

無自覚性低血糖症の臨床的観察

尾山 秀樹, 河合洋二郎, 住友 正治, 広川 泰嗣

無自覚性低血糖症 (HU) は重症低血糖症の主要な危険因子である。本研究では HU の臨床像を明らかにすることを試みた。インスリン加療糖尿病患者 250 例中 2 例 (0.8%) の急性 HU と 5 例 (2.0%) の慢性 HU が認められた。慢性 HU は全例 IDDM で、やせ型、高齢者、低血糖の頻度の高い人に関連してみられ、糖尿病罹病期間の長い人や血糖コントロールが良い人に必ずしも多いという訳ではなかった。HU の主な原因として、先行するインスリン低血糖があげられている。細心の注意を払ってこれを避けることにより HU は回復するとされており、HU における重症低血糖症を防止するには、血糖コントロールの目標は正常よりやや高いレベルに設定すべきである。(平成 7 年 7 月 6 日採用)

Clinical Observations of Hypoglycemia Unawareness

Hideki OYAMA, Yôjirô KAWAI, Shoji SUMITOMO and Yasushi HIROKAWA

Hypoglycemia unawareness (HU) is a major risk factor of severe hypoglycemia. To gain some insights of HU, 250 diabetic patients treated with insulin were surveyed in this study. Seven of the patients had altered awareness. Two (0.8%) of these had acute HU and five (2.0%) had chronic HU. The chronic form of HU was found only in insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). The clinical figures of chronic HU seemed to associate with lower body mass index (BMI), advanced age and higher frequency of hypoglycemia. On the other hand, a longer duration of diabetes and good glycemic control were not always associated with HU. It was shown that recent antecedent iatrogenic hypoglycemia appears to be major factor of HU and the scrupulous avoidance of hypoglycemia restores HU. To reduce the risk of severe hypoglycemia in HU, the therapeutic goals of treatment should be modified to permit suboptimal glycemic control. (Accepted on July 6, 1995) *Kawasaki Igakkaishi* 21(2) : 53-59, 1995

Key Words ① Severe hypoglycemia ② Hypoglycemia unawareness
③ Insulin-dependent diabetes mellitus ④ Insulin treatment

課題と考えられる。HUは警告反応が消失～減弱して急激に意識レベルが低下し、危険な状態に陥り易い。

本研究では、一般の糖尿患者を対象としたHUの臨床像を明らかにし、その発生機序や予防対策について考察することを目的とした。

対象と方法

対象は1992年4月より1994年10月までに川崎医大附属病院に入院し、インスリン加療を行った糖尿病患者250例中、11例である。一般に低血糖は血糖値60 mg/dl以下の場合を指し、49～54 mg/dlが低血糖症状発現の閾値とされている⁷⁾。またHUはくり返す低血糖を一つの特徴とする⁸⁾。これらを考慮し、確実な例のみを抽出するため、血糖値は45 mg/dl以下を少なくとも1回以上、かつ60 mg/dl以下を5回以上示した例のみとした。これら11例の低血糖は、血糖日内変動などルーチン検査で発見されたもの、および低血糖症状出現時の採血により確認されたものがある。それぞれ、低血糖が認められたときの症状は後での聞き取り調査や診療録から

調べた。糖尿病の合併症は、網膜症は眼底検査、腎症は蛋白尿、神経障害は症状ならびに臨床検査(SCV, MCV, 心拍変動係数)よりそれらの有無を判定した。

結 果

抽出した11名について、低血糖を起こした時の血糖値と症状をFigure 1に示した。症例1～4は少なくとも血糖50 mg/dl以下では常に低血糖症状を示した。症例5～8は50～45 mg/dl以下になっても症状を示さないことがしばしば認められ(partial awareness)、症例9～11では45 mg/dl以下になっても常に症状は認められないか、あるいは他人によって異常に気付かれたものである(absent awareness)。このことから、症例5～11はHUが疑われた。このうち症例5、6は経過の途中HUとなったもので、急性型HU、症例7～11は低血糖の無自覚性が数カ月以上続いており、慢性型HUと診断された。

Figure 2は症例5の入院後経過を示す。本例は入院後まもなく、1回47 mg/dlの低血糖を示したものの、この時手足のしびれと冷汗を訴

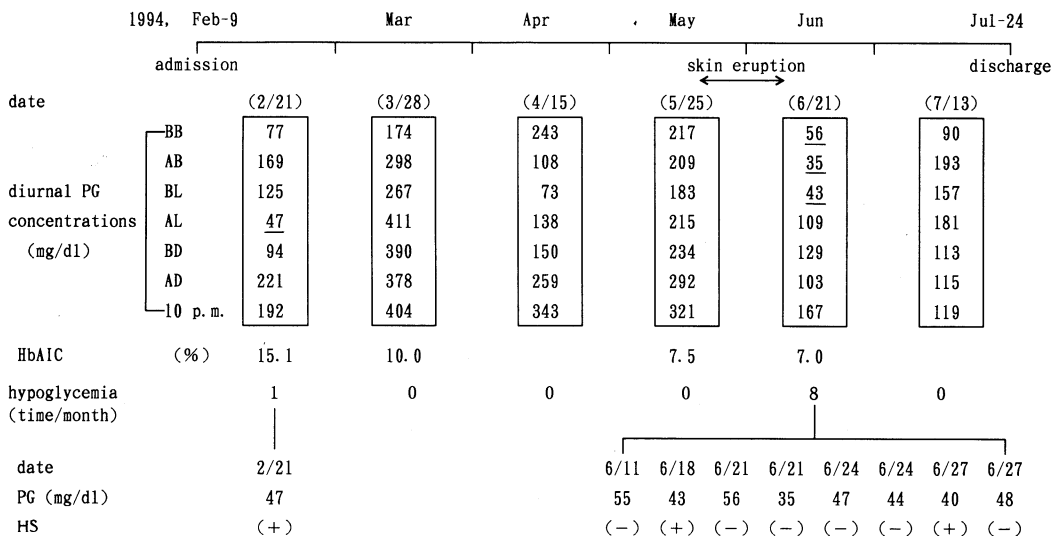


Fig. 2. Clinical course of a case of acute hypoglycemia unawareness. PG : plasma glucose, HS : hypoglycemic symptom, AB : after breakfast, BL : before lunch, AL : after lunch, BD : before dinner, AD : after dinner

え低血糖症状の自覚はあった。しかしその後3カ月余り全く低血糖は起こらず、急に6月中旬以後低血糖が頻発し、続いてHUとなった。なお低血糖が頻発するようになった時期は全身の強い皮疹も消退し、血糖コントロールも急速に改善した時期である。

症例6は慢性膀胱炎による隣性糖尿病で、アルコールによる低血糖昏睡の既往を有していた。入院前は持続して高血糖を示し、入院後の加療で血糖コントロールが急速に良くなった時期にHU

が発生した。

Figure 3は症例7の毎月1回の血糖日内変動を示したものである。測定毎に低血糖がみられ、血糖値34, 35, 43 mg/dlでも低血糖の自覚を欠いていた。

症例8, 10は高齢発症IDDMで、罹病期間が短くてもHUがみられた。症例9は14歳発症で経過も長く“brittle”なケースである。症例10は、覚醒時急激に意識喪失で倒れたり、異常な寝汗により、また症例11は、本人は低血糖を自覚していないが他人によって会話が“おかしい”あるいは歩行中のふらつきなどから、HUを発見された。

Table 1はHUと診断した7例の臨床像をまとめたものである。body mass index (BMI)は20以下が5例あること、罹病期間は一定した傾向はなく、尿C-ペプチドは隣性糖尿病の症例6を除くと著しく低く、臨床的には典型的なIDDMと診断された。血糖コントロールは良好のものから不良のものまでさまざままで、低血糖の認められた当日

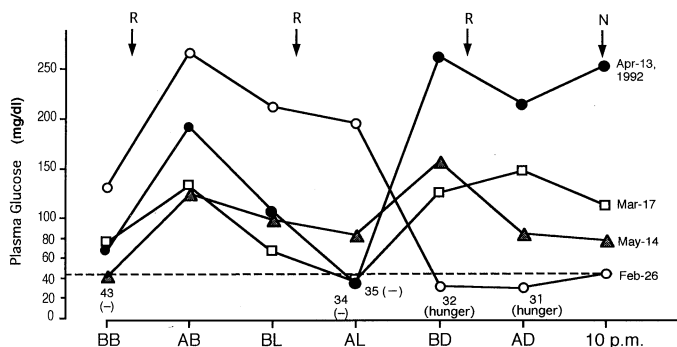


Fig. 3. Diurnal variation of plasma glucose in a case of chronic hypoglycemia unawareness. Hypoglycemic symptoms were shown in the parenthesis. R: regular insulin, N: NPH insulin, BB: before breakfast, AB: after breakfast, BL: before lunch, AL: after lunch, BD: before dinner, AD: after dinner.

Table 1. Clinical Characteristics of Hypoglycemia Unawareness

Case (age, sex)	BMI	Dura- tion year	Urine C-Peptide μ g/day	HbA _{1c} %	Diurnal PG conc.			DM complications			Insulin dosage U/day	Hypoglycemic episodes times/Month
					min mg/dl	max mg/dl	M-value mg/dl	Ret.	Nep.	Neu.		
5(64F)	17.9	24	3	7.0	35	167	30.5	+	+	+	58	1.8
6(64M)	19.3	14	14	7.5	37	282	51.3	-	-	-	30	2.8
7(44M)	22.6	20	1>	6.7	34	264	53.8	+	+	+	32	6.0
8(79F)	24.8	1	1>	7.4	40	138	29.8	-	-	-	28	8.4
9(36M)	18.4	22	1>	8.7	40	225	32.2	+	+	+	28	4.1
10(79F)	19.0	9	1.5	7.3	40	323	60.3	-	-	+	24	2.0
11(70M)	16.6	10	1>	10.8	29	263	63.8	-	-	+	9	4.6
Mean	20.3	12.4	0.3	8.2	36.8	219	41.4				24.2	5.0
\pm SD	3.3	8.6	0.7	1.6	4.9	78.5	19.3				9.0	2.4

M \pm SD: chronic hypoglycemia unawareness (case 7~11) only. PG: plasma glucose; Ret., retinopathy; Nep., nephropathy; Neu., neuropathy. BEI: body mass index.

の血糖日内変動から求められたM値⁹⁾は、症例10と11を除くと良〜可と判断された。糖尿病性慢性合併症は糖尿病を除くと罹病期間の長いものでは三大合併症はそろって認められた。合併症の内、神経障害は7例中5例に認められたが、症例7を除くと自律神経障害はなかった。さらにインスリン注射量は9〜58 U/日とさまざま、とくに症例11は9U/日の少量でも低血糖を頻発することが注目された。入院中の低血糖発生頻度は、一定期間に集中して起こる急性型を除くと平均5.0回/月であった。

考 察

糖尿病治療の究極的な目的は慢性合併症の発生防止にあるが、この目的は高血糖を完全に押さえ込むことによって達成できるのであろうか。最近、公表された大規模 prospective study は、これを明確に是とし¹⁰⁾、この大命題も決着した感がある。インスリン強化療法（強化療法）はこの目的に添って1980年代以後、徐々に普及し始めた。しかしこれによるSHも3〜5倍に増加し、新たな問題となっている¹¹⁻¹³⁾。さらに、これらの報告の中でも、とくに大きなインパクトを与えたDCCTの報告は、覚醒時SHの36%にHUがみられたとし^{14,15)}、SHの質的变化にも焦点を当てた。Goldらも⁶⁾ HUを伴うIDDMではSHの発生頻度は2.8回/患者・年と、伴わない場合の5〜6倍高いことを報告している。このようなHUの重要性にもかかわらず、その頻度や実体についての報告は本邦ではほとんどなされていない。

今回、明らかなHUと診断されたのは7例で、この内急性型は2例(0.8%)、慢性型は5例(2.0%)であった。急性型HUは一過性で、インスリンの減量あるいは食事の量や回数の調整で比較的容易に回復するとされ⁸⁾、著者らの例でも1〜2週で消失した。一方慢性型は全例IDDMで、長期に低血糖を繰り返し治療も難渋する。

欧米においてはHUの有病率はIDDM患者の

27%¹¹⁾、25%¹²⁾あるいは20%¹³⁾とされ、同時にPrammingらは¹¹⁾、糖尿病罹病歴が20年以上では50%に達すると報告している。本邦ではIDDMの全糖尿病に占める比率は研究者により1%以下〜10%以下と大きな差がある。今回の著者らの断面調査ではこの比率を求めることはできなかったが、既報の平均的な数値、3〜5%¹⁴⁾を用いるとIDDM患者のHU有病率はおよそ50%程度と推定される。

HUの発生メカニズムは十分には解明されていない。最近Dagogoらは¹⁵⁾、繰り返す低血糖自体がHUの原因であると報告している。即ち、IDDM患者でクランプ法を用いて低血糖を繰り返し起こすと、後の低血糖ほど症状やエピネフリンなど counterregulatory hormone の反応閾値が低下した。このような低血糖と低血糖症状の減弱およびエピネフリンなどホルモン分泌の低下は悪循環を形成し、次第に軽症 (partial) から高度 (absent) のHUへ進むと考えられる。低血糖に対するグルカゴンやエピネフリンの反応が欠除した高度のHUになると、SHの頻度は通常の25倍にもなると報告されている¹⁶⁾。著者らの症例5は先行する低血糖がHUの原因であることを示唆する好例と思われる。

脳では低血糖が繰り返し起こると、より低い血糖でも代謝が維持できるよう適応が起きるとされているが¹⁷⁾、昏睡を起こす血糖閾値は変化しないため、低血糖になると警告反応のないまま急に意識を失ったりするものと考えられる。

慢性型HUの臨床像として著者らの症例は、全例強化療法あるいは厳格なコントロールが行われていた訳ではない。即ち5例中3例(症例9, 10, 11)は従来法であり、HbA_{1c}やM値からみた血糖コントロールは不良あるいは不安定と考えられる。慢性型の中にはこのような“brittle型”糖尿病の一群もあることはCrastonらも認めている¹⁸⁾。合併症との関連では、症例数が少なくHUとの関連性を明らかにすることはできなかったが、慢性型HU 5例中4例は糖尿病性神経障害を合併していた。しかしこれらの神経障害の内、自律神経障害を認めたのは1例のみ

でHUと糖尿病性自律神経障害との因果関係は薄いと考えられた。Hoeldtkeらは¹⁹⁾、HUと糖尿病性自律神経障害の因果関係を認めているが、他の多くの研究者はこれに否定的である⁸⁾。HUはインスリノーマでも合併し得ることがその1つの理由として上げられる²⁰⁾。この他我々のHUの臨床像は、比較的やせ型が多いこと、糖尿病罹病期間は他の報告と異なり10年以下の短い例もあったが、著者らの例では年齢の影響が考えられる。インスリン注射量は僅か9単位の少量でもHUとなった例があったが、その理由は不明である。結局、我々の少数例の観察からは、典型的なIDDM以外HUに特異的な臨床像は明らかにされなかった。

今日、厳格な血糖コントロールの重要性は確立されたとと言える¹⁰⁾。通常、軽～中等度の低血糖はそれほど恐れることはないし、これを口実に血糖コントロールをいいかげんにすべきでもない。しかし強化療法の弊害としてSHとその危険因子であるHUの増加も明らかになった。SHは種々の身体的・精神的障害、稀には不可逆的脳障害や死にも繋がる恐れがある。さらにてんかん、うつ病、アルコール中毒、動脈硬化症などとの誤診や放置例も聞かれ、SHは必ず避けなければならない。HUの予防対策は前述のように低血糖とHUの悪循環を考慮すると、先ず低

血糖そのものを予防すること、即ち、患者再教育、頻回の自己測定、患者の日常生活全般に亙る専門的サポートなど、きめ細かい対策が必要とされる。これらの対策によってHU自体は回復することが最近明らかになった^{18),20),22)}。但し、このときHbA_{1c}は軽度ではあるが悪化すること、Counterregulatory hormoneの反応は全く回復しないか、部分的改善に留まることも示され、これらの対策の限界が感じられる。従って、現状ではHUあるいはその恐れが高い患者では、厳格なコントロールは避けるべきである。またHUではCSIIやインスリンの静脈内持続点滴療法は禁忌と言える。

無自覚性低血糖症は、例数としては今のところ多くはないが、危険な低血糖の主要なリスクファクターである。本症の背景因子を理解すると共に、医原性の認識に基づき、ベットサイドでは特別の注意が必要と考えられる。

謝 辞

症例の集計にご協力いただいた、川崎医大内科(内分泌部門)の各位に感謝する。本研究の要旨は第29回糖尿病学の進歩、シンポジウム2『インスリン療法のあり方』(1995, 高松)にて報告した。

文 献

- 1) The DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Result of a feasibility study. *Diabetes Care* 10: 1-19, 1987
- 2) Mühlhauser I, Bruckner I, Berger M, Cheta D, Jorgen V, Ionescu-Tirgoviste C, Scholz V, Mincu I: Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type I (insulin-dependent) diabetes. The Bucharest-Düsseldorf Study. *Diabetologia* 30: 681-690, 1987
- 3) Reichard P, Rosenqvist U, Britz A: Intensified conventional insulin treatment and neurophysiological impairment. *Brit Med J* 303: 1439-1442, 1991
- 4) The EURODIAB IDDM Complication Study Group: Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complication Study. *Diabetologia* 37: 278-285, 1994
- 5) The DCCT Research Group: Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 90: 450-459, 1991
- 6) Gold AE, MacLeod KM, Frier BM: Frequency of severe hypoglycemia in patient with impaired

- awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 17 : 697—703, 1994
- 7) Cryer PE : Hypoglycemia : The limiting factor in the management of IDDM. *Diabetes* 43 : 1378—1389, 1994
 - 8) Frier BM : Hypoglycemia unawareness. *in* Hypoglycemia and Diabetes ed by Frier B and Fisher M. London, Edward Arnold. 1993, pp 284—301
 - 9) Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M : The M-value, an index of blood sugar control in diabetes. *Acta Medica Scand* 177 : 95—102, 1965
 - 10) The Diabetes Control And Complications Trial Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med* 329 : 977—986, 1993
 - 11) Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtsen I, Binder C : Symptomatic hypoglycemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 8 : 217—222, 1991
 - 12) Mühlhauser I, Heinemann L, Fritsche E, von Lennep K, Berger M : Hypoglycemic symptoms and frequency of severe hypoglycemia in patients treated with human and animal insulin preparation. *Diabetes Care* 14 : 745—749, 1991
 - 13) Orchard TJ, Maser RE, Becker DJ, Dormann JS, Drash AL : Human insulin use and hypoglycemia : insights from the Pittsburgh Epidemiology of diabetes complications study. *Diabetic Medicine* 8 : 469—474, 1991
 - 14) 繁田幸男, 豊田隆謙 : 糖尿病のマネージメント「診断」(平田幸正, 繁田幸男, 松岡健平編) 第2版. 東京, 文光堂. 1993, pp 2—30
 - 15) Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE : Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 91 : 819—823, 1993
 - 16) Santiago JV, White NH, Skor DA, Levandoski LA, Bier DM, Cryer PE : Defective glucose counter-regulation limits intensive therapy of diabetes mellitus. *Am J Physiol* 247 : E215—F220, 1984
 - 17) Nagy RJ, O'Connor A, Boyle P : Modest hypoglycemia impairs brain glucose utilisation before onset of symptoms. *Diabetes* 41 : 69, 1992
 - 18) Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald PI, Amiel SA : Restoration of hypoglycemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 344 : 283—287, 1994
 - 19) Hoeldtke RD, Boden G, Shuman CR, Owen OE : Reduced epinephrine secretion and hypoglycemia unawareness in diabetic autonomic neuropathy. *Annals of Internal Medicine* 96 : 459—462, 1982
 - 20) Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, Perriello G, Calderone S, Platanisiotis D, Rambotti A, Raptis S, Brunetti P, Cryer P, Gerich J, Bolli G : Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. *N Engl J Med* 329 : 834—839, 1993
 - 21) Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Di Vincenzo A, Modarelli F, Ciofetta M, Lepore M, Annibale B, Torlone E, Perriello G, De Feo P, Santeusano F, Brunetti P, Bolli GB : Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia* 37 : 1265—1276, 1994
 - 22) Dagogo-Jack S, Rattarasarn C, Cryer PE : Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes* 43 : 1426—1434, 1994