

糖尿病治療に伴う低血糖の病態と治療

—救急対応と糖尿病療養指導の観点から—

南 和¹⁾ 榎崎 晃史²⁾ 陳 里菜³⁾
辻井 郁雄³⁾ 長井 友紀子³⁾

要 約

重症低血糖は、救急医療において速やかな診断と治療が望まれる緊急性の高い病態である。また糖尿病治療においては、認知症などの脳障害や予後悪化に影響を与える一因として、回避すべき課題の一つである。近年、わが国での重症低血糖に対する救急処置は、医療機関外でも大きく変化・拡大している。たとえば、救急救命士が行う病院前救護として、2014年から意識障害をきたした傷病者に対する血糖測定およびブドウ糖の静脈内投与が可能になった。また、患者家族による重症低血糖の救急処置として、以前から行われていたグルカゴンの筋肉内注射のほかに、2020年からは新たな選択肢として点鼻グルカゴンが加わった。点鼻グルカゴンは、1回分のグルカゴン粉末が充填された携帯可能な使い切り点鼻製剤である。鼻腔粘膜からグルカゴンが受動的に吸収されるため吸入や深呼吸の必要がなく、重症低血糖で意識がない患者に対しても使用可能である。ただし、重症低血糖を発現した患者では、このような院外処置を含む初期対応によって血糖値や症状が改善した後にも低血糖が再発・遷延することがあるため、注意深い観察と対応が求められる。救急医療にかかわる医療者が重症低血糖への理解を深め、患者の背景や状況を把握することで、より適切

な救急医療の提供が可能となる。また、救急対応後の低血糖の再発を予防するためにも、救急対応にかかわる医療者と糖尿病療養指導にかかわる医療者の連携も重要である。

はじめに

2016年の国民健康・栄養調査によると、わが国で「糖尿病が強く疑われる者」、「糖尿病の可能性を否定できない者」は、いずれも約1000万人(12.1%)と推計されている¹⁾。どちらも年齢が高いほどその割合が高いことが報告されており、70歳以上では「糖尿病が強く疑われる者」が男性で23.2%、女性で16.8%、「糖尿病の可能性を否定できない者」が男性で18.8%、女性で20.2%を占めている¹⁾。また、「糖尿病が強く疑われる者」のうち治療を受けている者の割合は76.6%であることから¹⁾、糖尿病治療中の患者と市中で遭遇する確率はかなり高い。

低血糖とは、血中のグルコース(ブドウ糖)濃度が低くなった状態であり、主に糖尿病治療薬の副作用として認められる^{2,3)}。動悸、発汗、脱力、意識レベルの低下などの低血糖症状がある場合、または通常血糖値が70 mg/dL未満の場合を「低血糖」と診断し対応する^{2,4)}。低血糖の重症度は血糖値または症状で決まるわけでは

Key words : Emergency treatment, Diabetes mellitus, Intramuscular glucagon, Nasal glucagon, Severe hypoglycemia

¹⁾草加市立病院 救急科 ²⁾鳥取県立中央病院 糖尿病・内分泌・代謝内科 ³⁾日本イーライリリー株式会社 研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部

なく、回復に他者の援助を必要とする低血糖が「重症低血糖」と定義される^{2,4,5)}。

救急医療にかかわる医療者にとって低血糖は珍しいものではなく、意識障害を呈する病態の中でも緊急性の高いものと認識されている⁶⁾。遷延すれば死に至る場合もあり、脳に不可逆的な障害が残る場合もある^{3,4)}。その一方で、比較的侵襲が少ない検査で判断が可能であり、早期に発見・診断し適切に処置・治療を行えば、改善が得られる病態でもある⁶⁾。低血糖への初期対応の原則はブドウ糖の投与であるが⁷⁾、重症低血糖ではブドウ糖の経口投与が困難な場合も多い。2014年の救急救命士法施行規則改正により、病院前救護の処置範囲が拡大され、救急救命士による血糖測定および低血糖発作事例へのブドウ糖溶液の静脈内投与が可能となった⁸⁾。

より適切な救急医療の提供を可能とするには、低血糖を正しく理解し、搬送患者の背景や状況を把握する必要がある。本稿では、救急医療にかかわる医療者が知っておきたい知識として、低血糖の病態、生理的反応と臨床症状、糖尿病治療に関連して重症低血糖を起こした患者の特徴、および重症低血糖の危険性をまとめた。また、救急現場で重症低血糖が発現した場合の対処方法、低血糖発現予防に向けた救急対応にかかわる医療者と糖尿病療養指導にかかわる医療者の連携について説明する。

I 救急医療にかかわる医療者が知っておきたい低血糖

1 低血糖の病態

膵島β細胞からインスリンが分泌されると、細胞はグルコースの取り込みを促進し血糖値が低下する^{9,10)}。膵島α細胞からグルカゴンが分泌されると、肝臓からのグルコース放出が促進され血糖値が上昇する^{9,10)}。正常な状態では、主にこの2つの生理作用がバランスをとり、血糖値を適正に保っていると考えられている。非糖尿病患者では、食事の摂取により血糖値が上昇しても、膵島β細胞からインスリンが分泌されて血糖値は速やかに正常化するが、糖尿病患者で

は、インスリン作用が不足するために速やかに血糖値が正常化しない。インスリン作用不足を補うために、インスリン注射（外因性インスリン）や経口血糖降下薬〔血糖非依存性に内因性インスリンの分泌を促進するスルホニル尿素(SU)薬、グリニド系薬剤など〕を服用している糖尿病患者では、予期せぬ欠食や食事摂取量が不十分であった場合、インスリン作用が相対的に強く働いてしまい、血糖値が正常範囲より低下して低血糖が生じる。インスリンや経口血糖降下薬などが過量投与・誤投与された場合にも低血糖を発現する可能性がある。また、運動などでインスリン感受性が高まっている場合や、消費エネルギーの増大に伴い相対的にエネルギー不足が生じている場合、さらに肝臓や筋肉に貯蔵されていたグリコーゲンが枯渇した場合なども低血糖に至ることがある。

2 低血糖の生理的反応・臨床症状(図1)

血糖値が55 mg/dL程度まで下がるとアドレナリン分泌により交感神経症状が、50 mg/dL程度まで下がると中枢神経症状が発現する^{2,4)}。さらに、血糖値が30 mg/dL程度まで下がると、大脳機能低下が進行し、痙攣、意識消失、一過性片麻痺、昏睡といった重篤な症状が発現し、死に至ることもある^{3,4)}。低血糖に伴う身体症状には、交感神経症状、中枢神経症状だけでなく、頭痛や眠気などの非特異的の症状があり、さらに精神症状も引き起こすこともある。低血糖に伴う症状は人それぞれで、症状の現れ方や強さも、時間とともに変化する^{11,12)}。

3 重症低血糖の疫学

2014～2015年に実施された日本糖尿病学会による重症低血糖の調査で、調査対象193医療機関での糖尿病の年間受診患者総数は346,939名(うち1型糖尿病患者は6.2%、2型糖尿病患者は87.9%)で、重症低血糖による年間受診患者総数は2237名(0.64%)であった¹³⁾。「自己のみでは対処できない低血糖症状があり、発症時または受診時の静脈血漿血糖値が60 mg/dL未満(毛細管全血50 mg/dL未満)」に該当する重症低血糖患者798名では、1型糖尿病患者

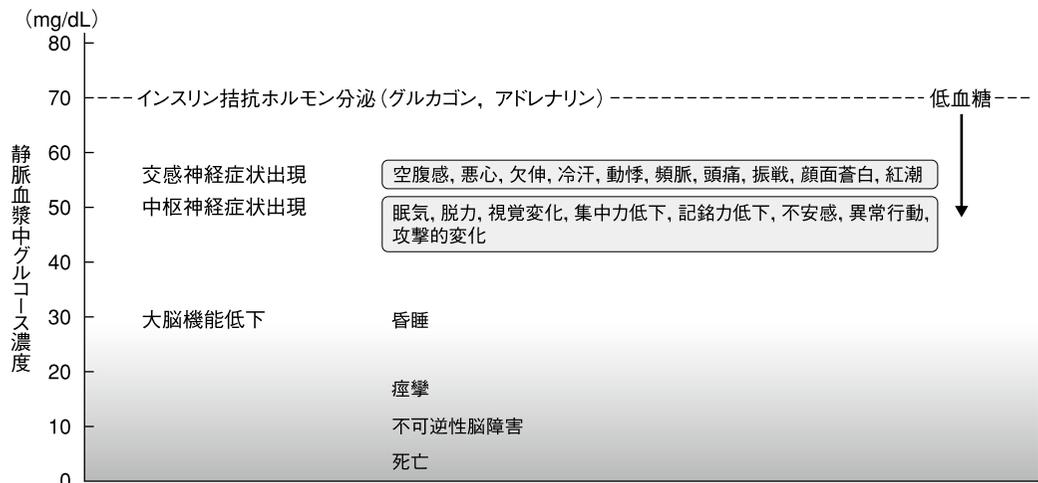


図1 低血糖時の生理的反応・臨床症状

Frier BM¹⁴⁾, 糖尿病診療ガイドライン 2019⁴⁾, 日本糖尿病学会専門医取得のための研修必携ガイド 改訂第8版³⁾ をもとに著者作成。

(240名)に比べ2型糖尿病患者(480名)が多かったが、病型別の総患者数を考慮すると、2型糖尿病患者に比べて1型糖尿病患者で重症低血糖患者の発現割合が高かった¹³⁾。1型糖尿病患者では、重症低血糖の発症は40~60代の患者で認められ、HbA1cが9%以上と高値の患者でも多く認められた¹³⁾。また、重症低血糖による受診歴のある患者の割合が67.8%と高かった¹³⁾。2型糖尿病患者では、75歳以上の高齢で腎機能が低下したHbA1c低値の患者で重症低血糖が多く発現していた¹³⁾。また、2型糖尿病患者での重症低血糖の原因薬剤は、インスリン(60.8%)、次いでSU薬(33.1%)であり、この2剤で9割以上を占めていた¹³⁾。重症低血糖に影響したと医師が判断した要因として、食事内容・タイミングの不適合(40%)、薬剤の過量もしくは誤投与(27%)、シックデイ(11%)、アルコール多飲(8%)があげられた¹³⁾。

4 重症低血糖の危険性

重症低血糖は、低血糖時の生理的な反応による各種の急性症状のほかに、長期的なリスクである不可逆的な脳障害や、QT延長などを契機として発症する心血管イベントを誘発するなど、その後の死亡リスクにつながる可能性がある

ることが報告されている^{15~18)}。また、重症低血糖は、認知機能障害の発症リスクを高め、認知機能低下を早める可能性があるとの報告もある^{19,20)}。

低血糖を頻繁に起こす患者や自律神経障害を伴う患者では、低血糖に対する正常な防御反応が低下し、低血糖の自覚症状が減弱・消失する「無自覚性低血糖」を引き起こす場合がある⁴⁾。無自覚性低血糖では、重度の低血糖になるまで低血糖の自覚がないため、自身で対処するタイミングを失い、重症低血糖に至るリスクがより高くなる^{21,22)}。また、低血糖により自動車運転能力が低下し事故リスクが高まることも報告されており²³⁾、改正道路交通法でも「無自覚性低血糖」は運転免許の拒否または保留の事由となる病気の一つにあげられていることから^{23,24)}、自動車を運転する際には特に低血糖に注意をする必要がある。

低血糖の自覚症状が減弱した患者では、重症低血糖に至る可能性が症候性低血糖の6~17倍高いと報告されている^{21,22)}。無自覚性低血糖に関連する因子としては、1型糖尿病のほか、body-mass index (BMI) 低値、処置前の血糖低値、末梢神経障害、加齢、長期の糖尿病罹病期

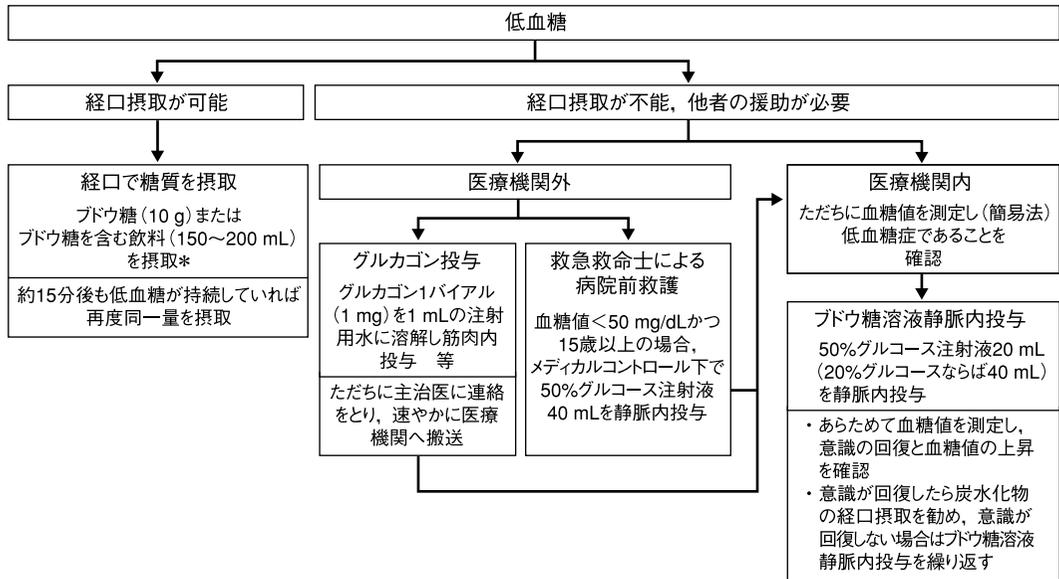


図2 低血糖の治療フローチャート

糖尿病治療ガイド 2020-2021²⁾, 救急救命士標準テキスト 改訂第10版³⁰⁾をもとに著者作成

* : グラニュー糖などのショ糖の場合は、ブドウ糖に比べて効果の発現が遅延するため、ブドウ糖の倍量の摂取が必要である。αグルコシダーゼ阻害薬服用中の患者では、必ずブドウ糖を選択する。

間、頻回の低血糖発作の既往、厳格な血糖コントロール、非選択的β遮断薬などの薬物の使用、睡眠、運動などがあげられる^{13,25,26)}。前述の日本糖尿病学会による調査では、重症低血糖の前駆症状発現割合は1型糖尿病患者で41.0%、2型糖尿病患者で56.9%と報告されている¹³⁾。すなわち、重症低血糖に至る前の低血糖症状の無自覚化は、1型糖尿病患者だけでなく2型糖尿病患者でも認められていることがわかる。

II 救急現場での重症低血糖

1 重症低血糖で救急搬送される患者の特徴と背景

日本糖尿病学会の報告では、1医療機関あたりの年間総救急搬送件数(中央値)4962件のうち重症低血糖は17件(0.34%)であることから、国内での重症低血糖による救急搬送は年間約2万件と推計されている¹³⁾。また、国内の救急外来での重症低血糖の頻度とその特徴に関する報告では、救急搬送された患者のうち重症低血糖の患者割合は0.9~1.2%であり、そのうち

糖尿病患者が7割を占めていたものの、糖尿病患者以外の重症低血糖も含まれていた^{27,28)}。いずれの報告でも、搬入時の症状としては意識障害が多かった^{27,28)}。重症低血糖の原因としては、インスリン、SU薬など糖尿病治療薬によるものが多かったが、アルコール性、低栄養、肝硬変・肝不全、敗血症、悪性腫瘍なども認められたことから^{27~29)}、患者背景を考慮して低血糖の原因を探索する必要がある。

2 低血糖への対処方法

低血糖発現時、自己対処が可能か、経口での糖質摂取が可能かによって救急対応の方法が異なる(図2)。自己対処が可能、あるいは自己対処が困難であっても他者の援助のもと経口摂取が可能なのは、経口で糖質を摂取する。自己対処が不可能で糖質の経口摂取が不可能な場合、医療機関であればただちに血糖値を確認するとともにブドウ糖溶液を静脈内投与する³⁰⁾。その後、あらためて血糖値を測定し、意識の回復と血糖値の上昇を確認する。意識が回復した



図3 グルカゴン点鼻剤の投与方法

注入ボタンをしっかりと最後まで押し切ると、粉末状のグルカゴンが鼻腔内に噴霧される。

Copyright© 2021 Eli Lilly and Company. All Rights Reserved.

ら炭水化物などの経口摂取を勧め、回復しない場合はブドウ糖溶液の静脈内投与を繰り返す。また、2014年4月から救急救命士による病院前救護の処置範囲が拡大され⁸⁾、意識障害（意識レベルがJapan Coma Scaleで10以上を目安とする）を認め、血糖測定が判断・処置・搬送に利益があると思われる場合は救急救命士による血糖測定を、さらに血糖値が50 mg/dL未満かつ15歳以上の条件を満たす場合には、メディカルコントロール下で静脈路確保およびブドウ糖溶液の静脈内投与を行うことが可能となった³¹⁾。

その他、主に医療機関外での救急処置として、患者家族などが投与可能なグルカゴンがある。日本糖尿病学会および厚生労働省が示した医療機関外における低血糖時の救急対応では、低血糖患者が経口摂取不可能な場合、患者家族によるグルカゴン注射剤の筋肉内投与が推奨されている^{4,30)}。しかしながら、日本では、グルカゴン注射剤は低血糖時の救急処置として十分に普及していないと思われる。ある調査報告では、1型糖尿病患者のグルカゴン注射剤の所持率は15.9%で、実際に重症低血糖の治療に使用した経験のある患者の割合は6.0%であった³²⁾。また、1型糖尿病治療に携わる医師への調査では、グルカゴン注射剤の処方経験がある医師の割合は糖尿病内分泌内科医で28%、小児科医で24%であった³³⁾。グルカゴン注射剤が十分に普及していない要因として、日本で承認されているグルカゴン注射剤が調製済み製剤ではないた

め介護者が投与直前に調製作業を行う必要があること、注射針を用いて筋肉内投与すること、さらにはそれらの手技を患者家族や介護者にあらかじめ十分に教育しておく必要があることなどが考えられる。処方経験のない医師への調査でも、処方を躊躇する要因として、投与手技の煩雑さ、介護者への教育不足による手技習得の困難さなどが報告されている³³⁾。

3 点鼻グルカゴンについて

点鼻グルカゴン（バクスキー[®]点鼻粉末剤）は、「低血糖時の救急処置」を効能効果として2020年に発売された新規のグルカゴン製剤である³⁴⁾。携帯に適した点鼻容器に、1回分のグルカゴン3 mgを含有する粉末が充填された使い切り製剤で、室温（30°C以下）保存が可能である。点鼻容器の先端を患者の鼻腔に挿入してピストンを押すと、グルカゴンを含有する粉末が鼻腔に放出され（図3）、鼻腔粘膜からグルカゴンが受動的に吸収される。そのため、吸入や深呼吸の必要がなく、重症低血糖で意識がない患者に対しても使用可能である。

日本人1型または2型糖尿病成人患者を対象とした第Ⅲ相試験（NCT03421379）で、グルカゴン経鼻投与（点鼻群）、グルカゴンの単回筋肉内投与（筋注群）ともにインスリン誘導低血糖（血漿中グルコース濃度：60 mg/dL未満）からの回復に対して有効で、主要評価項目である治療成功（グルカゴン投与から30分以内に血漿中グルコース濃度が70 mg/dL以上に上昇、また

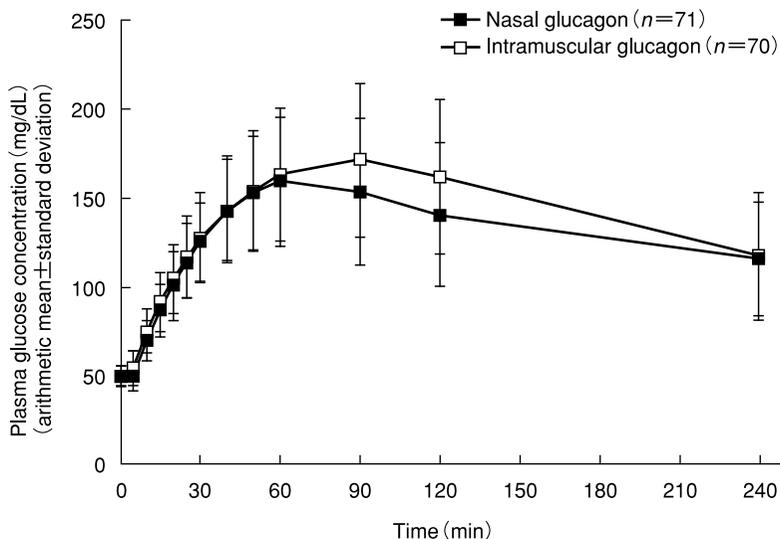


図4 インスリン誘導低血糖に対するグルカゴンの血糖上昇効果(日本人第Ⅲ相試験)

This is an adaptation (the title of the left-hand y-axis was modified from “Mean Glucose (mg/dL)” to “Plasma glucose concentration (mg/dL) (arithmetic mean ± standard deviation)” ; the right-hand y-axis was removed) of a figure from Matsuhisa M, et al. Nasal glucagon as a viable alternative for treating insulin-induced hypoglycaemia in Japanese patients with type 1 or type 2 diabetes: a phase 3 randomized crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1167-75. <https://doi.org/10.1111/dom.14019>, licensed under CC BY-NC 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

は血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 以上上昇)を達成した患者の割合はいずれの群も 100%であった³⁵⁾。治療成功までの平均時間も両投与群で同様で(点鼻群で 12 分, 筋注群で 11 分), すべての患者が投与後 25 分以内に治療成功を達成した³⁵⁾。両投与群の血漿中グルコース濃度推移は投与後 60 分まで同様であった(図 4)³⁵⁾。また, 投与経路の影響と考えられる事象(鼻痛, 涙目, 鼻づまり, 鼻水など)以外は両投与群で同様の安全性を示した³⁵⁾。

なお, グルカゴン使用上の注意事項として, 飢餓状態, 副腎機能低下症, 頻発する低血糖, 一部糖原病, 肝硬変などの場合には血糖上昇効果がほとんど期待できない, また, アルコール性低血糖の場合には血糖上昇効果はみられないという点があげられる。これは, グルカゴンの血糖上昇作用が主に肝グリコーゲンの分解によ

ることに起因する^{34,36)}。また, 意識レベルが低下するような重症低血糖では, ブドウ糖溶液やグルカゴンの投与とといった救急処置で低血糖症状がいったん回復しても, その後低血糖が遷延する場合があるため, 注意深い経過観察や原因検証が必要である⁴⁾。特に SU 薬を服薬治療中の患者に発現した低血糖の場合には, 24 時間以上の低血糖の遷延をきたす場合があるリスクを鑑みて^{37,38)}, 入院での経過観察を検討することが望まれる。

Ⅲ 再発防止に向けた医療者間連携

重症低血糖への初期対応後, 救急医療にかかわる医療者にとって重要なことの一つは, 低血糖の再発を防ぐことである。ブドウ糖投与後に低血糖や意識障害が改善した後, 患者を帰宅させるか低血糖の再発を考慮し入院加療とするか

を、処方薬の内容や患者背景（腎機能障害や認知症の有無、家族構成など）をもとに決定するが、判断に迷う場合は糖尿病専門医に助言を求めることも有用である。また、患者に帰宅許可を出す際に、救急担当医から糖尿病治療医に対し、重症低血糖で救急搬送されたこと、来院時の状況と治療内容などを、診療情報提供書などを用いて直接情報提供することも重要である。このような救急医療従事者からの適切なフィードバックに基づいて、患者、糖尿病治療医がともに低血糖が生じた原因を検証し、必要に応じて治療内容を見直すなど、適切な療養指導を行うことで、治療の最適化につながる事が期待される。

ま と め

重症低血糖は、糖尿病治療で注意すべきリスクの一つである。完全に回避することは困難であるが、医療者全体が重症低血糖への理解を深めることでよりよい対応につながると考えられる。近年、重症低血糖に対する医療機関外での救急処置方法は大きく変化しており、2014年から救急救命士による病院前救護としての血糖測定とブドウ糖静脈内投与が可能になり、さらに2020年から患者家族による低血糖処置のための新たな選択肢として点鼻グルカゴンが加わった。救急処置による改善後も、低血糖の再発・遷延には注意が必要である。また、重症低血糖の再発を予防するためには、救急医療にかかわる医療者と糖尿病治療にかかわる医療者との連携も重要である。

【利益相反】 本総説の作成には日本イーライリリー株式会社が関与し、投稿に関する費用は日本イーライリリー株式会社が負担した。著者である南和および榎崎晃史に、開示すべき利益相反はない。陳里菜、辻井郁雄、および長井友紀子は日本イーライリリー株式会社の社員であり、イーライリリー社の株式を保有している。

【謝 辞】 本総説の作成にあたり、プロジェクトマネジメントをサポートいただいた日本イーライリリー株式会社の吉川愛季氏に感謝の意を表す。本総説のライティング・投稿サポートには、Good Publication Practice

(GPP3) を遵守の上、ProScribe 株式会社 (Envision Pharma Group) の海老名寛子氏が関与した。

文 献

- 1) 厚生労働省. 平成 28 年 国民健康・栄養調査結果の概要. https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/kekagaiyou_7.pdf (2021 年 8 月 19 日閲覧)
- 2) 日本糖尿病学会編・著. 糖尿病治療ガイド 2020-2021. 文光堂; 2020. p.95-7.
- 3) 日本糖尿病学会編・著. 糖尿病専門医研修ガイドブック. 日本糖尿病学会専門医取得のための研修必携ガイド 改訂第 8 版. 診断と治療社; 2020. p.444-6.
- 4) 日本糖尿病学会編・著. 糖尿病診療ガイドライン 2019. 南江堂; 2019. p.334-5.
- 5) Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384-95.
- 6) 南和, 小澤直子. 病院前血糖測定 PMBG 実践テキスト 改訂第 2 版. ばーそん書房; 2020. 序文.
- 7) 日本救急医学会指導医・専門医制度委員会, 日本救急医学会専門医認定委員会, 日本救急医学会. 救急診療指針 改訂第 5 版. へるす出版; 2018. p.396-9.
- 8) 消防庁救急企画室長・厚生労働省医政局指導課長. 救急救命士の心肺機能停止前の重度傷病者に対する静脈路確保及び輸液, 血糖測定並びに低血糖発作症例へのブドウ糖溶液の投与の実施に係るメディカルコントロール体制の充実強化について. https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/topics/dl/tp140204-1-04.pdf (2021 年 8 月 19 日閲覧)
- 9) Cryer PE. Minireview: Glucagon in the pathogenesis of hypoglycemia and hyperglycemia in diabetes. *Endocrinology* 2012;153:1039-48.
- 10) McCrimmon RJ, Sherwin RS. Hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 2010;59:2333-9.
- 11) Gold AE, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycaemia and non-cognitive aspects of psychological function in insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus (IDDM). *Diabet Med* 1997;14:111-8.
- 12) McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med* 2001;18:690-705.
- 13) 難波光義, 岩倉敏夫, 西村理明, 赤澤宏平, 松久宗英, 渥美義仁ほか. 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.
- 14) Frier BM. Impaired Awareness of Hypoglycaemia. In: Frier BM, Heller SR, McCrimmon RJ, editors. Hypoglycaemia in Clinical Diabetes, 3rd Edition: John Wiley & Sons; 2014. p.114-44.
 - 15) Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340: b4909.
 - 16) Cryer PE. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1814-6.
 - 17) Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 2015;38:316-22.
 - 18) Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014;63:1738-47.
 - 19) Feinkohl I, Aung PP, Keller M, Robertson CM, Morling JR, McLachlan S, et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014;37:507-15.
 - 20) Lee AK, Rawlings AM, Lee CJ, Gross AL, Huang ES, Sharrett AR, et al. Severe hypoglycaemia, mild cognitive impairment, dementia and brain volumes in older adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort study. *Diabetologia* 2018;61:1956-65.
 - 21) Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008;25: 501-4.
 - 22) Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:64-8.
 - 23) Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev BP, Julian DM, Clarke WL. Progressive hypoglycemia's impact on driving simulation performance. Occurrence, awareness and correction. *Diabetes Care* 2000;23:163-70.
 - 24) 道路交通法施行令 (昭和 35 年政令第 270 号) (施行日: 令和 2 年 12 月 1 日). <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=335CO0000000270> (2021 年 8 月 19 日閲覧)
 - 25) Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 2005;54:3592-601.
 - 26) Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diabetes Metab* 2010; 36 Suppl 3: S64-74.
 - 27) Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, et al. Prediction of 90-day mortality in patients without diabetes by severe hypoglycemia: blood glucose level as a novel marker of severity of underlying disease. *Acta Diabetol* 2015;52:307-14.
 - 28) 佐藤秀一, 後藤由佳, 坂本萌子, 永山綾子, 矢野万未子, 合原水月ほか. 重症低血糖による救急搬送患者 155 人の臨床的特徴とリスク因子の検討 福岡県八女市の地域医療の観点から. *プラクティス* 2019;36:642-8.
 - 29) 高橋哲也, 伊藤敏孝, 武居哲洋, 八木啓一. 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.
 - 30) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 低血糖 (平成 30 年 6 月改定). <https://www.pmda.go.jp/files/000224772.pdf> (2021 年 8 月 19 日閲覧)
 - 31) 救急救命士標準テキスト編集委員会. 救急救命士標準テキスト 改訂第 10 版. へるす出版; 2020. p.392-5.
 - 32) Murata T, Okazaki K, Yanagisawa K, Yamada K, Kuribayashi N, Totsuka Y, et al. Glucagon underutilized among type 1 diabetes mellitus patients in Japan. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:748-50.
 - 33) Matsumoto M, Awano H, Hirota Y, Nagai M, Bo R, Matsuoka A, et al. The prescription rates of glucagon for hypoglycemia by pediatricians and physicians are low in Japan. *Endocrine* 2019;64:233-8.
 - 34) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. バクスマー® 点鼻粉末剤 3 mg 添付文書. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2492700R1022_1_03/?view=frame&style=XML&lang=ja (2021 年 8 月 19 日閲覧)
 - 35) Matsuhisa M, Takita Y, Nasu R, Nagai Y, Ohwaki K, Nagashima H. Nasal glucagon as a viable alternative for treating insulin-induced hypoglycaemia in Japanese patients with type 1 or type 2 diabetes: a phase 3 randomized crossover study. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1167-75.
 - 36) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. グルカゴン G ノボ注射用 1 mg 添付文書. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/7229402D1036_1_06/ (2021 年 8 月 19 日閲覧)
 - 37) 池口絵理, 谷口孝夫, 荒牧陽, 荒木美希, 岡本元純, 濱崎暁洋. 薬物治療中に低血糖をきたし緊急入院となった 2 型糖尿病患者についての検討. 糖

尿病 2014;57:235-41.
38) 長山浩士, 柿沢圭亮, 大川雄太, 森田浩, 沖隆,
中村浩. 経口血糖降下薬による低血糖性昏睡で入

院加療を要した 27 症例の検討. 糖尿病 2011;54:
271-6.

Pathophysiology and Treatment of Hypoglycemia Secondary to Diabetes Therapy

From the Perspective of Emergency Care and Diabetes Treatment Education

Kazu Minami¹⁾, Kohshi Narasaki²⁾, Rina Chin³⁾,
Ikuo Tsujii³⁾ and Yukiko Nagai³⁾

¹⁾Department of Emergency, Soka Municipal Hospital

²⁾Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Tottori Prefectural Central Hospital

³⁾Japan Drug Development and Medical Affairs, Eli Lilly Japan K. K.

Severe hypoglycemia is an urgent condition for which prompt diagnosis and treatment are required in emergency medical care. When treating diabetes, severe hypoglycemia is one of the issues that should be avoided as it can affect brain disorders like dementia or lead to worsening prognosis. In recent years, the emergency procedures for severe hypoglycemia in Japan have been changing and expanding considerably, especially outside hospitals. For example, paramedics have been allowed to measure blood glucose and administer intravenous glucose injections for patients with impaired consciousness pre-hospital since 2014. As part of the emergency procedure for severe hypoglycemia by the patient's family, nasal glucagon became a new treatment option in 2020 in addition to intramuscular glucagon injection, which had been used previously. Nasal glucagon is a portable, single-use formulation filled with a single dose of glucagon powder. Because glucagon is passively absorbed via the nasal mucosa, inhalation or deep breathing is not necessary, and therefore glucagon can be used for unconscious patients with severe hypoglycemia. As hypoglycemia may recur or be prolonged in patients who have had severe hypoglycemia even after improvement of glucose levels and symptoms following initial treatment, including such out-of-hospital emergency procedures, careful observation and treatment are required. An in-depth understanding of both severe hypoglycemia and the patient's medical background/condition enables emergency healthcare professionals to provide more appropriate medical care. Therefore, to prevent the recurrence of hypoglycemia, we believe that cooperation between healthcare professionals involved in emergency care and medical professionals involved in diabetes treatment education is essential.

<2021 年 12 月 14 日 受稿>