薬剤性低血糖に気を付けよう!

岩手県立磐井病院 救急科 上野 聡一郎、髙崎 映子、前川 慶之、片山 貴晶、中村 紬

【緒言】薬剤には少なからず副作用が存在し、中には生命に危機を及ぼす可能性が高いものがある。この中でも抗不整脈であるコハク酸シベンゾリン (以下シベンゾリン)は重篤な副作用として低血糖による意識障害を生じる可能性のある薬剤の一つである。

【症例】90歳女性、意識レベル低下を主訴に救急搬送された。初診時の意識レベルは JCSIII-100 であった。血糖 25mg/dL であったため、50% ブドウ糖液 200mL を投与したところで JCS I-3 まで改善した。低血糖の原因を精査したが薬物以外には考えられず、処方されていたシベンゾリンによるものと考えられた。その後高濃度ブドウ糖の追加投与の必要なく退院となった。

【考察】シベンゾリンによる低血糖の頻度は 0.029% と低い。膵 β 細胞 ATP 感受性 K+ チャンネルを閉鎖し、インスリン分泌を促進して低血糖を引き起こす。尿素も同様のメカニズムで低血糖を起こし、糖尿病治療薬として使用されるスルホニル尿素薬はこれを利用したものである。血中濃度が 800ng/ml を越えると有意にインスリン分泌が促進され低血糖を引き起こす可能性が高くなる。本症例では意識障害発見時から約 6 時間後の血中濃度が 1023ng/ml と高値であった。健常人の 100mg 単回投与後の 1/2t は 5.28 ± 0.60 h であり、ピーク時はさらに高値であったと考えられる。腎排泄型であるが、患者の血中 CRE が 3.31mg/dL と高度腎機能障害を認め、1 日 100mg の内服にも関わらず、予想以上に排泄が遅延したと考えられる。グルコース補充以外の治療法はない。HbA1c が 4.2% と低値であったことから、1-2 カ月は低血糖状態が持続していた可能性がある。その他低血糖を引き起こす薬剤としてアスコルビン酸(ビタミン C、C6H8O6)が挙げられる。全身熱傷患者の主病態である血管透過性亢進を抑制の為に大量持続投与するが、構造がグルコース (C6H12O6) と類似しているためにインスリンが大量分泌され低血糖を引き起こす。またプラリドキシムなどと同様にグルコース測定において一定以上の血中濃度で干渉されるため偽高値が出現する可能性があり注意が必要である。

【まとめ】シベンゾリンによる低血糖には注意が必要である。同様に低血糖を引き起こす可能性のある薬剤の使用については慎重に投与する必要があると考えられた。

【症例】91歳女性、施設入所中。

【主訴】意識障害

- 17:00頃 流涎して意識消失している患者を発見、救急要請
- 救急隊接触時(17:35) 血糖 25mg/dL
- ・ 20%Gluを5回計100mL投与にてJCSⅢ-100→ I -3に改善(特定行為)

【初診時所見】18:30

- BP 176/65mmHg, PR 69/min, RR 15/min
- SpO2 100%(マスク4L)、体温37.8℃
- JCS3、下腿浮腫著明、固く目を閉じる、不随意運動+
- ・ 頭部CT、MRIともに有意所見なし

身長 144cm、体重 40.2kg。発症 8 日前に発熱、6 日前に解熱というエピソードがあった。発症前数日、食事量落ちていた。Day1 は朝食を 7:30 に摂取したが、昼食は摂取しなかった。ぶどう糖投与 5 回は約 20 分間で行われた。

【既往歴】

高血圧、脂質異常症、心房細動、心肥大 胆嚢炎・胆摘後(Y-3年当院)、認知症 糖尿病なし、低血糖の既往なし

【服用薬剤】

アムロジピン5mg、アスピリン5mg トリクロルメチアジド2mg、スピロノラクトン25mg シベンゾリン100mg、ジゴキシン0.25mg ベタヒスチン6mg、フェネルミン50mg、センノシド12mg

当院を最後に受診したのは胆嚢炎で胆嚢摘出を行った3 年前。服用薬剤にインスリンや経口血糖降下薬はない。

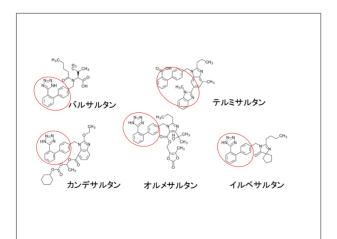
```
рΗ
       7.420
                                        0.36 \, \text{mg/dL}
                                                      BUN
                                                                        40.9_{mg/dL}
pO2
        172.0<sub>mmHs</sub>
                          AST
                                          26<sub>U/L</sub>
                                                      Cre
                                                                        3.31_{mg/dL}
                                                      eGFR
pCO2 34.0<sub>mmHg</sub>
                          AI T
                                          13<sub>U/L</sub>
                                          259<sub>U/L</sub>
F<sub>i</sub>O2
         36.0%
                          LDH
                                                       10.6<sub>mL/min/1.7</sub>
         0.90<sub>mmol/L</sub>
                          ALP(JS)
                                        154<sub>U/L</sub>
                                                      Na
                                                                       130.9<sub>mmol/L</sub>
Lac
                           γ-GTP
                                                                         4.35_{mmol/L}
                                          130/
WRC.
          4670/µL
                          ĆhE
                                                                       100.4<sub>mmol/L</sub>
                                         277<sub>U/L</sub>
                                                      CI
            10.4g/dL
Hgb
                          AMY
                                                                          7.9mg/dl
                                          3607
                                                      Ca
MCV
            99.6<sub>fL</sub>
                                          2.3g/dL
                                                      血糖
                                                                         123_{\text{mg/dL}}
                          Alb
            30.6%
Hct
                          TP
                                                      HbA1c
                                          5.69/41
                                                                          4.2%
Neut%
            87.0
                                                      血清浸透圧 281mosm/kg
CRP
            0.07<sub>mg/dL</sub>
                                                      PCT
            0.10_{pg/dl}
                                                      m中シペンソ゚リン濃度 外注検査
```

敗血症は否定的。意識障害の直接的な原因となる値はな い。肝機能概ね問題ない。腎機能は3年前と比して大き く低下 (3 年前 eGFR42.6、今回退院時 eGFR11.3)。服用 していたジゴキシンはハーフジゴキシンだがジゴキシン 血中濃度は治療域上限付近。

シベンゾリン

- 腎排泄型の抗不整脈薬
- ・健常人100mg単回投与後のt_{1/2} = 5.28±0.60hr
- ・低血糖の頻度:0.029%
- ・血中濃度が800ng/mLを越えると低血糖リスク大

低血糖に対してはグルコース補充以外の治療法はない。



ARB は全て薬剤性低血糖のリスクとなる。実際に厚生労 働省の重篤副作用疾患別対応マニュアルには低血糖を来 たしうる薬剤として記載されている。Ca 拮抗薬や利尿 薬との合剤も多く、一見して ARB 含有薬剤と気づかない ケースも想定され注意が必要。

入院後経渦

- 処方薬は全て中止
- ・尿グラム染色で多様な細菌、白血球貪食像
- Day2 複合性尿路感染症に対しTAZ/PIPC開始

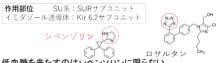
血糖値 55-170mg/dlを変動、低血糖発作なし、心echo異常なし

- Day3 血糖值100mg/dt前後推移、嚥下訓練食開始
- Day5 食事開始
- Day8 血中シベンゾリン濃度 1023 ng/ml (入院時採血分)判明
- Dav10 退院

尿グラム染色でグラム陽性連鎖球菌、グラム陽性双球菌、 グラム陰性桿菌およびそれらの白血球貪食像が検出され 複合性尿路感染症と診断。低血糖発作は入院期間中なく、 血糖値も Day3 以降は概ね 100mg/dL 前後を推移。尿量 は入院期間中 500-600mL を推移。

考察

シベンゾリンが低血糖を引き起こす機序は膵β細胞のATP感受性 K+チャネルに作用 →インスリン分泌促進



- ・低血糖を来たすのはシベンソリンに限らない
- ・ アスコルビン酸もブドウ糖と構造が類似 →投与によりインスリン分泌→低血糖のリスク

シベンゾリンは作用部位こそ違うものの、SU 系薬剤と 同様に膵β細胞に作用してインスリン分泌を促進する。 イミダゾール誘導体がその責任部位であり、同様の構造 をもつ物質であれば同様に低血糖を来たしうる。実際口 サルタンは重大な副作用として低血糖がある。

結語

- 薬剤性低血糖の生じやすい素地がある場合、要注意 →低体重、潜在的な腎機能低下、利尿薬併用
- ・特に食事量低下や感染症などが重なった場合はなおさら
- ・シベンゾリンのみならずARBでも低血糖に注意が必要
- 低血糖では常に医原性を念頭に置く

本症例は薬剤性低血糖が生じやすい条件が揃った症例と いえる。ハイリスクが想定される場合、血糖値と共にイ ンスリン濃度やCペプチドを同時に測定することも必要 となるかもしれない。常に医原性の症状である可能性を 念頭において診療にあたる必要がある。