

## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

インスリン製剤や経口糖尿病治療薬、特にスルホニル尿素薬を使って治療している場合は常に低血糖の可能性を念頭において、血糖値を速やかに測定して対応する必要がある。通常、血糖値が 60 - 70 mg/dL 未満になると交感神経症状を自覚するが、低血糖を繰り返している場合や乳幼児・高齢者では自覚症状があらわれない場合も多い。血糖値が 50 mg/dL 未満になると中枢神経症状があらわれる。このような状況が数時間以上続くと脳の重大な後遺症や生命の危険が生じることがある。

低血糖が疑われる場合は迅速検査機器や簡易血糖測定器を用いて速やかに血糖値を測定して診断し、治療を開始することが重要である。

#### (1) インスリンによる低血糖

インスリン治療を行っているほとんどの症例は低血糖を経験している。特に、インスリンの血中濃度がピークとなる時間帯、各食前の空腹時、深夜から早朝、運動をしている最中あるいはその後、入浴後などに起こりやすい。内因性のインスリン分泌能が枯渇しているか著しく欠乏している症例、血糖自己測定などによる自己管理が十分にできていない症例、厳格な血糖コントロールを達成している症例などで低血糖の頻度は高い。しかし、軽症低血糖の範囲内、つまり低血糖を自覚し正しく対処できるならばほとんど危険はない。また、重症低血糖は可能な限り起こらないようにすべきである。

医療関係者やインスリン治療を行っている患者の家族などで、稀に隠れてインスリンを注射して低血糖を起こす例があり、詐病性低血糖 (factitious hypoglycemia) と呼ばれる。

#### (2) 糖尿病治療薬 (GLP-1 受容体作動薬を含む) による低血糖

経口糖尿病治療薬による低血糖はインスリン治療に比べれば頻度が少ないものの、常に危険性があることを念頭に置きながら診療を行う必要がある。経口糖尿病治療薬の中では、スルホニル尿素薬が低血糖を起こしやすい。ま

た、速効型インスリン分泌促進薬による低血糖も稀ではない。ビグアナイド薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、SGLT2 阻害薬、イメグリミンは単独投与では低血糖を起こしにくい、スルホニル尿素薬や速効型インスリン分泌促進薬と併用投与すると低血糖を起こしやすくなる。2 種類以上の経口糖尿病治療薬の併用やインスリンと経口糖尿病治療薬の併用を行っている場合は低血糖の頻度は増加する。

### (3) その他の薬物による低血糖

糖尿病治療薬でなくても、一部の抗不整脈薬やキノロン系の抗菌薬、あるいは抗血小板薬でも起こることが知られている。ニューキノロン系の抗菌薬であるレボフロキサシンは、膵 $\beta$ 細胞 ATP 感受性 K<sup>+</sup>チャネルを閉鎖し、インスリン分泌を促進して低血糖を引き起こす。また、末梢組織でのインスリン感受性亢進作用も低血糖の要因と考えられている。高齢者や腎機能低下症例に低血糖を生じやすい。抗血小板薬のクロピドグレルはインスリン自己免疫症候群を惹起したり、速効型インスリン分泌促進薬の代謝に影響を与え低血糖をきたすことがある。

### (4) 患者側のリスク因子

- ① インスリン注射や低血糖についての知識不足
- ② インスリン注射量の誤り
- ③ 血管内へのインスリン注射
- ④ インスリン分泌が枯渇（1型糖尿病など）
- ⑤ インスリン抗体
- ⑥ 食欲低下・嘔吐・下痢などのシックデイ
- ⑦ 食事の遅れや非摂食
- ⑧ 食事・運動療法を開始して間もない
- ⑨ 中等度以上の強度の運動後
- ⑩ アルコール多量摂取
- ⑪ 中等度以上の肝機能障害
- ⑫ 中等度以上の腎機能障害
- ⑬ 慢性膵炎など膵外分泌疾患

⑭ 自律神経障害

⑮ 胃切除術後

⑯ 高齢者

などがあげられる(ただし、① - ④はインスリン治療を行っている場合のみ)

## (5) 投薬上のリスク因子

インスリンや経口糖尿病治療薬は投薬量が過剰であると低血糖となり、逆に投薬量が不足すると高血糖になる。過剰量と不足量の幅が狭く、患者の状態によっても適切な投薬量が変動する。このように、インスリンや経口糖尿病治療薬はいわゆる匙加減が非常に難しい。したがって、インスリンや経口糖尿病治療薬を投薬している場合は常に低血糖のリスクがあると考えべきである。

## 2. 副作用の概要

### (1) 自覚症状

低血糖の症状は、交感神経症状によるものと、中枢神経症状の二つに大別され、一般に血糖が急速に低下する場合は主として前者による症状がみられる。通常、中枢神経系の機能低下による症状が現れる前に、交感神経刺激作用による症状が認められるために、前駆症状(または警告症状)とも呼ばれる。

ふらつき、めまい、空腹感、無気力、脱力感、だるさ、生あくび、いらだち、手足のふるえ、動悸、眼のかすみ、複視、頭痛、集中力や計算力の減退、健忘

### (2) 他覚症状

血糖値が穏やかに低下する場合、低血糖を繰り返している場合、乳幼児・高齢者では、自覚症状が現れずに、いきなり中枢神経系の機能低下を中心とした他覚症状が出現することが多い。このような低血糖は無自覚性低血糖と呼ばれる。この場合、家族や周りの人が最初に発見することがある。高齢者

では認知症と間違われることもある。しかし、一般には家族など周囲の人が早期発見できることは少なく、意識レベルがかなり低下してはじめて発見される場合が多い。

交感神経症状：頻脈、発汗、顔面蒼白、低体温、皮膚湿潤

中枢神経症状：嗜眠、意識障害、異常行動、認知機能低下、痙攣、昏睡、四肢反射の亢進、Babinski 徴候陽性、瞳孔反応正常

### (3) 検査所見

低血糖を思わせる症状がみられたときにはまず血糖値を測定し、低血糖の有無を確認することが重要である。健常人の血糖値は空腹時でも 70 mg/dL より低下することはほとんどない。通常、60 - 70 mg/dL 未満になると交感神経症状が出現し、50 mg/dL 未満になると中枢神経症状が出現する。急激に血糖値が下降しているときは 70 mg/dL 以上の血糖値でも低血糖症状が出現することがある。また、無自覚性低血糖では 60 - 70 mg/dL 未満でも交感神経症状が出現しない。症状があろうとなかろうと、血糖値が 70 mg/dL 未満である場合は低血糖と診断して対応すべきである。

### (4) 発症機序

血液中のブドウ糖濃度（血糖値）は、健常人では1日中狭い範囲に保たれている。これは血液中へのブドウ糖の供給と各組織におけるブドウ糖の利用のバランスが精密に調節されているからである。血糖の調節には血糖を低下させる唯一のホルモンであるインスリンと、血糖を上昇させる働きのあるグルカゴン、カテコールアミン、成長ホルモン、副腎皮質ステロイドなどのインスリン拮抗ホルモンが重要なはたらきをしている。

血糖が低下すると、インスリンの分泌は低下し、ブドウ糖の利用が抑えられる。また、インスリン拮抗ホルモンの働きにより、肝臓や骨格筋でのグリコーゲン分解あるいは乳酸、ピルビン酸、アラニン、グリセロールを原料とした肝臓や腎臓での糖新生が亢進するために、ブドウ糖の供給が増大する。

血糖値が正常範囲を超えて低下する低血糖が起こる機序としては、インスリン過剰分泌によるブドウ糖利用促進と、インスリン拮抗ホルモンの作

用の低下や肝臓や腎臓の機能障害によるブドウ糖供給低下が考えられる。薬物による低血糖の機序についても、インスリン分泌の促進とインスリン拮抗ホルモン作用の低下が考えられる。

低血糖による交感神経症状はインスリン拮抗ホルモンが活性化していることを意味し、生体にとっては低血糖の防御反応である。中枢神経症状は低血糖により脳機能に障害が起きていることを意味するので、早急の対応が必要である。

### 3. 副作用の判別基準（判別方法）

低血糖の重要な所見としては Whipple の 3 徴が有名である。すなわち、①空腹時の低血糖発作、②低血糖の証明、③ブドウ糖投与による症状の改善、である。これらはインスリノーマの所見として有名であるが、インスリノーマに特有のものではなく、低血糖症に一般的に認められる所見である。

交感神経症状や中枢神経症状は低血糖を疑う所見として重要であるが、これらの症状だけでは低血糖とは診断できない。低血糖を疑った場合には必ず血糖値を測定し、60 - 70 mg/dL 未満である場合は低血糖と診断する。また、症状がなくても、血糖値が 60 - 70 mg/dL 未満である場合は低血糖と診断してよい。

インスリンや経口糖尿病治療薬（とくに、スルホニル尿素薬か速効型インスリン分泌促進薬）の治療が行われている症例に低血糖が起きた場合は、これらの薬物投与が低血糖の要因である可能性が高い。薬物投与の中止や投与量の減量により低血糖が消失または軽減したならば、薬物投与量の過剰が原因であったと考えてまず間違いない。

### 4. 判別が必要な疾患と判別方法

糖尿病に対する薬物療法（インスリンや経口糖尿病治療薬、特にスルホニル尿素薬）を行っている患者であれば、それらの薬物が低血糖の原因である可能性が高い（3. 副作用の判別基準の項を参照）。

その他の薬物の投与が原因で起きる低血糖の頻度は少なく、「患者側のリス

ク因子」が存在することがほとんどである。低血糖が起きた場合に疑わしい薬物の投与を中止して、低血糖が改善したならば、中止した薬物が原因の低血糖である可能性が高い。薬物の中止によっても低血糖が改善しない場合は、下記のような疾患を鑑別する必要がある。

### (1) 反応性低血糖

食後低血糖を認める場合には 75 g 経口糖負荷試験や食事負荷試験を行い、負荷後 5~6 時間までの血糖曲線とインスリン反応を調べる。一般に、血糖上昇とインスリン分泌のタイミングがずれることにより生じる。胃切除の既往のある症例や高カロリー輸液を中止した後によく認められる。

### (2) インスリノーマ

空腹時低血糖があるにも関わらず、血中インスリンや C-ペプチド濃度が高い検査所見を示す。低血糖の程度が軽い場合は、絶食試験により空腹時低血糖を誘発させる。慢性的な低血糖によって過食傾向があり、肥満していることが多い。CT、MRI、血管造影、経皮経肝門脈採血、選択的カルシウム動脈内注入静脈サンプリング法などにより局在診断を行う必要がある。

### (3) 詐病性低血糖

治療とは無関係なインスリン注射や経口糖尿病治療薬の服薬によるものであり、医療従事者や糖尿病患者の家族などにみられるが、診断は困難なことが多い。インスリン注射によるものでは、血中インスリン濃度が高いにもかかわらず C-ペプチド濃度が低いのが特徴的な検査所見である。

### (4) インスリン自己免疫症候群

インスリン注射の既往がないにもかかわらずインスリンに対する自己抗体が産生され、低血糖症を引き起こす稀な疾患である。血中インスリン値が非常に高く、インスリンとの親和性が低いインスリン抗体が大量に存在する。インスリン抗体に結合したインスリンの遊離によって起こる。SH 基をもつ薬物（チアマゾールなど）の投与および特定の HLA との関連が報告されている。インスリン自己免疫症候群は自然寛解も少なくないが、対症

的なブドウ糖投与やステロイド薬投与が有効である。

#### (5) 腓外性腫瘍

肝癌、間葉系腫瘍(線維肉腫、横紋筋肉腫など)、消化器癌などの巨大腫瘍が原因で起こる。腫瘍からの IGF-II、ブドウ糖消費の増大、肝障害による糖新生・放出の低下などが低血糖を引き起こすと考えられている。

#### (6) インスリン拮抗ホルモン低下

インスリン拮抗ホルモンの機能不全によって低血糖症が起こる。血中インスリン濃度は低値である。下垂体前葉機能低下症、ACTH 単独欠損症、副腎皮質機能低下症などが原因で生じ、各ホルモン値の測定を行う。

#### (7) 糖原病 (I 型、III 型、VI 型)

肝臓腫大があれば念頭におく必要がある。グルカゴン 1mg の静脈注射によるグルカゴン負荷試験を行っても血糖上昇が見られない。

#### (8) 新生児、乳児、小児の低血糖

成人とは異なる低血糖症がみられる。新生児一過性低血糖症は、分娩後に胎盤を介するブドウ糖の供給が途絶える時期に起こりやすく、低出生体重児や双胎の新生児、糖尿病の母親から生まれた新生児などにしばしば認められる。

ケトン性低血糖症は幼児期にみられる低血糖症で、長時間の絶食によって低血糖とケトン尿がみられ、けいれんや嘔吐などの症状を示す。新生児アミノ酸、特にアラニン、グルタミンなどの減少によって、糖新生が低下することによるとされている。

インスリン過剰(高インスリン血症)を伴う低血糖症として腓島の分化の異常による腓島細胞症がある。最近、新生児の家族性高インスリン血症性低血糖 (persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (PHHI)) の一部が、SU 受容体の遺伝子異常によることが明らかになった。

## 5. 治療方法

### (1) 低血糖が起きた場合の緊急対応

低血糖が起きた場合は直ちに対応する必要がある。交感神経症状による低血糖の症状が起きたが意識が保たれている場合には、10 - 20 gのブドウ糖、砂糖、ジュース、飴などの糖質を経口摂取する。ただし、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬を服用中の場合は、ブドウ糖を摂取することが重要である。このような患者自身での対処により、通常5分以内に低血糖症状は消失する。糖質摂取により血糖値がいったん上昇しても30分ほどでふたたび低血糖が生じる場合もある。これを遷延性低血糖と呼び、スルホニル尿素薬による低血糖で起こりやすい。糖質の摂取後早期に食事またはスナックを摂取すべきである。いったん低血糖から改善しても再度低血糖が起きる危険が高いため、低血糖が生じた場合は主治医に連絡させるようにする。ただし、インスリン治療による軽症低血糖で、患者自身が低血糖に対して十分な知識を持っている場合はこの限りではない。

意識障害を伴い経口投与が不可能な重症低血糖の場合には、家族や医療機関での対処が必要である。糖尿病治療薬による低血糖の危険性が高い患者には、あらかじめグルカゴンを処方して、家族による点鼻あるいは筋肉注射を指導しておく場合もある。このような対応によっても意識レベルが改善しない場合は近くの診療所や病院を受診させる必要がある。血糖測定により低血糖が確認できたならば、50%グルコースの静注20mL（20%グルコースならば40mL）を行う。小児の場合は、10%ブドウ糖を5 mg/kg/分の速度で注入することで治療を開始し、正常な血糖値まで急速に回復するように注入速度を調節する。グルカゴンの補充療法も効果的である。

短時間の低血糖であれば、ブドウ糖の静注によって多くは5分以内に回復する。ブドウ糖の静注が行えない場合にはグルカゴンの筋注も応急処置としては有効である。ブドウ糖の静注を行っても意識が改善しない場合は、ブドウ糖の点滴静注を行いながら、設備の整った病院に搬送する。そして診察と脳CTなどの画像診断などを用いて脳神経系の評価を行い、専門的な治療を行う。ブドウ糖の静注によっていったん意識が改善してもふたたび低下するような遷延性低血糖の場合も専門医や施設の整った病院に搬送する。



## (2) 低血糖の原因となった薬物の中止や減量

経口糖尿病治療薬あるいはその他の薬物が原因で起こる低血糖は遷延する可能性があるため、低血糖から完全に回復し、以前のような血糖レベルに達するまでは中止する。インスリン治療は1型糖尿病をはじめとして中止してはならない場合が多く、減量によって対処する。血糖値を頻回に測定して、至適量を再設定する。

## (3) 低血糖の予防

インスリン注射や経口糖尿病治療薬(とくにスルホニル尿素薬や速効型インスリン分泌促進薬)の投与を開始する場合は、低血糖が起きる可能性があることと、低血糖の誘因となる生活習慣の乱れ(食事量の不足や食事時刻の遅れ、運動過多、アルコールの大量飲用など)を避けるように指導することが重要である。また、突発的な併発疾患で食事がとれないときの対処方法については、予め主治医の指示を確認しておく必要があることを指導する(シックデイルール)。

インスリン治療を行っている場合は、常にブドウ糖、砂糖、ジュース、飴などの糖質を携帯させるべきである。また、原則として血糖自己測定や間歇スキャン式やリアルタイム持続グルコース測定を行わせる。これらにより低血糖の確認ができることは勿論のこと、食事・運動などの日常の生活リズムと血糖値の関係を理解することができるようになる。さらには、血糖値をある程度予測できるので、医師の指示の範囲内でインスリン注射量や補食を自分で調節することが可能である。インスリン注射の調節だけでなく、分食や補食、血糖自己測定などの工夫も重要である。そして、良好な血糖コントロールを維持しつつ、低血糖の頻度を減らすことができるようになる。また、リアルタイム持続グルコース測定は高血糖および低血糖時に警告音を発するため、自覚症状がなくとも低血糖に気づくことができる。とくに低血糖の危険性の高い患者には、患者本人だけでなく、家族や周辺の人にも低血糖が起きた場合の対処法をあらかじめ指導しておく必要がある。

経口糖尿病治療薬を投与している場合も、ブドウ糖、砂糖、ジュース、飴などの糖質( $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬服用の場合には必ずブドウ糖)を常に携帯するよう勧める。

## 6. 典型的な症例

### [症例 1] インスリンによる低血糖

症例：60 歳代、男性

既往歴：高血圧症、脂質異常症にて下記薬剤が投与されている。

テルミサルタン（40 mg）1 日 1 錠 朝食後

アムロジピン（5 mg）1 日 1 錠 朝食後

ピタバスタチンカルシウム（1 mg）1 日 1 錠 朝食後

現病歴：約 10 年前に健診で高血糖を指摘されていたが病院を受診していなかった。4 年前に急速な体重減少を契機に糖尿病と診断され、入院し強化インスリン療法を導入された。一旦血糖コントロールは改善したが、多忙になり再びコントロールが悪化、インスリンアスパルト毎食直前 10 単位、インスリングルルギン就寝前 16 単位に増量された。いつもより夕食の時間が遅くなり、外で主食をほとんど取らずに深酒した。帰宅して入浴し、浴室から出てきた後に意識を失い、救急搬送された。来院時血糖値 20 mg/dL。

### [症例 2] スルホニル尿素薬使用による重症低血糖

症例：70 歳代、男性

既往歴：高血圧、大腸がん末期（余命 1 年程度）

現病歴：15 年前から糖尿病があり、近医でスルホニル尿素（SU）薬により治療されていた。4 年前にグリメピリド 2 mg + アログリプチン 25 mg/日に変更され、HbA1c 7%程度で経過していた。1 年前に大腸がんと診断され、手術施行し半年前より化学療法が開始されていた。この 1 年間で血清クレアチニン 1.0 mg/dL から 1.4 mg/dL に上昇していた。HbA1c は 6.3~6.9%で経過していた。糖尿病治療は上記内服薬でこの 4 年間変更されていなかった。11 月 6 日、食欲なく夕食を摂取せずに 20 時就寝。翌朝 7 時に妻の呼びかけに反応せず、救急要請した。救急隊到着時の意識レベルが昏睡状態であることが確認され、当院に救急搬送された。搬送時血糖値 19 mg/dL、血中インスリン値 16.4 U/mL、血中 C ペプチド値 6.5 ng/mL、意識レベル：昏睡（JCS300）、SU 薬による薬剤性低血糖昏睡と診断した。ブドウ糖静脈投与後すみやかに血糖

値は 100 mg/dL 以上になるもすぐに血糖値が低下し、低血糖が遷延するため入院し約 24 時間のブドウ糖持続点滴が必要となった。入院 2 週間後の時点で意識レベル改善なく、重症低血糖による脳障害の後遺症を残すことになった。

### [症例 3] シベンゾリンコハク酸塩による低血糖<sup>2)</sup>

症例：80 歳代、女性

既往歴：高血圧、直腸癌で直腸部分切除、心不全

上記疾患にて下記薬が投与されている。

カンデサルタンシレキセチル (8 mg) 1日1錠 朝食後

ニフェジピン徐放錠 (40 mg) 1日1錠 朝食後

ワルファリンカリウム (1 mg) 1日2.5錠 朝食後

現病歴：9月、発作性心房細動を認め、シベンゾリンコハク酸塩 (100 mg) 1日3錠 各食後および、ベラパミル塩酸塩 (40 mg) 1日3錠 各食後が追加投与された。

11月20日から心窩部不快感が出現した。

11月28日嘔気・嘔吐、食欲不振、全身倦怠感のため受診した。血糖値 25 mg/dL と低血糖を認めたため、低血糖の精査・治療目的で入院となった。

入院時現症：意識清明、血圧142/80 mmHg、脈拍65/分整、神経学的異常所見なし

検査所見：血糖値 25 mg/dL、血中インスリン 28 IU/mL、血中C-ペプチド 7.2 ng/mL、BUN 18 mg/dL、Cr 0.76 mg/dL

入院後経過：5% ブドウ糖持続点滴 (60 mL/hr) を開始したが血糖値30 - 70 mg/dL の遷延性低血糖を示した。入院3日目からは、8%ブドウ糖液持続点滴(60 mL/hr) 静注と食事の開始によって低血糖が消失した。入院後の精査でインスリノーマは否定的であり、シベンゾリンコハク酸塩による低血糖を疑った。入院時血清を用いてシベンゾリンコハク酸塩血中濃度を測定したところ1,868 ng/mLと著明高値を示した。

[症例4] クロピドグレルとレパグリニド併用による低血糖<sup>3)</sup>

症 例：80 歳代、男性

既往歴：左下肢蜂窩織炎（1 年前）

現病歴：35 年前から 2 型糖尿病と診断され、網膜症及び腎不全（eGFR 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>）を合併していた。ADL は自立し、心血管疾患の合併はなし。糖尿病治療はテネリグリプチン 40 mg/日、ボグリボース 0.6 mg/日、レパグリニド 1.5 mg/日であった。末梢動脈疾患に対してクロピドグレル 75 mg/日を開始した翌日、低血糖昏睡のため救急搬送された。経口薬中止にもかかわらず、3 日間低血糖が遷延した。低血糖の原因と考えられたレパグリニドを中止して外来での経過観察となった。しかし、退院 1 か月後に血糖コントロールが悪化したため、クロピドグレル内服下にテネリグリプチンを 20 mg に減量したうえでレパグリニド 1.5 mg/日を再開した。その翌日再び重症低血糖をきたし、救急搬送となった。インスリン抗体陰性でその他に低血糖に関連する基礎疾患は認められなかった。高齢腎不全 2 型糖尿病症例において、レパグリニド代謝に関与する CYP2C8 を強力に阻害するクロピドグレルの併用が、レパグリニドの血中濃度を高め遷延性低血糖をきたしたことが示唆された。