

猪本 尚徳¹⁾ 川野 壮一¹⁾ 組橋 由記¹⁾ 鈴江 朋子¹⁾ 三好 和哉²⁾

1) 徳島赤十字病院 薬剤部

2) 徳島赤十字病院 医療情報課

要 旨

近年、数多くの医薬品が開発され臨床の場に提供されており、その副作用モニタリングは薬剤師の責務である。今回、薬物副作用である低血糖で入院した患者を電子カルテから抽出し、薬剤師の介入課題を検討した。2011年～2015年の5年間に低血糖で入院した76名（男性41名／女性35名）を対象とし、臨床背景（性別、年齢、HbA1c％、腎機能Scr）、持参薬、在院日数について調査した。患者の平均年齢は76.5歳、入院時のHbA1c値(NGSP)は $6.6 \pm 1.4\%$ であった。患者数の推移は2011～2012年は横ばいで、2013年以降減少していた。腎機能障害者（Scr値 0.9mg/dL 以上）は正常者と比べ在院日数が延長していた（ $p < 0.05$ ）。高齢者（65歳以上）は6剤以上の薬物併用で副作用増加が報告されており、本研究でも対象の71％がこれに該当し、多剤服用（ポリファーマシー）による有害事象が危惧された。患者の臨床像と服薬管理能力にそった薬剤選択の提案、指導を薬剤師が行うことで低血糖リスクを減少し得ると考えられた。

キーワード：低血糖、高齢者、ポリファーマシー

はじめに

厚生労働省による平成26年患者調査の概況では、わが国の糖尿病患者数は316万6,000人であり前回（2011年）調査の270万から46万6,000人増え、過去最高になったとしている¹⁾。近年、数多くの新しい作用機序の糖尿病治療薬が開発され臨床の場に提供されており、糖尿病関連の医療費は世界の主な国で全医療費の5～20％に上るといわれている。

糖尿病の薬物治療は患者の身体的状態や心理的状态、社会的状況を把握して薬剤の種類や投与量を決定する必要がある。治療薬の種類も大幅に増加し治療の選択肢が広がった反面、患者層の高齢化、多剤服用など、患者の治療薬に対する理解度の低下や用法の複雑化、服薬指導不足による誤内服などにより重症低血糖をきたす報告も増えている。また、重症低血糖を起こした患者ではその後の認知症や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²⁾。

今回、副作用モニタリングの一端として当院へ低血糖で入院した患者の背景を分析し治療に要した日数（在院日数）を追跡し調査することで薬剤師の介入課題を検討した。

対象および、方法

1、対象患者

2011年1月から2015年12月までの5年間に当院へ低血糖を主訴に受診し、歩行困難や意識障害、または低血糖の遷延が予想され緊急入院となった患者76名を対象とした。

2、調査項目

調査項目は性別、年齢、来院時のHbA1c％、低血糖の原因、腎機能（血清クレアチニン値（Scr））、持参薬（血糖降下薬の種類、併用薬剤数）、在院日数について電子カルテ記載より抽出し調査した。統計についてはエクセル解析を用いて行った。

結 果

1、患者背景

対象患者の性別は男性41名、女性35名、患者数の年次推移は2011年22名、2012年23名と同程度であったが、2013年15名、2014年11名、2015年5名と減少に転じていた。対象者の平均年齢は 76.5 ± 11.8 歳。年齢分布は70歳代が38.2％と最も多く、続いて80歳代が

31.5%と高齢者が過半数を占めた(図1)。来院時のHbA1cの平均値は $6.6 \pm 1.4\%$ で6%未満にコントロールされている患者は、全体の30%であった(図2)。

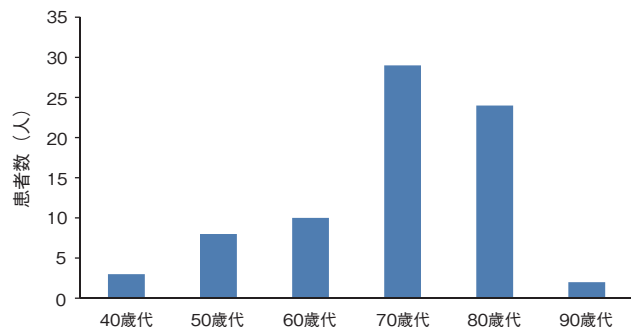


図1 患者の年齢分布

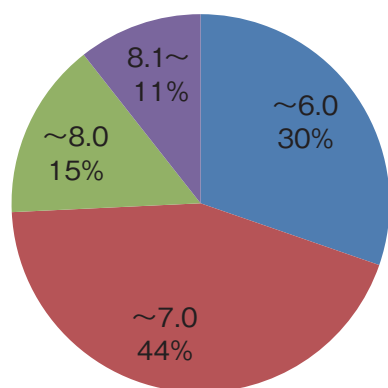


図2 来院時のHbA1c (%)のうわけ

来院時の平均血糖値は $34.9 \pm 22.3 \text{mg/dl}$ 、意識状態はJapanComaScale(JCS)を用いて1~3が21名、10~30が13名、100~300が31名、意識レベルは改善していたが低血糖の遷延が予想されたため緊急入院となっていたものが11名であった。

低血糖の原因はSick dayで30名、食事不足が22名、誤内服などの服薬アドヒアランスの問題が15名、飲酒による低血糖5名、インスリンの製剤誤認が2名、自殺企図でのインスリン過量注射が2名であった(表1)。

腎機能は平均Scr値 $1.75 \pm 2.05 \text{mg/dl}$ であり、Scr値 0.9mg/dl 以上(当院での腎機能異常の基準値)の腎機能障害群が41名、全体の53.9%と過半数を占めていることがわかった。

表1 低血糖の原因

	患者数 (人)	率 (%)
Sick day	30	39
食事摂取量の不足	22	29
服薬アドヒアランスの問題	15	20
飲酒	5	6.6
インスリン製剤誤認	2	2.6
自殺企図	2	2.6

2. 持参薬の検討

治療法はインスリン単独治療が12名、経口血糖降下薬単独が48名、インスリンと経口血糖降下薬の併用が16名であった。

血糖降下薬のうちわけではスルホニル尿素薬(以下SU薬)の使用率が35%、 α -グルコシダーゼ阻害薬(α -Gi)18%、DPP-4阻害薬(DPP4i)12%、チアゾリジン薬(TZD)7%、ビグアナイド薬(BG)6%などであった(図3)。SU薬とインクレチン関連薬併用者は13名(65歳以上のもの13名、Cr 1.0mg/dl 以上のもの7名)おり、そのうちグリメピリドの1日量が2mg以上使用していた患者が3名(2.5mgが1名、3mgが2名)、グリベンクラミド 1.25mg 以上使用していた患者が2名(2.5mgが2名)みられた。

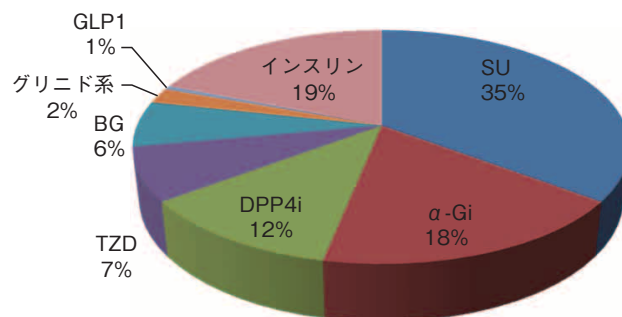


図3 血糖降下薬のうわけ

また、持参薬に関して血糖降下薬を含む全併用薬剤数は1剤~5剤併用していた患者が10名、6剤~10剤併用者が38名、11剤以上が28名であった(図4)。

3. 在院日数の検討

血清クレアチニン(Scr)値 0.9mg/dl 以上を腎機能障害群とし2群間で比較検討を行った。Scr値 0.9mg/dl 以下の群では平均在院日数が4.3日、 0.9mg/dl 以

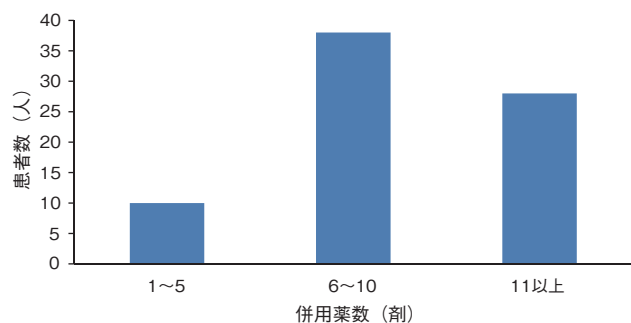


図4 併用薬剤数のうちわけ

上の群では7.1日であり、腎機能障害群は有意に在院日数が延長していることが判明した ($p < 0.05$) (表2)。また、SU薬を使用している患者51名でScr値0.9mg/dlを基準とし2群にわけ、在院日数を比較した。Scr値0.9mg/dl以下の群では平均在院日数が2.8日、0.9mg/dl以上の群では7.4日であり、腎機能低下群は在院日数が有意に延長していることがわかった ($p < 0.05$) (表3)。

インスリン使用群とインスリン非使用群の在院日数

の比較では、インスリン使用群で平均4.4日、非使用群では6.6日であり、非使用群で有意に在院日数が延長していた ($p < 0.05$) (表4)。

65歳以上の患者において血糖降下薬を含む全持参薬数で1~5剤併用群と6剤以上併用群で在院日数を比較検討したが、両群間に差はなかった。

考 察

血糖降下薬において以前はSU薬が主に使用されていたが、低血糖の遷延、体重増加、二次無効の問題などで、近年使用が減少してきている。United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) などの大規模臨床試験から血糖降下作用の他、大血管合併症の予防効果が示されたことでビグアナイド (BG) 薬が欧米のガイドラインで第1選択薬として挙げられるようになってきた。我が国では血糖依存性にインスリン分泌を増幅させるインクレチン関連薬の普及が進み、DPP-4阻害薬は低血糖や体重増加の少ない薬剤として経口糖尿病薬で最も使用頻度の高い薬剤になってい

表2 腎機能による在院日数の比較

	Scr 0.9mg/dl 以下	Scr 0.9mg/dl 以上	total	p 値
患者 (人)	35	41	76	
在院日数 (日)	4.3±3.2	7.1±6.7	5.8±5.5	0.011 ^{*)}

mean±SD

^{*)}Student の t 検定

表3 SU薬使用者における腎機能障害の有無による在院日数の比較

	Scr 0.9mg/dl 以下	Scr 0.9mg/dl 以上	total	p 値
SU薬使用患者 (人)	23	28	51	
在院日数 (日)	4.1±2.8	7.8±7.4	6.1±6.0	0.015 ^{*)}

mean±SD

^{*)}Student の t 検定

表4 インスリン使用の有無による在院日数の比較

	インスリン使用群	インスリン非使用群	total	p 値
患者 (人)	28	48	76	
在院日数 (日)	4.4±3.9	6.6±6.2	5.8±5.5	0.047 ^{*)}

mean±SD

^{*)}Student の t 検定

る。新作用機序薬剤として、SGLT2阻害薬が開発され、肥満や高インスリン血症を認める2型糖尿病患者において新しい治療の選択肢がでてきた。

そのような糖尿病治療薬の発展に伴い、当院へ救急搬送される低血糖患者数の減少が本検討でもみられた。搬送された患者は高齢、Sick dayがあり、腎機能などの生理機能の低下や認知症などが認められた。

当院では糖尿病教育入院を行っており、薬剤師もSick day ruleを含めた療養指導を行っているが、本検討で食事が摂れないにも関わらず通常量のインスリンや投薬を継続していた例がみられた。認知症などにより服薬管理が困難な患者を中心に利便性から内服薬の一包化調剤も行われているが、Sick dayにおいてはリスクとなり、特にSU薬などは別包にして対処法を患者・家族に指導するべきである。

2010年にインクレチンとSU薬の適正使用委員会からrecommendationが発表され、高齢者や腎機能障害のある患者でSU薬ベースの治療患者にインクレチン関連薬を追加投与する場合、SU薬を減量することが望ましいとしている。本検討でのインクレチン関連薬とSU薬併用者のうち38.5%でSU薬の推奨量を超える処方されていた。我が国での高齢者糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験であるJapanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT)では薬物治療によりHbA1c 7.2%未満に低下した群は脳卒中の合併頻度が上昇することが示された。また、日本糖尿病学会から出された糖尿病治療ガイド2016-2017でも血糖コントロール目標に新しく高齢者の治療目標が設定された。それではライフステージ別にカテゴリーを分け、重症低血糖が危惧される薬剤を使用する場合のHbA1c値の管理目標が細やかに、そして易しい目標へと変更された³⁾。本検討において来院時の平均HbA1c値は6.6±1.4%であったが、6%未満にコントロールされている患者が全体の30%を占め、未だ厳格な治療が高齢者に継続されていたことがわかった。薬剤師の今後の課題として最新の情報を提供し、過量投与が疑われる場合は適切に疑義照会し、薬剤の適正使用の向上に努めなければならないと考える。

在院日数の検討では、一般に、進行した腎不全患者に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、腎障害のある高齢者がSU薬を使用した後、低血糖で入院している例が複数みられた。またそのような患者では特に低血糖からの回復に時間を要

し、在院日数が延長していた。インスリンを使用していない経口血糖降下剤のみでの治療群は低血糖症状が遷延しており、患者層の高齢化による薬物代謝能の低下が背景にあると考えられる。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²⁾。

近年、医療問題のトピックでもある多剤服用（ポリファーマシー）だが、高齢者（65歳以上）は6剤以上の薬物併用で副作用増加が報告されており⁴⁾、薬物相互作用や誤内服、調剤過誤の発生率増加に関連したものと考えられる。本検討では対象患者の71%がこれに該当していたが、多剤服用患者において平均在院日数の延長はみられなかった。

薬剤師は残薬の確認・整理、剤形変更、適切な一包化などをし、患者の生活状況を把握して生活に適した用法の提案をするなど、さまざまなアプローチで薬事介入していかなければならない。多剤服用では減らせる薬があるかどうかを患者インタビューや薬学的観点から推測し、医師へ評価、検討を依頼するように取り組むべきである。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

おわりに

服薬とは、処方された患者にとって生活の一部になり、自身で適切に続けていかなければならないものである。ときに服薬時点を誤ると、状態により重篤な副作用に見舞われることもある。医師と患者それぞれに服薬アドヒアランスの改善に必要な要因に関するアンケートを行った調査では、配合錠への切り替えなど薬剤数が減ることを良いと考える患者が81%を占めたという報告もある⁵⁾。血糖降下薬を使用している高齢者において、多剤服用が患者の生活の中で負担になっていないか考慮し、定期的に欠食時やsick day ruleを踏まえた指導を患者の理解度を確認しながら行い、副作用リスクの軽減に薬剤師として介入するべきだと考える。

文 献

- 1) 厚生労働省：平成26年患者調査の概況 [internet]
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/[accessed 2016-10-31]
- 2) 船越生吾, 廣島知直, 岩橋彩, 他：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 2014 ; 31 : 67-77
- 3) 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド2016-2017. 東京：文光堂 2016
- 4) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, et al: High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. Geriatr Gerontol Int 2012 ; 12 : 761-2
- 5) 一二三宣秀, 村上健治, 水野清雄：生活習慣病治療における医師および患者の服薬意識・スタチンおよびその配合錠のアドヒアランスに関する医師ならびに患者へのアンケート調査の結果から. Prog Med 2011 ; 31 : 939-46

A study of patients with hypoglycemia requiring inpatient treatment

Takanori INOMOTO¹⁾, Soichi KAWANO¹⁾, Yuki KUMIHASHI¹⁾, Tomoko SUZUE¹⁾, Kazuya MIYOSHI²⁾

1) Department of Pharmacy, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Medical Information, Tokushima Red Cross Hospital

In recent years, several drugs have been developed and introduced in clinical practice. Pharmacists are responsible for monitoring the adverse reactions to these drugs. We reviewed patients who were admitted to our hospital presenting with hypoglycemia as an adverse drug reaction, using electronic health records. The role of pharmacists in preventing adverse drug reactions is also discussed. The 76 subjects (41 men and 35 women) had been admitted to our hospital with a diagnosis of hypoglycemia over the 5-year period from 2011 to 2015. We evaluated clinical background items (sex, age, HbA1c level, and renal function [serum creatinine]), medications brought to the hospital, and length of hospital stay. The mean age was 76.5 years. The mean HbA1c level (NGSP) on admission was 6.6% ± 1.4%. The number of patients per year in 2011 was similar to that in 2012, but decreased after 2013. Those with renal dysfunction (serum creatinine level of ≥0.9 mg/dL) had longer hospital stays than those with normal renal function (p<0.05). Older patients (≥65 years) receiving 6 or more drugs reportedly have a higher frequency of adverse drug reactions. In this study, 71% of the patients were at least 65 years of age and were taking several drugs, raising a concern about adverse events associated with polypharmacy. We believe that pharmacists can reduce the risk of hypoglycemia by providing appropriate drug selection and management with consideration of the patient's clinical status and the capacity to self-manage medications.

Key words: hypoglycemia, elderly persons, polypharmacy

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 22:25-29, 2017
