

4

特集 迫りくる低血糖 ～糖尿病治療に伴う低血糖の危険性～

重症低血糖とそのリスク

岩倉敏夫

神戸市立医療センター中央市民病院 糖尿病内分泌内科

糖尿病は血糖値が高い疾患であり、治療として血糖値を下げるのが求められるが、その際に低血糖という問題が生じる。低血糖症状は非特異的で自覚しにくい場合があり、低血糖への対処が難しく重症低血糖を起こすケースがある。重症低血糖は認知症を含めた脳障害や予後悪化などにつながる可能性が高く、糖尿病治療をするうえで重症低血糖の回避は重要な課題である。重症低血糖のリスク因子としては、SU薬もしくはインスリン使用・高齢者・認知症・無自覚性低血糖・腎機能障害・HbA1c低値・低栄養などが挙げられる。高齢者・認知症・無自覚性低血糖などが該当する糖尿病患者の場合は低血糖リスクの少ない薬の使用が望まれる。SU薬やインスリンといった低血糖リスクの高い薬剤を用いる場合には、安全性を考慮してHbA1cの目標を厳格にしないという選択が大切である。患者が高齢になるにつれ腎機能が低下して低血糖の危険が増すこと、摂食量も不安定となることなどを考慮して、投与薬剤の変更や減量を常に検討する必要がある。

はじめに

糖尿病は高血糖が続くことにより末梢神経障害・網膜症・腎症などの細小血管合併症を引き起こすことが大きな問題のひとつとされている。1990年代にHbA1cを下げるにより、細小血管合併症の発症あるいは進行を抑制することが、さまざまな介入研究^{1,2)}で確かめられ、糖尿病患者に対してスルホニルウレア(SU)薬やインスリンによる厳格な血糖コントロールが推奨されてきた。その一方でSU薬やインスリンによる重大な副作用として低血糖が問題となった。1993年以降、糖尿病治療薬は α -グルコシダーゼ阻害薬・チアゾリジン薬・速効型インスリン分泌促進薬が登場し、あるいはメトホルミン薬が再評価されるようになったが、HbA1cを下げるのが大きな目標となり、2008年ごろまではSU薬やインスリンが中心であった。

2008年に糖尿病患者の血糖値を厳格に管理して予後を評価した大規模試験が海外から複数発表された^{3,5)}が、いずれも予後の改善に至らなかった。さらにこれらの試験結果より重症低血糖の発生が死亡率の増加に関与している可能性が指摘され、血糖コントロールの際に低血糖を回避するかが大きな課題として注目された(表1)。

また低血糖を起こしにくい薬剤として2009年12月にDPP-4阻害薬が登場したが、発売後すぐにSU薬との併用による重症低血糖が問題⁶⁾となった。そのため、2010年4月、日本糖尿病学会より「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」が発足し、重症低血糖を起こしやすい患者の特徴が検討されRecommendationが出された(表2)⁷⁾。その効果もありSU薬とDPP-4阻害薬併用の重症低血糖患者数は激減した。このRecommendationが出されたことがきっかけで、SU薬自体の使用法や用量が見直されるようになったと思われる。

2008年以降、SU薬やインスリンによる重症低血糖の問

表1 大規模試験 <厳格な血糖管理と重症低血糖の問題> (文献3～5より作成)

試験概要

	ACCORD	ADVANCE	VADT
対象例数	1万0251例	1万1140例	1791例
糖尿病罹病期間	10年	8年	11.5年
平均年齢	62.2歳	66歳	60.4歳
HbA1c目標(強化療法群)	6.0%未満 インスリン中心の多剤併用	6.5%以下 グリクラジド中心の多剤併用	6.0%未満 インスリン中心の多剤併用

試験結果

	ACCORD		ADVANCE		VADT	
大血管症	10%減少		6%減少		13%減少	
死亡	22%増加 (p=0.04)		7%減少		7%増加	
重症低血糖	16.2%	5.1%	2.7%	1.5%	21.2%	9.9%
体重変化	+3.5 kg 27.8% (>10 kg)	+0.4 kg 14.1% (>10 kg)	-0.1 kg	-1.0 kg	+7.8 kg	+3.4 kg
インスリン使用	77.3%	55.4%	40.5%	24.1%	89%	74%

■強化療法群

■従来療法群

2008年に糖尿病患者の血糖値をSU薬やインスリンを中心に用いて厳格に管理して予後を評価した大規模試験が海外から複数発表されたが、いずれも予後の改善に至らなかった。さらにこれらの試験結果より重症低血糖の発生が死亡率の増加に関与している可能性が指摘され、血糖コントロールの際に重症低血糖の回避が大きな課題とされた。

表2 SU薬とDPP-4阻害薬併用時の留意点(文献7より作成)

<重症低血糖を起こす特徴>
高齢者(65歳以上)
軽度腎機能低下者(Cr 1.0 mg/dl以上)
SU薬高用量使用
DPP-4阻害薬追加早期に低血糖が多い
<Recommendation>

- ① グリメピリド2 mgを超えて使用している場合⇒2 mg以下
グリベンクラミド1.25 mgを超えて使用している場合⇒1.25 mg以下
グリクラジド40 mgを超えて使用している場合⇒40 mg以下
SU薬を上記のように減量してDPP-4阻害薬を追加するようにする。
血糖コントロールが不良ならばSU薬を漸増し、低血糖が発現すれば、SU薬を減量する。
SU薬を上記の量以下で使用している場合には必要に応じてSU薬を増減してDPP-4阻害薬を追加する。

- ② SU薬を使用する場合には低血糖を起こす可能性があることを念頭に置き、患者への低血糖教育など注意喚起が必要である。

- ③ 上記の点を考慮するとSU薬にDPP-4阻害薬を併用する際、投与量の設定が難しい場合は専門医へのコンサルトを強く推奨する。

安全性を考慮してSU薬を十分減量したうえでDPP-4阻害薬を併用し、血糖値の低下の程度を早期に評価しながらSU薬の適正量を判断しなければならない。SU薬は少量でも重症低血糖のリスクとなるので、中止も考慮する。

題が糖尿病治療の現場で大きくクローズアップされるようになり、重症低血糖を回避する治療が求められるようになってきた。重症低血糖にはいくつか共通するリスク因子があり、医療関係者がその因子を把握し注意することで重症低血糖患者数を減少させることができると思われる。本稿では糖尿病治療薬による重症低血糖患者の特徴とリスク因子を提示し、予防対策について概説したい。

低血糖症の特徴とその問題点

① 低血糖症状とは

血糖は生命の維持に欠くことのできない重要なエネルギー源であり、健康人の血糖値は70～140 mg/dl程度に保たれている。血糖値が生理的範囲以下に低下し、さまざま