾患を有する患者の増加も意味しており、低血糖の診断や治療にはしばしば困難をともなう。

他者の援助を必要とする重症低血糖症例は救急搬送されることが多いため、初期診療は救急医療の現場において行われる。近畿大学医学部附属病院においても低血糖症例のほとんどが、救急診療部(ER)で初期診療を受けている。我々は、当院ERで2008年4月1日から2010年3月31日までの2年間に経験し

た84例の低血糖症例の特徴を検討した(松田ら、未発表)。本稿では、この結果をもとにERにおいて低血糖症例に対して適切な初期診療を行うために必要な情報について解説する。

低血糖に対する生理的反応

血糖値の低下に対する生理的反応と血糖値との対比はよく知られている⁴。初期反応はインスリン分泌の低下であり、おおよそ血糖値が4.5 mmol/l (81 mg/dl) 以下に低下すると起こる。3.8 mmol/l (68 mg/dl) より低下すると、グルカゴンやアドレナリンが分泌される。さらに血糖値が低下すると、おおよそ3.0 mmol/l (54 mg/dl) で、低血糖症状が出現する。低血糖の徴候や症状は、多様であり一定ではない。症状は、神経低血糖症の症状(neuroglycopenic manifestations)と神経性の症状(neurogenic manifestations)とに分けられる(表1)。前者は、脳のグルコースの欠乏によるもので、認知障害、行動異常、精神運動異常等があげられ、重症例ではけいれんや昏睡に至る。後者は、アドレナリン作動性の症

表 1

Neurogenic manifestations	Neuroglycopenic manifestations
振戦	認知障害
動悸	行動変化
不安/覚醒	精神運動障害
発汗	けいれん
空腹	昏睡
知覚異常	

状とコリン作動性の症状に分類される。アドレナリン作動性の症状は、動悸、振戦や不安等がある。コリン作動性の症状は、発汗、空腹、感覚異常などがある。患者が低血糖を自覚するのは、おもに神経性の症状による⁵。

低血糖症例の定義

低血糖に対する統一された定義や基準はない。アメリカ糖尿病学会 (American Diabetes Association: ADA) による定義⁶では、3.9 mmol/l (70 mg/dl) を基準としてあげているが、糖尿病でない健常人では、症状を呈するのは 3 mmol/l (54 mg/dl) 前後である。Cryer らによる低血糖治療についてガイドライン⁷では、非糖尿病患者では 3 mmol/l (54 mg/dl) を基準としている。

今回、低血糖を Whipple の三徴をみたす症例 (血糖値 54 mg/dl 以下)、あるいは血糖値が 54 mg/dl 以上であるが糖尿病治療中であり状況から低血糖が強く疑われる症例を低血糖症例と定義した。特に、糖尿病治療がなされていない症例については Whipple の三徴を基本とした。

当院 ER における低血糖症例の頻度

当院では、2008年初めより電子カルテの活用が可能となっている。電子カルテシステムを用いて、2008年4月1日から2010年3月31日までの2年間に於いて、近畿大学医学部附属病院救急診療部 (ER) を受診した低血糖症例を検索した。低血糖症状があり血糖値 54 mg/dl (3 mmol/l) 以下を示し血糖値の改善とともに症状が回復した症例が 74 例 (88%) あった。血糖値が 54 mg/dl 以上であったが、糖尿病治療中であり、状況から低血糖が強く疑われる症例が 10 例 (12%) で、合計 84 例であった。男性 53 例、女性 31 例であった (表 2)。同時期に、ER において血糖値が 400 mg/dl 以上を示した症例は、3 例のみであり低血糖症例の頻度ははるかに高かった。救急車で来院は、72 例 (86%) であり、ER における救急搬送の 4% 弱を占めた。入院例は、19 例 (23%) であった。平均年齢は、63 歳であり、60 歳以上が 73%、70 歳以上が

48% を占め高齢者の比率が高かった (図 1)。来院時刻は、昼 12 時前後に比較的大きなピークがあり、早朝 (4 時から 6 時)、夕方 (18 時から 20 時) および夜間 (22 時から 0 時) にもピークがみられた (図 2)。0 時から 4 時は、来院患者数は少なかった。昼 12 時前にも低血糖にて来院する患者が多いことから、昼食の遅れだけが低血糖の原因ではないと考えられる。また、本研究では、日中の外来診療時間中に、各診療科を受診し処置された軽症低血糖症例は含まれていない。この点を考慮すると、午前から昼前後にかけての低血糖発作はさらに多い可能性がある。昼前後に低血糖の頻度が高いことを医療従事者及び患者に周知させ、昼食の時間や低血糖の対処法を講じておくことが必要である。また、外来受診患者が院内で意識消失をきたす重症低血糖発作を起こした例も認められており、外来待ち時間の短縮等の配慮

表 2

近畿大学附属病院 ER における低血糖症例			
男女比	男性 53 例	女性 31 例	
年齢	2 歳から 89 歳 (平均 63 歳)		
救急車による来院	72 例 (86%)		
入院	19 例 (23%)		

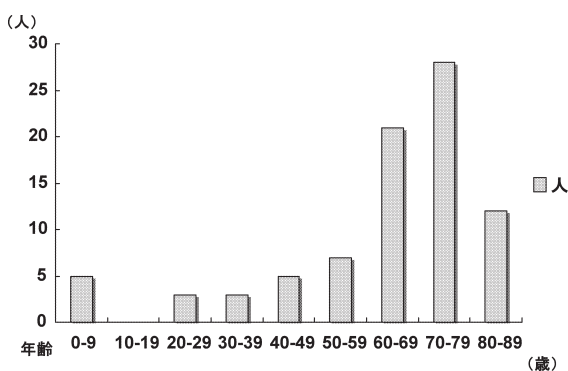


図 1 当院 ER を受診した 84 症例の年齢分布を示す。

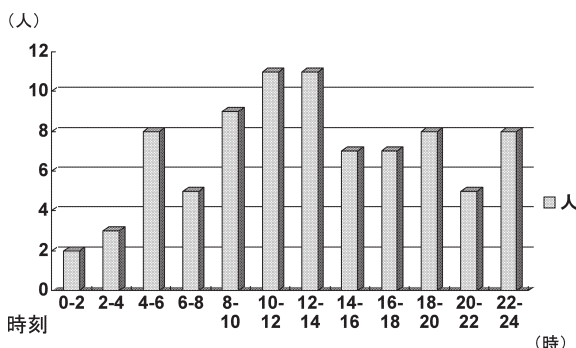


図 2 当院 ER を受診した 84 症例の来院時刻の分布を示す。

が求められる。

意識障害を呈する重症患者が多い

ER 来院時における症状は、意識障害や意識消失を主訴とするものが多く、62例 (74%) であった (表 3)。全身性のけいれんは、重症の低血糖を示唆する。4例が全身性のけいれんを引き起こしたが、すべて血糖値 36 mg/dl (2 mmol/l) 以下であった。構語障害、上肢や下肢の麻痺等もみられており、これは脳神経外科を最初に受診することにつながっている。Japan Coma Scale では、III-100 以上の症例は、32例 (38%) であり、重症意識障害の比率が高い (表 4)。血糖値からも重症例の比率が高く、血糖値が 36 mg/dl (2 mmol/l) 以下は、48例 (57%) であり、18 mg/dl (1 mmol/l) 以下は、17例であった (20%)。

なぜ重症例の比率が高いか

当院 ER における低血糖症例は、自覚症状に乏しく急激に意識状態が悪化し、救急搬送される重症例の比率が高い。これは、神経性の症状 (neurogenic manifestations) の出現よりも神経低血糖症状 (neuroglycopenic manifestations) が早期に出現し、意識状態の悪化が先行する症例が多いことを示している。

低血糖に対するグルカゴンの分泌反応は、1型糖尿病では早くから、2型糖尿病でも長期的には失わ

れる。その場合、低血糖に対する生体の防御機構は、主としてアドレナリン分泌に依存することになる。さらに、低血糖時における交感神経系の反応性の低下、アドレナリンの反応性の低下から低血糖を自覚しない無自覚性低血糖という病態が注目されている⁸。無自覚性低血糖は、重症低血糖の危険性を高める⁹。

さらに、糖尿病患者における低血糖に関連した自律神経障害 (HAAF: hypoglycemia-associated autonomic failure) という概念が提唱されている¹⁰。HAAF は上記の無自覚性低血糖と重複する概念としてとらえられる。最近発症の低血糖発作、運動、睡眠により、低血糖に対する反応性の低下と無自覚がもたらされ、さらに低血糖発作を繰り返してしまう。これに対して、2、3週間にわたり慎重に低血糖を避けることにより、低血糖を自覚できない状態や低血糖に対するアドレナリンの反応性が改善することが知られている。このことは、重症な低血糖発作後は、速やかな治療内容の再考を要するとともに少なくとも2、3週間にわたり慎重に低血糖を避けることが必要であることを意味する。また、重症例では最近3週間以内に、低血糖発作を起こしていた可能性も示唆しており、患者の病歴を聴取し確認することが望ましい。

来院前に糖分摂取した症例でも来院時の血糖回復が不十分であることが多い

来院前に低血糖を自覚し糖分補給を試みた症例が、13例あった。このうち12例はインスリン治療中であった。しかしながら、来院時の血糖が 100 mg/dl 以上であった症例は1例のみであり、54 mg/dl 以下であった症例が5例あった。3例は、JCS III-100 以上の重症例であり、1例は全身性のけいれんを起こしていた。スポーツドリンクなど血糖上昇には不適當と考えられるものを飲食した患者は少数で、多くはブドウ糖を摂取していたにもかかわらず、血糖値の速やかな上昇が見られなかった。このことから、低血糖を自覚した際の至適ブドウ糖摂取量および有効性についての検討が必要であると考えられた。

多くの診療科に関係している

小児科症例5例を除いた79例のうち42例 (53%) は、糖尿病以外の疾患のために他の診療科にて糖尿病治療がなされていた (図 3)。他の診療科の内訳は、循環器内科9例、血液内科7例、消化器内科5例など多くの診療科にわたっていた (図 4)。意識障害やけいれんを主訴とする症例は、脳外科が初期診療に携わる症例も多く卒中コール5件を含め8例の初期

表 3

症状	症例数
意識障害, 意識消失	62
構語障害	5
けいれん	4
外傷 (意識消失による)	3
倦怠感	3
不穏, 異常行動	2
脱力	2
右片麻痺	2
低体温	2
嘔吐	1
頭痛	1
左右上肢麻痺	1

表 4

意識レベル JCS (Japan Coma Scale)	人数 (%)
クリア	6 (7%)
I-1-3	25 (30%)
II-10-30	21 (25%)
III-100-300	32 (38%)

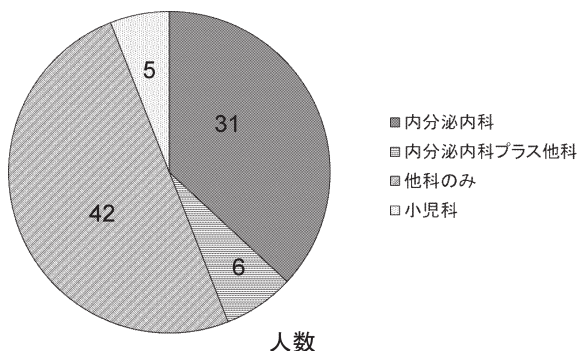


図3 当院 ER を受診した84症例の初療対応した診療科を示す。

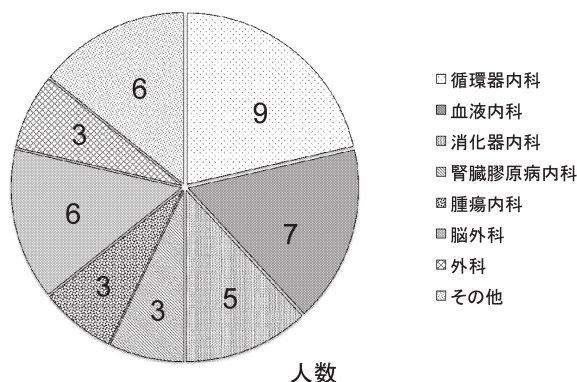


図4 初療対応した診療科の内訳を示す。

診療に脳神経外科医が参加した。

どのような検査が必要か

低血糖発作は、通常血糖値の回復にともない速やかに症状が改善される。しかしながら、重症例、高齢者、糖尿病以外の基礎疾患を有する症例では、血糖値測定以外にも何らかの臨床検査が必要となることが多い¹¹。

血清電解質検査は、84例中68例において実施された。3例が血清ナトリウム濃度130 mEq/l以下を示していた。副腎不全と診断されたものが1例あった。血清カリウム濃度に異常値を示した症例が多く、低カリウム血症(3.5 mEq/l以下)を示した症例は17例(20%)認められた。3.0 mEq/l以下を示した症例も5例あった。低血糖症例には基礎疾患に心疾患を有する症例も多いことから、不整脈や心機能の低下を予防するために、血清カリウム濃度の測定が推奨される。また、血清カリウム濃度を測定した68例のうち10例(12%)が5 mEq/l以上を示していた。BUNと血清クレアチニン値は、69症例で測定されていた。BUNが30 mg/dl以上を示したものが18例、血清クレアチニン値は15例が1.5 mg/dl以上であった。腎機能の再評価が必要となった症例も多かった。

白血球数は、68症例で検査されており、23例が10,000/ μ l以上を示し、14,000/ μ l以上が7例であった。10,000/ μ l前後の軽度の増加はほとんどの場合において、低血糖自体に対する非特異的な増加と考えられた。しかしながら、敗血症は低血糖の原因となり¹²、速やかな感染症治療が必要となる。CRPは59症例で検査されたが、2 mg/dl以上を示した症例は16例であり、5例は10 mg/dl以上を示した。低血糖症例では、感染症の可能性を念頭に置くべきであり、可能であれば過去の検査値と比較すべきである。多量の発汗により体温が低下している症例が多く、体温が37°C以上の症例は5例のみであった。結果的に体温が36°C以下でも重症感染症を合併していた症例も認められた。血糖値の上昇にともない意識状態が改善した症例においても倦怠感、気分不良等の症状が持続すれば注意を要する。

上記の結果から、少なくとも血清電解質濃度、腎機能、感染症に対する評価が必要であると考えられる。糖尿病以外の基礎疾患のある症例では、加えて基礎疾患の病状を再確認するための検査が必要である。

再診状況

低血糖症例に対し、再発の予防が大きな問題となる。当院 ER において低血糖発作により再診となった症例を示す(表5)。当然であるが、他の医療機関を受診した症例もあると考えられ、低血糖の再発の頻度は高い。再び低血糖を24時間以内に起こした症例が3例、1週間以内に起こした症例が2例、1カ月以内に起こした症例が3例あった。このことから、可及的速やかに再発防止のための治療内容の見直しが必要であると考えられる。患者に対しても、前述のように発作後2週間から3週間は低血糖を自覚しにくい状態が続くため再度低血糖発作を起こす危険性が高いことを説明する必要がある。

低血糖症例に対する救急診療

現在、当院 ER において意識障害を疑われる患者に対して、積極的に簡易血糖検査を施行している。低血糖時の症状である意識障害の出現前に何らかの

表5

再診までの時間	症例数
24時間	3
1週間	2
1ヶ月	3
1年	3
1年から2年	2

前兆となる症状や徴候(通常は neurogenic manifestations) を自覚したか否かについて確認が必要である。低血糖を自覚した後、ブドウ糖を摂取したにもかかわらず、適切な血糖値の上昇が得られなかった場合、ブドウ糖の摂取量を確認し、適切な摂取量について主治医と相談することを勧めるべきである。

低血糖の初期治療は、ブドウ糖を静注し、血糖値を改善させることである。欧米におけるブドウ糖の初期投与量は、25 g である。当院では静脈路を確保した後、通常50%ブドウ糖液を40 ml 静注しており、これはブドウ糖20 g に相当する。さらに、電解質異常の合併、低血糖の誘因としての感染症、基礎疾患の悪化等を疑った血液検査が必要である。通常、ブドウ糖静注後に速やかに意識障害等の症状が改善するが、神経学的所見をはじめ全身状態の再評価をすることが必要である。

経過観察後、血糖値を再確認し異常がなく全身状態も良好であるならば、帰宅可能であるが、前述のように再発の危険性を説明することが重要であり、翌日に主治医受診とすることが望ましい。

糖尿病以外の基礎疾患

当院 ER を受診した低血糖症例のうち、糖尿病以外の基礎疾患があることが判明した症例は、41例(49%)と約半数であった。血糖値が36 mg/ml(2 mmol/l)以下の症例は、48例であったがそのうち少なくとも58%(28例)が糖尿病以外の基礎疾患を有しており、重症例において基礎疾患を有する確率が高い傾向が認められた。判明した重要と考えられる基礎疾患を示す(表6)。これらの基礎疾患のすべてが、必ずしも低血糖の危険性を増加させるものではないが、適切な初期診療を行うためには、基礎疾患及びその基礎疾患に対する投薬内容を確認することが必要である。実際の臨床の現場において合併する頻度が高い疾患は、病状を再評価することが必要となることが少なくない。

心不全、虚血性心疾患や高血圧等の循環器疾患は、

最も多い基礎疾患と考えられるが、正確な比率は不明であった。これは、他の医療機関で降圧剤等の投薬を受けている例が多く把握しきれなかったことによる。最近では、心疾患において厳格な血糖コントロールは重篤な低血糖発作を招くだけでなく、患者の予後を不良とするという報告が多い^{13,14}。予後不良の原因として、低血糖発作が不整脈や心筋梗塞等の誘因となる可能性が示唆されている。循環器疾患を基礎疾患とする症例では、低血糖発作があれば糖尿病治療内容の再検討が望まれる。

約20%の症例が悪性疾患を合併しており、悪性疾患の頻度が高いことが示された。同時に、悪性疾患の合併症としての低血糖を改めて認識すべきであると考えられる。悪性リンパ腫が4例と最も多く、血液内科受診症例の低血糖症例7例の過半数を占めていた。悪性疾患は、低栄養状態にあるものが多く低血糖を起こしやすい状況にある。さらに、インスリン抵抗性を増大させる抗腫瘍薬やステロイドが投与されている例では注意を要する。また、化学療法のプロトコールにより、体調や食事の摂取量が大きく変動することが考えられる。悪性疾患を合併している症例の低血糖発作では、多くの場合入院し経過を観察することが必要となっている。

低血糖をもたらす腫瘍として古典的にはインスリンノーマが有名であるが、最近では、重症な低血糖を引き起こす Non-islet cell tumor が注目されている^{15,16}。プロセッシングが不完全な big IGF-II (インスリン様成長因子2) の過剰をきたす間葉系腫瘍に多いとされている。肝細胞がん、中皮腫や消化管腫瘍において低血糖を認めた場合、Non-islet cell tumor である可能性がある。

内分泌疾患としては、甲状腺疾患が4例あった。甲状腺機能の亢進は、低血糖に対するグルカゴン、ACTH、ノルアドレナリン等のホルモンの分泌に影響することが示されている¹⁷。したがって、甲状腺機能の異常は、低血糖時の反応や自覚症状等に影響を及ぼす危険性があり、心機能にも影響にも与える。

表 6

基礎疾患	人数	疾患名
循環器疾患	不明	高血圧, 心不全, 不整脈
悪性疾患	15	悪性リンパ腫*4, 肝細胞がん*3, 膵臓がん2, 食道がん2, 白血病*1, 乳がん1, 膀胱がん1, 悪性胸膜中皮腫1
内分泌疾患	7	甲状腺機能低下症3, 甲状腺機能亢進症1, 副腎機能不全1, SIADH 1, 成長ホルモン分泌不全1
血液疾患	7	悪性リンパ腫*4, 白血病*1, MDS 2, ITP*1
肝疾患	4	肝細胞がん*3, C型肝炎2
免疫疾患	4	ANCA 関連血管炎1, 重症筋無力症1, ITP 1, MCTD 1

*重複して記載

甲状腺疾患の既往があれば、甲状腺機能の再評価が必要である。副腎機能不全が1例認められたが、ステロイド投与中の患者における軽度の2次性の副腎不全と考えられた症例は複数認められた。血清ナトリウム濃度等副腎不全を想定した血液検査も必要である。

肝機能の低下は、糖新生やグリコーゲンの貯蔵能の低下等低血糖をきたす要因となる。肝機能が低下した状態では肝性昏睡の危険性もあり、意識障害の患者では両者を想定して検査を実施する必要がある。

自己免疫疾患も4例が明らかになっている。高齢者が多く、ステロイドを投与されており、重症感染を合併していると考えられる症例も認められた。基礎疾患が低血糖を誘発する可能性のみならず、基礎疾患のために投与される薬剤の影響も考慮する必要がある。悪性腫瘍や自己免疫疾患は、しばしば病状自体が不安定でありインスリン抵抗性が変化する。また、ステロイドの投与を要する疾患では、インスリン抵抗性が増加するとともに、二次性の副腎機能の低下がもたらされる可能性がある。また、日常診療においてHbA1cの値を目安として糖尿病治療がなされるが、貧血や肝硬変等疾患によっては実際と異なる値をとる可能性があり、この点においても注意が必要である¹⁸。

前述のように、心疾患では厳格な血糖コントロールは、予後を不良とすることが示されている。敗血症についても同様に厳格なコントロールは予後不良である¹⁹。他の基礎疾患においても厳格な血糖コントロールが必要か否かについて再検討が必要であると思われる。

血液検査において腎機能異常を示すものが多く、腎疾患は基礎疾患として重要であるが、病歴聴取からは、ほとんどが糖尿病性腎炎によるものと考えられた。

糖尿病治療を受けていない症例

低血糖症例には、インスリンや経口血糖降下剤の投与を受けていない非糖尿病症例が存在する^{7,20}。非糖尿病症例における低血糖の原因は多岐にわたる(表7)。ブドウ糖による血糖値の改善だけでなく、低血糖の原因検索や全身状態の評価が必要となる症例は少なくない。さらに、非糖尿病症例では意識障害等の症状の原因が低血糖であることを予測できずに、結果として初期対応が遅れる可能性がある。

当院 ER を受診した低血糖84例の糖尿病治療内容を検討した。糖尿病治療に対し経口血糖降下剤のみの使用例は24例(29%)であり、インスリン使用例

は43例(51%)であった(不明5例)。インスリンや経口血糖降下剤などの糖尿病治療を受けていない非糖尿病症例は少なくとも12例(14%)判明しており、決してまれではない。非糖尿病症例を表に示す(表8)。血糖値が36 mg/ml (2 mmol/l) 以下の症例が5例認められ、6例がJapan Coma Scale (JCS) でIII-100以上の重症意識障害を呈しており、重症例も少なくないことを銘記すべきである。非糖尿病症例も血糖値の改善とともに低血糖症状の回復がみられている。

明らかな基礎疾患を認めなかった症例は、感染症のため摂食不良となっていた小児の2例および重症患者に付き添って2日間絶食していた68歳の女性の計3例であった。

高齢者が多い傾向があり、9例が糖尿病以外の基礎疾患を有していた。そのうち6例が悪性疾患であった。肝細胞癌の81歳の女性と膵癌の71歳の男性は、

表7

非糖尿病症例の低血糖原因	
薬剤	
	インスリン, インスリン分泌促進薬
	アルコール
	その他
	インスリノーマ
	膵ラ氏島腺腫
	Nonislet cell tumor
	抗インスリン抗体
	抗インスリン受容体抗体
重症疾患	
	肝不全, 腎不全, 心不全
	重症感染症
	栄養不良
	ホルモン欠乏
	コルチゾール
	グルカゴン

表8

年齢	性	JCS	血糖値	疾患
2	女	10	49	感染症
4	女	10	51	感染症
23	女	100	19	摂食障害, 肝機能異常
68	女	1	33	2日間絶食
68	男	300	17	肝細胞がん
71	男	30	27	悪性リンパ腫, 副腎不全
71	男	100	1	膵臓がん
79	男	1	36	膀胱癌, 肺転移
79	女	200	34	乳がん, 腎不全
81	女	2	25	肝細胞がん
86	女	100	51	陳旧性心筋梗塞
89	男	300	52	心房細動, 腎不全

ER 受診後入院となったが、以後も繰り返し低血糖を呈し予後不良であった。悪性リンパ腫の71歳の男性は、低ナトリウム血症も認められ副腎不全が疑われた。低血糖が繰り返す場合は、以前の血液検査のデータを再検討すべきであり、Non-islet cell tumor を疑うことが必要である。

悪性疾患以外では、心疾患が2例および摂食障害が1例認められた。摂食障害にともなう低血糖は、まれではなく本邦でも報告されている²¹⁻²³。当院 ER を受診した摂食障害を基礎疾患に持つ23歳の女性は、肝機能異常を以前より指摘されており定期的に血液検査がなされていたが、空腹時血糖値54 mg/ml 以下の低血糖が以前よりみられていた。ER 受診以後も繰り返し低血糖がみられた。

心不全、肝不全、腎不全は、いずれも低血糖の危険因子であり、非糖尿病症例における低血糖の原因としても挙げられている⁸。肝不全では、糖新生やグリコーゲン代謝の異常から低血糖のリスクがあり、低血糖が遷延する要因ともなる。当病院は肝疾患の患者を多く抱えており、低血糖症例が多いが、肝性昏睡と鑑別するため速やかに血液検査が試行されることが多く、診断が遅れることは少ない。心不全は、非糖尿病症例においても低血糖の原因となりうるということが知られている。さらに、高齢者の入院患者では、心不全が低血糖の危険因子であることが報告されている²⁴。当院 ER では、最近も心不全以外に危険因子を認めない高齢者の低血糖症例を経験しており、高齢者心不全症例の意識障害では、糖尿病治療がなされていなくても低血糖の可能性を念頭におく必要がある。

インスリンノーマや自己免疫疾患（抗インスリン抗体あるいは抗インスリン受容体抗体）などの低血糖を起こしうる疾患として知られている症例はなかった。このような病態の疾患頻度は変化しないと考

えられるが、高齢者糖尿病や基礎疾患を有する患者の低血糖症例の増加にともない相対的頻度は減少する傾向にあると考えられる。

低血糖遷延症例

低血糖症例に対して、通常20グラムのブドウ糖を静注することにより、多くの症例において、血糖値及び症状の速やかな改善が認められる。しかしながら、一部の症例においては、再び低血糖となり長時間低血糖状態が遷延する。当院 ER では、10時間以上低血糖（54 mg/dl 以下）が遷延した症例が、7例（8%）認められた（表9）。このうち、インスリン投与例は2例あったが、いずれも自殺企図による大量投与例であった。糖尿病治療がなされていない症例も1例あり、重症肝不全を呈していた末期肝細胞がん症例であった。4例は、SU 剤を中心とした経口血糖降下剤が投与されていた。経口血糖降下剤投与例のうち16%が低血糖の遷延を認めている。このことから経口血糖降下剤使用例では、低血糖が遷延する危険性があり、慎重な経過観察が必要であると考えられる。自殺企図患者以外はすべて70歳以上であった。したがって、経口血糖降下剤を服用している高齢者や糖尿病以外の基礎疾患の悪化のために食事摂取が不良となっている症例では、慎重な経過観察が必要であると考えられる。

低血糖が遷延する可能性があると考えられる症例は、社会的な要因を考慮して入院適応を考える必要がある。一人暮らしの症例は当然であるが、低血糖発症のピークが昼前後にあることから、日中家族がいない場合も一人暮らしと同様に考慮されるべきである。実際、夜になって家人が帰宅したおりに、昏睡状態で発見された症例では、CPK が高値を示していた。長時間にわたる意識障害による筋肉障害の結果と考えられた。

表9

年齢	性	薬剤	時間	疾患	その他
59	女	インスリン	72		自殺企図
65	男	インスリン	17	食道がん	自殺企図
74	男	グリベンクラミド ミグリトール	10	陳旧性心筋梗塞	
74	男	グリメピリド ピオグリタゾン	35	骨髄異形成症候群	2ヶ月後死亡
77	女	グリベンクラミド ボグリボース	10	特発性血小板減少性紫斑病	
81	女	なし	持続	肝細胞がん	26日後死亡
87	女	グリメピリド ボグリボース メトプロロール	14	重症筋無力症	

薬剤による影響

低血糖症例において、薬剤が影響を与えていることが多いとされる。しかしながら、インスリンや経口血糖降下剤以外では単独で低血糖を引き起こす薬剤は少ない²⁵。最近では、明確なエビデンスのある薬剤は少なく、大半の薬剤のエビデンスグレードは低いとされている²⁵。それにもかかわらず、薬剤性低血糖の症例報告は多く、重症例も少なくない。これは、矛盾しているように思われるが、使用頻度が多く使用目的に対する効用が明らかな薬剤では、低血糖のリスクがあると考えられていても積極的に使用されるため、結果として症例報告が多くなると考えられる。加えて、個々の症例の病態や他の薬剤との併用状況が低血糖発作の誘発に影響している。

多くの循環器治療薬が、低血糖を誘発すると症例報告されてきた。 β 遮断薬は報告の多い薬剤の代表であるが、低血糖症状をマスクし糖代謝にも影響を与える可能性がある。しかしながら、低血糖誘発のエビデンスグレードは低いとされ、むしろ積極的に使用すべきとの意見も多い^{26,27}。ACEI（アンジオテンシン変換酵素阻害薬）やARB（アンジオテンシン受容体拮抗薬）も同様に低血糖発作の報告が多いがエビデンスグレードは低い。ジソピラミドやシベノール等のカリウムチャンネルに影響を与える抗不整脈薬も低血糖を誘発する可能性が指摘されている。また、低血糖時には、低カリウム血症を起こす症例が多く、QT時間も影響をうけるため、不整脈を誘発する可能性が高い²⁸。このように、いずれの循環器治療薬も低血糖の誘発に関しては、症例報告がほとんどであり、エビデンスグレードは低い。それでもなお、循環器治療薬の仕様に対し注意が喚起されるのは、前述のように心疾患においては、低血糖発作が予後に悪影響を与えると考えられるためである。また、心不全そのものも低血糖の危険性を高めることから、循環器薬の影響は常に考慮されるべきである。

インスリン抵抗性をもたらす抗がん剤やステロイドなどの薬剤も投与量の変化が血糖コントロールに大きな影響を与える可能性がある。

低血糖患者では、服薬内容を確認するだけでなく、注射薬の確認も必要である。複数の医療機関に受診している患者が多いが、服薬内容をすべてカルテに記載することが望ましい。

おわりに

当院 ER においては、低血糖症例は内分泌内科のみならず多くの診療科の患者でみられている。意識障害を呈する重症の低血糖症例が多く、その半数以

上が糖尿病以外の基礎疾患を有し、基礎疾患の病状を再評価することが必要となる症例も多い。大学病院 ER では、低血糖発作に対し、ブドウ糖静注のみで解決する症例は少数である。昼前後に低血糖発症のピークがあること、ブドウ糖摂取にも関わらず低血糖による意識障害をきたす例があること等を多くの医療者が認識しておく必要がある。

糖尿病患者では、低血糖のリスクは常にあるという認識のもとに、ER において適切に初期診療を行うとともに再発予防に何が必要か検討すべきである。患者に対しては、糖尿病治療内容の速やかな見直しが必要である。

低血糖発作の原因となる病態について新規の病態が認められた訳ではない。しかしながら、患者の高齢化、基礎疾患や新しい薬剤の開発により低血糖症例は増加しておりその病態は複雑化している。この傾向は、今後一層進んでいくことが予想される。例えば、低血糖の原因として教科書的には必ず記載されているインスリンノーマ等の疫学的頻度が大きく変わることはないと予測されるが、患者の高齢化とともに悪性疾患や肝不全や心不全の症例は確実に増加している。特殊な疾患と考えられてきた Non-islet cell tumor の頻度も増加すると予測される。皮肉なことであるが、内分泌内科の専門医よりも救急医や他の診療科の医師が血糖コントロールの困難な症例に遭遇することが多い。また、一般に入院期間が短縮しており、さらに入院治療の適応となっていた患者を在宅医療や外来通院治療とする傾向が強くなっている。このことにより、重症例(critical illness)¹⁹あるいは入院患者(hospitalized patient)²⁴の低血糖症例を検討した論文が、救急医療に参考となる傾向も生じている。

当院の低血糖症例は23%が入院治療となっているが、経過を考察すると入院とすべきであった症例が少なくない。特に基礎疾患を有する症例では、低血糖の遷延を回避し基礎疾患の病態を確認するために、積極的に入院治療とすべきである。

救急診療における低血糖症例は、20年前と比較すれば大きく変化しており、上述したように慎重な対応が望まれる。

文 献

1. Wild S, et al. (2004) Global prevalence of diabetes- Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-1053
2. Heller SR, et al. (2007) Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 50: 1140-1147
3. Holstein A, et al. (2010) Severe sulfonylurea-induced

- hypoglycemia : a problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. *Expert Opin Drug Saf* 9 : 675-681
4. Cryer PE (2007) Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest* 117 : 868-870
 5. Towler DA, et al. (1993) Mechanism of Awareness of Hypoglycemia-Perception of Neurogenic (Predominantly Cholinergic) Rather Than Neuroglycopenic Symptoms. *Diabetes* 42 : 1791-1798
 6. Childs BP, et al. (2005) Defining and reporting hypoglycemia in diabetes-A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 28 : 1245-1249
 7. Cryer PE, et al. (2009) Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 94 : 709-728
 8. Cryer PE (2011) Elimination of Hypoglycemia From the Lives of People Affected by Diabetes. *Diabetes* 60 : 24-27
 9. Geddes J, et al. (2008) Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 25 : 501-504
 10. Cryer PE (2004) Current concepts : Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Eng J Med* 350 : 2272-2279
 11. Sinert R, et al. (2009) The utility of routine laboratory testing in hypoglycaemic emergency department patients. *Emerg Med J* 26 : 28-31
 12. Vriesendorp TM, et al. (2006) Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 34 : 96-101
 13. Ray KK, et al. (2009) Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373 (9677) : 1765-1772
 14. Graveling AJ, Frier BM (2010) Review : Does hypoglycaemia cause cardiovascular events? *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 10 : 5-13
 15. de Groot JW, et al. (2007) Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia : a review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer* 14 : 979-993
 16. Fukuda I, et al. (2006) Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. *Growth Hormone & IGF Research* 16 : 211-216
 17. Moghetti P, et al. (1994) Glucose Counterregulatory Response to Acute Hypoglycemia in Hyperthyroid Human-Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 78 : 169-173
 18. Koga M, Kasayama S (2010) Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocr J* 57 : 751-762
 19. Brunkhorst FM, et al. (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Eng J Med* 358 : 125-139
 20. Ng CL (2010) Hypoglycaemia in nondiabetic patients An evidence based approach. *Australian Family Physician* 39 : 399-405
 21. Rich LM, et al. (1990) Hypoglycemic Coma in Anorexia-Nervosa-Case-Report and Review of the Literature. *Archives of Internal Medicine* 150 : 894-895
 22. Yanai H, et al. (2008) Severe hypoglycemia in a patient with anorexia nervosa. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia Bulimia and Obesity* 13 : E1-E3
 23. Sakurai-Chin C, et al. (2010) Hypoglycemic Coma in a Patient with Anorexia Nervosa Coincident with Acute Exacerbation of Liver Injury Induced by Oral Intake of Nutrients. *Intern Med* 49 : 1553-1556
 24. Shilo S, et al. (1998) Hypoglycemia in hospitalized nondiabetic older patients. *J Am Geriatr Soc* 46 : 978-982
 25. Murad MH, et al. (2009) Clinical review : Drug-induced hypoglycemia : a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 94 : 741-745
 26. Sawicki PT, Siebenhofer A (2001) Betablocker treatment in diabetes mellitus. *J Intern Med* 250 : 11-17
 27. McGill JB, et al. (2007) beta-Blocker use and diabetes symptom score : results from the GEMINI study. *Diabetes Obesity & Metabolism* 9 : 408-417
 28. Landstedt-Hallin L, et al. (1999) Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med* 246 : 299-307