

インスリン療法中の重症低血糖症

—その頻度と対策について—

【分担研究：小児インスリン依存型糖尿病の治療法、長期予後改善に関する研究】

研究協力者：宮本茂樹

共同研究者：佐藤浩一

【要旨】目的：アメリカでの Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)研究で重症低血糖症(SH)頻度の増加が問題となった。そこで、1) 国内多施設からのインスリン依存型糖尿病(IDDM)小児の SH(他者の援助が必要な低血糖)の頻度および強化インスリン療法(IIT)との関係、2) 同一施設約 10 年間隔での SH 頻度、出現時間、推定される原因の変化を検討した。方法：1) 多施設からの症例 521 名(男 225 名;女 296 名、年齢 7~21 歳、罹病期間 1~17.3 年)の 1996~1997 年の SH と HbA1c・インスリン療法との関連を調査。2) 一施設で SH の変化につき病歴より検討。1980 年代はすべて通常インスリン療法(CIT)で、1990 年代は約 50%が IIT。結果：1) 多施設での検討；SH 頻度 115 名(11%/年)、0.26 回/患者/年。SH あり群となし群で HbA1c とインスリン使用量に差なし。IIT 群(187 名、36%)と CIT 群で SH 頻度に差なし。2) 一施設での検討；SH 増加なし。1980 年代 1990 年代ともに出現時間は夜間から早朝に多く、原因は不明が多かった。考案：本邦での SH 頻度は諸外国と比べ高くなかった。また、IIT は SH の増加因子ではなかった。SH の予防には更なる患者教育が必要と考えられた。

見出し語：インスリン依存型糖尿病、重症低血糖、強化インスリン療法、HbA1c

【目的】アメリカでの Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)研究以降、インスリン依存型糖尿病(IDDM)治療での厳格な血糖コントロールがいつそう求められるようになった。一方、DCCT 研究での大きな問題のひとつは、重症低血糖症(SH)頻度の増加であり¹⁾、患者自身にとっても SH は大きな恐怖となっている²⁾。今回、1) 国内多施設より登録した IDDM 小児例での SH の頻度、SH と強化インスリン療法(IIT)、血糖コントロール状態、インスリン使用量との関係、および 2) 同一施設での約 10 年間における SH の頻度と治療法の関係、SH 出現時間や原因の変化について調査し、本邦での小児 IDDM の SH の現状の把握と予防法について検討する。

【対象と方法】SH の定義：「意識障害があり、患者自身で対応できず他者の援助を必要とした低血糖症」とした。

1) 対象は多施設よりの登録症例 521 名。男 225 名、女 296 名。年齢 16.2 歳(7~21 歳)、罹病期間 6.8 年(1~17.3 年)。1996~1997 年の 2 年間の SH を各主治医より報告してもらい、HbA1c(糖尿病学会の勧告による標

準化済み) およびインスリン療法との関連について検討した。2) 千葉県こども病院内分泌科管理中の IDDM 患者の 1980 年代と 1990 年代の SH について、病歴よりインスリン療法、頻度、出現時間、推定される原因を調査した。インスリン療法は 1980 年代はすべて通常インスリン療法(CIT)、1990 年代は約 50%が IIT であった。統計学的な検討は、対応のない Student's *t* 検定とカイ 2 乗検定で行った。

【結果】1) 多施設症例での検討；SH あり 115 名(11%/年)、内 1 回のみは 59 名(51%)。頻度は 0.26 回/患者/年。SH あり群となし群で、HbA1c(8.8±1.4, 8.7±1.7%)とインスリン使用量(1.1±0.3, 1.1±0.3 単位/kg/日)に有意差を認めなかった。IIT 群(インスリン注射回数 4 回/日、187 名、36%)と CIT 群で SH 頻度に差を認めなかった(*p*=0.11)。2) 一施設での検討：SH 出現頻度は 1984~1985 年は 16%/年、1994~1995 は 11%/年、1996~1997 は 8%/年であった(表 1)。1984 年、1994 年ともに SH 出現時間は深夜から早朝に多く、原因では不明が多かった(表 2)。

表1 重症低血糖の年度別の頻度

1984.4~1985.3	9名/60名	(15%)
1985.4~1986.3	12名/72名	(17%)
1994.4~1995.3	9名/80名	(11%)
1995.4~1996.3	9名/80名	(11%)
1996.4~1997.3	6名/79名	(8%)
1997.4~1998.3	6名/82名	(7%)

表2 重症低血糖の出現時間と原因

	1984年度	1994年度
出現時間		
夜間~早朝	9	7
昼食前	2	2
夕食前	3	0
原因		
患者のエラー	3	2
無自覚	2	0
インスリン過量	1	0
原因不明	8	7

【考案および結論】1. 本邦多施設での検討より、SHの頻度は諸外国の報告と比べ同等ないし低かった(表3)。2. 本研究において、IITはSHの増加因子ではなかった。3. 今回の検討ではSHの真の原因は明らかにできなかったが、夜間から早朝に起こることが多いことが確認された。従って、血糖自己測定の利用や就寝前の補食の取り方等の更なる患者教育が必要と考えられた。

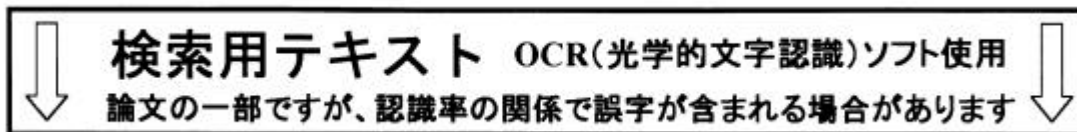
【文献】

1. The DCCT Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. J Pediatr 125: 177-188, 1994
2. McCrimmon RJ, Frier BM: Hypoglycemia, the most feared complication of insulin therapy. Diabete Metab 20: 503-512, 1994
3. 宮本茂樹, 佐々木望, 中島博徳: 小児インスリン依存型糖尿病における重症低血糖の頻度, 原因について. 日児誌 91: 98-101, 1987
4. 浦上達彦, 宮本幸伸, 北澤恵美子, 久保田茂樹, 大和田操, 原田研介: 小児インスリン依存型糖尿病における重症低血糖の頻度と危険因子に関する検討. 日児誌 99: 2104-2108, 1995
5. Nordfeldt S, Ludvigsson J: Severe hypoglycemia in children with IDDM. Diabetes Care 20: 497-503, 1997
6. Daves EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW: Impact of improved glycaemic control on rates of hypoglycaemia in insulin dependent diabetes mellitus. Arch Dis Child 78: 111-115, 1998
7. Tupora S, Rajantie J: Documented symptomatic hypoglycaemia in children and adolescents using multiple daily insulin injection therapy. Diabetic Med 15: 492-496, 1998

表3 小児・思春期糖尿病における重症定血糖の頻度

報告者(年)	重症低血糖の頻度 %/患者/年	回数/患者/年	インスリン 療法*	HbA1c (%)	症例数 (人)
宮本(1987) ³⁾	15	0.23	通常	10.0(HbA1)	60
Bergoda(1989)	7	0.07	通常	11.2(HbA1)	350
Bhatia(1991)	7	0.12	通常	11.2(HbA1)	196
DCCT(1994) ¹⁾	6	0.28	通常	9.8	103
	11	0.86	強化	8.1	92
浦上(1994) ⁴⁾	14	0.18	強:通=24:52	8.8	69
宮本(1995)	11	0.13	強:通=34:46	8.2	80
Nordfeldt(1997) ⁵⁾	42	1.43	強化	6.9	147
Davis(1998) ⁶⁾	4	0.23	強化	9.0	709
Tupora(1998) ⁷⁾	52	1.64	強化	9.0	161
宮本(1999)	11	0.26	強:通=187:334	8.7	521

*: 強: 強化インスリン療法, 通: 通常インスリン療法



【要旨】目的:アメリカでの DiabetesControlandComplicationsTdal (DCCT)研究で重症低血糖症(SH)頻度の増加が問題となった。そこで、1)国内多施設からのインスリン依存型糖尿病(IDDM)小児のSH(他者の援助が必要な低血糖)の頻度および強化インスリン療法(HT)との関係2)同一施設約10年間隔でのSH頻度、出現時間、推定される原因の変化を検討した。方法:1)多施設からの症例521名(男225名;女296名、年齢7~21歳、罹病期間1~17.3年)の1男6~1997年のSHとHbA1c・インスリン療法との関連を調査。2)一施設でSHの変化につき病歴より検討。1980年代はすべて通常インスリン療法(CIT)で、1990年代は約50%がIIT。結果:1)多施設での検討;SH頻度115名(11%/年)、0.26回患者/年。SHあり群となし群でHbA1cとインスリン使用量に差なし。IIT群(187名、36%)とCIT群でSH頻度に差なし。2)一施設での検討;SH増加なし。1980年代1990年代とも出現時間は夜間から早朝に多く、原因は不明が多かった。考案:本邦でのSH頻度は諸外国と比べ高くなかった。また、IITはSHの増加因子ではなかった。SHの予防には更なる患者教育が必要と考えられた。