

グリベンクラミドとシタグリプチンの誤内服による と考えられた高齢者重症低血糖の1例

森 建介¹⁾ 村上 尚嗣¹⁾ 小松真貴子¹⁾ 和田あゆみ¹⁾
井上 広基¹⁾ 岩崎 優¹⁾ 近藤 剛史¹⁾ 金崎 淑子¹⁾
新谷 保実¹⁾ 三橋 威志³⁾ 田口 愛弓²⁾ 桑山 泰治²⁾

- 1) 徳島赤十字病院 糖尿病・内分泌内科
2) 徳島赤十字病院 消化器内科
3) 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 消化器内科学分野

要 旨

患者は90歳代、男性。老人ホームに妻と入所中で、糖尿病の病歴なし。20XX年1月、施設職員が意識喪失しているところを発見し、当院に搬送された。GCS E1V1M2、BMI 27.8kg/m²、血圧174/65mmHg、胸・腹部に明らかな異常なく、運動麻痺なし。血糖値12mg/dlと著明な低血糖を認め、50%ブドウ糖を静注後、意識レベルは改善した。血清Cr 0.90mg/dlと腎障害はなく、血清IRI 37.6μU/ml、CPR 12.37ng/mlと高値を示した。当初、インスリノーマを疑い造影CTを施行したが、脾実質に腫瘍性病変なし。ブドウ糖輸液を継続したが、低血糖は翌日まで遷延した。その後、同室の妻にグリベンクラミドとシタグリプチンが処方されていることが判明し、残薬数から患者の誤内服と考えられた。社会の高齢化とともに、本例のように誤内服による重症低血糖の可能性も考慮する必要がある。

キーワード：低血糖、スルホニル薬、DPP-4阻害薬、高齢者、誤内服

はじめに

スルホニル尿素（SU）薬は長時間にわたってインスリン分泌を促進し、重症低血糖の原因となる代表的な経口血糖降下薬である。SU薬による低血糖では、急性期の血清IRI・CPR濃度はともに高値を示し、インスリノーマと同様の内因性インスリン分泌亢進パターンとして認められる。今回、家人のSU薬の誤内服によると考えられた重症低血糖の高齢者症例を報告する。

症 例

患 者：90歳代、男性

主 訴：意識障害

現病歴：老人ホームに夫婦で入所し、ADLは自立していた。本人に糖尿病の病歴なし。20XX年1月、訪室した施設職員が意識消失している患者を発見し、当院に救急搬送された。

既往歴：洞不全症候群（ペースメーカー植込み後）、胸部大動脈瘤、高血圧症、痛風、変形性膝関節症、慢性硬膜下血種

アレルギー：なし

嗜 好：喫煙・飲酒習慣なし

服 薬：ロサルタン50mg、ヒドロクロロチアジド12.5mg、ベニジピン2mg、オメプラゾール10mg、ロスバスタチン2.5mg、ベンズブロマロン50mg、補中益気湯5g、桃核承気湯2g/日

身体所見：GCS E1V1M2の意識障害を認めた。身長158cm、体重69.5kg、BMI 27.8kg/m²と肥満があり、胸部・腹部には異常所見を認めず、明らかな運動麻痺は認めなかった。

検査所見：初診時の一般検査成績を表1に示す。血糖値12mg/dlと著明な低血糖を認め、HbA1cは5.5%であった。血清Cr 0.90mg/dlと腎不全はなく、内分泌検査では血清IRI 37.6μU/ml、CPR 12.37ng/mlといずれも高値で、内因性インスリン分泌亢進パターンを示した。内分泌検査では血中Cortisol 38.9μg/dl

と高値を示し、副腎不全は否定的であった。胸・腹部造影CTで脾内にインスリノーマを示唆するような腫瘍性病変は認められなかった（図1）。

入院後経過：直ちに50%ブドウ糖20mlを静注し、意識レベルは改善した。その後、10%ブドウ糖輸液を継続しながら、2時間毎の血糖値に応じてブドウ糖内服または静注による追加補正を行った。入院後、意識レベルは改善しており、食事摂取できたが、低血糖は遷延した（図2）。第2病日の10時以降は血糖上昇が継続して認められ、追加補正は不要とな

り、第3病日に10%ブドウ糖補液を終了した。

当初、患者本人に糖尿病罹病歴がなく、低血糖の原因は不明であったが、家人より、同室に入居中の妻が糖尿病のため内服治療中であるとの情報が得られた。妻の内服薬を確認してもらったところ、グリベンクラミド・シタグリプチンを含む3剤の残薬数が合わないことが判明し、血糖降下薬の誤内服による遷延性低血糖の可能性が高いと判断した。輸液中止後も低血糖の再燃なく経過し、第10病日に転院した。

表1 入院時検査所見

末梢血		血液化学		Na		141 mEq/l	
Hb	10.5 g/dl	T-bil	0.8 mg/dl	K		3.4 mEq/l	
MCV	104	AST	21 U/L	Cl		108 mEq/l	
WBC	14,740 / μ l	ALT	11 U/L	PG		12 mg/dl	
neu	90.1	ALP	131 U/L	HbA1c		5.5 %	
lym	4.7	γ -GTP	22 U/L	CRP		1.19 mg/dl	
eos	0.0	LDH	256 U/L	内分泌			
Plt	14.8×10^4 / μ l	CK	78 U/L	sIRI	37.6	μ U/ml	
血液凝固		TP	6.8 g/dl	sCPR	12.37	ng/ml	
PT	83 %	Alb	3.7 g/dl	TSH	0.37	μ U/ml	
APTT	34.0 sec	BUN	32 mg/dl	free T4	1.10	ng/dl	
Fib	340 mg/dl	UA	6.5 mg/dl	ACTH	22.8	pg/ml	
D-dimer	3.7 μ g/ml	Cr	0.90 mg/dl	Cortisol	38.9	μ g/dl	
		eGFR	59 ml/min	DHEA-S	1,202	ng/ml	
			/1.73m ²				

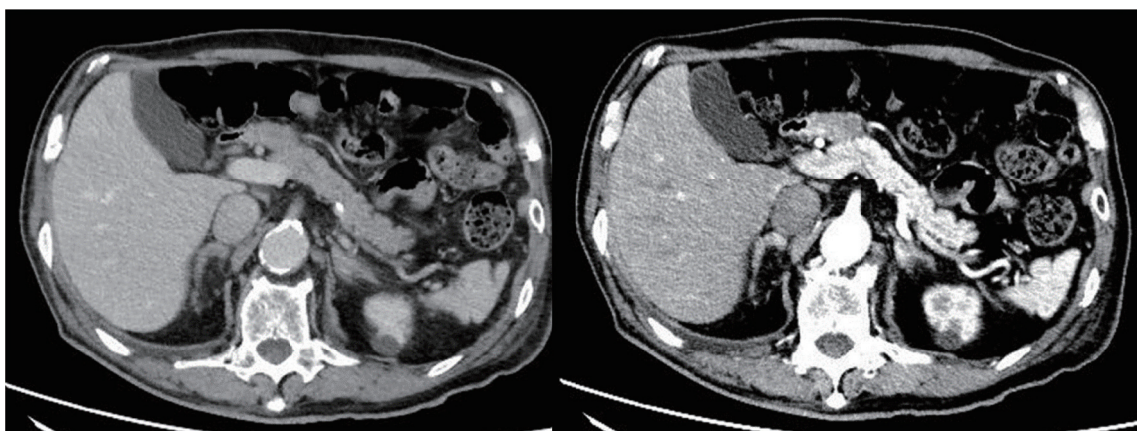


図1 胸腹部造影CT

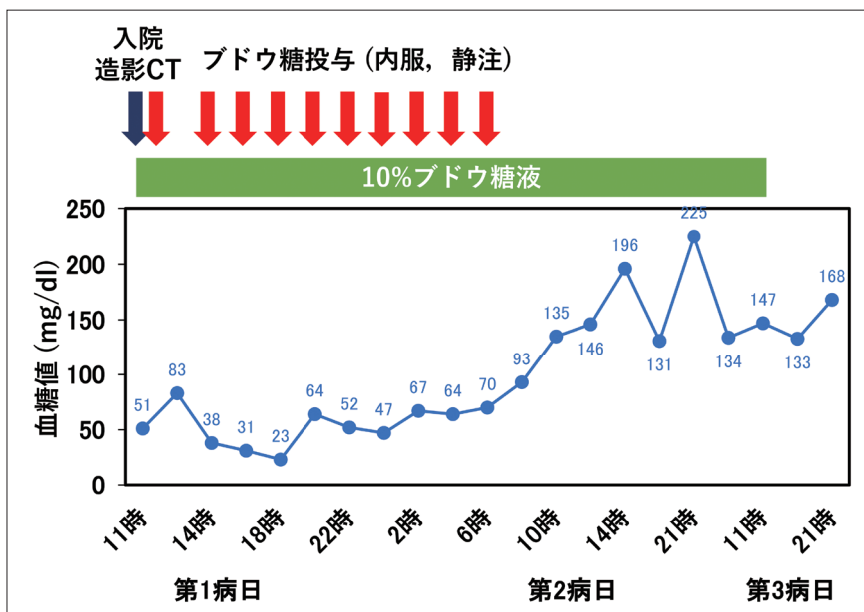


図2 臨床経過

考 察

グリベンクラミドとシタグリプチンの誤内服によると考えられた非糖尿病高齢者での重症低血糖の1例を報告した。SU薬は、長時間にわたり膵β細胞からのインスリン分泌を刺激し、特に非糖尿病患者では低血糖が遷延する。2015年に行われた日本糖尿病学会の調査では、SU薬は糖尿病治療中の重症低血糖の原因薬剤の33.1%とインスリン(60.8%)に次ぐ高頻度であり、経口血糖降下薬の大部分を占めている¹⁾。当院の2007～2012年の入院患者での検討では、SU薬の用量は減少傾向にはあるものの、70%以上がSU薬による重症低血糖であった²⁾。

来院時には血糖12mg/dlと著明な低血糖にも関わらず血中IRI・CPRが高値を示し、内因性インスリン分泌亢進状態が確認された。血中Cortisol 38.9μg/dlと高値を示し、低血糖による下垂体-副腎皮質系の刺激によるcounter-regulationと思われた。血漿ACTHは高値を示さなかったが、おそらく長時間にわたる低血糖の持続による下垂体前葉のACTH分泌顆粒の一時的な枯渇や、血中Cortisol上昇に伴うnegative feedbackを反映したものと考えられる。

患者には糖尿病の病歴がなく、常用薬にも原因となる薬剤がないことから、当初、インスリノーマに

よる低血糖の可能性を疑い、造影CT検査を実施した。膵内分泌腫瘍を示す所見は得られなかったが、インスリノーマは微小病変であることが稀でなく、すぐには否定もできなかった。しかし、救急医療の現場で重症低血糖の原因がインスリノーマであることは極めて稀であり³⁾、家人からの追加情報で誤内服による低血糖の可能性が浮上した。血中薬物濃度の測定は行えなかったが、妻の常用薬の残薬数や第3病日以後は低血糖の再燃なく経過したことなどから、誤内服による薬剤性低血糖と判断した。経口血糖降下薬の誤内服による重症低血糖は、検索した範囲では、本例を含め本邦で8例が報告されている(表2)^{4)～9)}。いずれも原因薬剤はSU薬であり、平均年齢85歳、8例中6例が後期高齢者と高齢者には起こりうるアクシデントと言える。

本例ではシタグリプチンも同時に誤内服したと思われる。低血糖の重症化を助長した可能性がある。インクレチン関連薬は、インクレチン受容体を介して膵β細胞内のcAMP濃度を上昇させることにより、ブドウ糖代謝に依存したインスリン分泌増強効果を発揮するため、単独では低血糖を起こしにくい。しかし、SU薬が併用されている場合、血糖非依存的に細胞内Ca²⁺濃度が上昇しており、低血糖時にもインスリン分泌が増強される¹⁰⁾。また、インクレチン関

表2 誤内服による重症低血糖の本邦報告例^{4)~9)}

No	報告者 (年)	年齢 (歳)	性	血糖値 (mg/dl)	意識レベル	原因薬剤
1	劔 他 (2000年)	88	男	19	JCS200	グリベンクラミド
2	不 明 (2007年)	65	女	33	記載なし	グリメピリド
3	永瀬 他 (2012年)	99	男	Low	JCS300	グリベンクラミド
4	藤枝 他 (2013年)	77	男	16	JCS10	グリメピリド
5	安藤 他 (2014年)	99	女	35	JCS200	グリベンクラミド
6	中屋 他 (2016年)	81	男	22	JCS200	グリベンクラミド
7	山口 他 (2018年)	50	男	32	記載なし	グリメピリド
8	本 例 (2021年)	92	男	12	JCS200	グリベンクラミド
全 体		85 ±17	男6 女2	22 ±9	JCS10 : 1 JCS200 : 4 JCS300 : 1	グリベンクラミド5 グリメピリド3

連薬の併用下では、本来のインスリン分泌増強作用に加えてEpac依存性にATP産生が回復し、低血糖が重症化する機序も想定されており¹¹⁾、本例でもグリベンクラミドとシタグリプチンの相乗効果により低血糖が重症化、遷延した可能性が高い。日常臨床でもSU薬にDPP-4阻害薬が併用された場合、重症低血糖のリスクが増すことが明らかになっている¹²⁾。

SU薬による重症低血糖では、経静脈的なブドウ糖のボーラス投与を行うことが多いが、ブドウ糖投与によりインスリン分泌が誘発され、低血糖の再燃を来す可能性がある。また、本例のように非糖尿病患者の場合、内因性インスリン分泌能が良好なこともあり、低血糖が糖尿病患者以上に重症化し、長時間にわたって遷延する。そのため、SU薬等による重症低血糖に対してオトクレオチド製剤による治療応用も考案されている^{13), 14)}。しかし、現時点では保険適応はなく、近い将来の実用化を期待したい。

結 語

家人のSU薬とDPP-4阻害薬の誤内服によると考えられた重症低血糖の1例を報告した。高齢化とともに本例のように誤内服による重症低血糖を来す可能性も考慮し、インスリン過剰分泌を伴う重症低血糖では、同居者を含めた正確な情報収集が必要である。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) 難波光義, 岩倉敏夫, 西村理明, 他: 糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会報告. 糖尿病 2017; 60: 826-42
- 2) 大谷ひとみ, 鈴江朋子, 金崎淑子, 他: 低血糖で入院した糖尿病症例における原因薬剤の動向インクレチン関連薬登場前後各3年間の比較. 徳島赤十字病医誌 2014; 19: 17-21
- 3) 高橋哲也, 伊藤敏孝, 武居哲洋, 他: 救急外来における低血糖症例の検討. 日救急医学会誌 2013; 24: 391-8
- 4) 中屋雅子, 吉本幸子: スルホニル尿素薬の誤飲により重症低血糖をきたした非糖尿病高齢者の1例. 糖尿病 2016; 59: 469-74
- 5) 劔卓夫, 大庭功一, 武井明, 他: 配偶者の経口血糖降下剤にて発症した低血糖性昏睡の1例. 糖尿病 2000; 43: 744
- 6) 永瀬亮, 岸本卓巳: SU薬誤飲による重症低血糖の1例. 糖尿病 2012; 55: 432
- 7) 藤枝典子, 樋川岩穂, 荒木栄一: 血中濃度測定

- で確定診断に至った高齢世帯におけるグリメピ
リド誤飲の1例. 糖尿病 2013 ; 56 : S-200
- 8) 安藤敏仁, 加藤義郎, 神谷英紀, 他 : 血中濃度
測定により確定診断に至ったSU薬誤飲による重
症低血糖の1例. 糖尿病 2014 ; 57 : 60
 - 9) 山口碧, 鎌田昭江, 有森春香, 他 : SU剤誤内服
によって重症遷延性低血糖を起こした腎機能低
下の1例. 糖尿病 2018 ; 61 : 257
 - 10) de Heer J, Holst JJ : Sulfonylurea compounds
uncouple the glucose dependence of the
insulinotropic effect of glucagon-like peptide
1. Diabetes ; 2007 ; 56 : 438-43
 - 11) 向英里, 稲垣暢也 : 【低血糖についての新しい知
見】 インクレチン関連薬とスルホニル尿素薬の併
用による低血糖. 糖尿病 2011 ; 54 : 874-6
 - 12) Salvo F, Moore N, Arnaud M, et al :
Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors
to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia :
systematic review and meta-analysis. BMJ
2016 ; 353 : doi:10.1136/bmj.i2231.
 - 13) Klein-Schwartz W, Stassinis GL, Isbister
GK : Treatment of sulfonylurea and insulin
overdose. Br J Clin Pharmacol 2016 ; 81 :
496-504
 - 14) Fasano CJ, O'Malley G, Dominici P, et
al : Comparison of octreotide and standard
therapy versus standard therapy alone
for the treatment of sulfonylurea-induced
hypoglycemia. Ann Emerg Med 2008 ; 51 :
400-6

Severe hypoglycemia due to a self-dosing medication error with glibenclamide and sitagliptin by an elderly patient

Kensuke MORI¹⁾, Naotsugu MURAKAMI¹⁾, Makiko KOMATSU¹⁾, Ayumi WADA¹⁾, Hiroki INOUE¹⁾
Yu IWASAKI¹⁾, Takeshi KONDO¹⁾, Yoshiko KANEZAKI¹⁾, Yasumi SHINTANI¹⁾
Takeshi MITSUHASHI³⁾, Ayumi TAGUCHI²⁾, Yasuharu KUWAYAMA²⁾

1) Division of Diabetes and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Gastroenterology, Tokushima Red Cross Hospital

3) Department of Gastroenterology and Oncology, Tokushima University
Graduate School of Biomedical Sciences

In January 20XX, a male nursing home resident in his 90s, without a history of diabetes mellitus, was found unconscious by staff at the facility where he lived with his wife and was transferred to our hospital. On examination, the patient has a Glasgow Coma Scale score of E1V1M2; his body mass index and blood pressure were 27.8kg/m² and 174/65mmHg, respectively; there was no abnormal chest or abdomen finding and no motor paralysis. The plasma glucose level was 12mg/dL, indicating severe hypoglycemia, and the patient's consciousness level improved after intravenous administration of a 50% glucose infusion. The serum creatinine level was 0.90mg/dL, which ruled out renal insufficiency, and the serum immunoreactive insulin (IRI) and C-peptide immunoreactivity (CPR) were elevated, at 37.6μU/mL and 12.37ng/mL, respectively. Contrast-enhanced computed tomography for a suspected insulinoma showed no neoplastic pancreatic lesions. Despite continued administration of intravenous glucose infusion, hypoglycemia persisted until the next day. Subsequently, based on a discrepancy in the number of tablets, the patient was assumed to have wrongly self-dosed himself with glibenclamide and sitagliptin that were prescribed for his wife, with whom he shared a room. In aging societies, the possibility of severe hypoglycemia due to a self-induced medication error should be considered.

Key words : hypoglycemia, sulfonylurea, DPP-4 inhibitor, elderly, medication error

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 26 : 158-163, 2021
