

氏名	辻 本 哲 郎
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第 498 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 18 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	重症低血糖の病態と臨床所見
論文審査委員	(委員長) 教授 荻 尾 七 臣 (委員) 准教授 長 坂 昌一郎 准教授 安 藤 仁

論文内容の要旨

1 研究目的

重症低血糖は危険な状態であり、1型糖尿病(T1D)患者において突然死と関連する可能性や2型糖尿病(T2D)患者において心血管リスクを上昇させる可能性が報告されている。また、重症低血糖は重症患者の死亡率上昇と関連していることなどが報告されている。しかし、重症低血糖時の全身状態、合併症、その後の臨床経過などに関する研究はほとんどなく、不明な点が多い。さらに、重症低血糖と関連する HbA1c や敗血症が季節変動を示すことから、重症低血糖も季節変動を示す可能性が考えられている。今回の研究目的は①T1D と T2D 患者の重症低血糖時のバイタルサイン、QT 延長、新規発症の心血管疾患について調査すること、②重症低血糖を呈した非糖尿病(NDM)患者と糖尿病(DM)患者の全身状態の違いと NDM 患者の 90 日死亡率の予測因子を調査すること、③重症低血糖の季節変動を調査すること、である。

2 研究方法

2006年1月1日から2012年3月31日までに国立国際医療研究センター病院に救急搬送され重症低血糖と診断された患者を対象として retrospective に調査した。重症低血糖は自力での回復が困難でブドウ糖静注等の医学的介入を要する状態と定義した。来院時点で心肺停止の患者は対象から除外した。統計解析は項目ごとに適切に解析し、P 値<0.05 を有意とした。

3 研究成果

① T1D と T2D 患者の重症低血糖時のバイタルサイン、QT 延長、心血管疾患の発症
救急外来に救急車で搬送された連続 59,602 症例がスクリーニングされ、T1D もしくは T2D 患者で重症低血糖と診断された 414 症例が対象となった。血糖値の中央値(IQR)は T1D 群(n = 88)と T2D 群(n = 326)でそれぞれ 32 (24-42) mg/dL と 31 (24-39) mg/dL で有意差は認められなかった(P = 0.59)。重症低血糖時の T1D 群と T2D 群の各群において、重症高血圧(≥180/120 mmHg)は 19.8% と 38.8% (P = 0.001)、低 K 血症(<3.5 mEq/L)は 42.4%と 36.3% (P = 0.30)、QT 延長は 50.0%と 59.9% (P = 0.29)で認めた。収縮期血圧において治療開始前と治療 12 時間後を比較した結果、T1D 群においては有意差なく(140[123-171] vs. 134[115-149], P = 0.15)、T2D 群においては有意に低

下していた (168[147-194] vs. 140[120-160], $P < 0.001$). 重症低血糖時に新規に診断された心血管疾患とその後の死亡は T2D 群においてのみ認められ, それぞれ 1.5%と 1.8%であった. T2D 群の死亡例と生存例の血糖値はそれぞれ 18 (14-33) mg/dL と 31 (24-39) mg/dL で有意差を認めた ($P = 0.02$).

② 重症低血糖を呈した NDM と DM 患者の違い, NDM 患者の 90 日死亡率の予測因子

救急外来に救急車で運ばれた連続 59,602 症例がスクリーニングされ, 重症低血糖患者 530 人が解析対象となった. NDM 群 ($n = 163$)と DM 群 ($n = 367$)の平均血糖値はそれぞれ 42.9 mg/dl と 33.7 mg/dl であった. 著明な QT 延長(補正 QT 間隔 ≥ 0.5 秒)を認めた割合は NDM 群と DM 群でそれぞれ 22.1%と 14.7%であり, 有意差は認めなかった($P = 0.11$). 重症低血糖後 90 日以内の死亡率は NDM 群の方が DM 群に比べ有意に高かった[20.3% vs. 1.6%, ($P < 0.001$)]. 多変量 Cox 比例ハザードモデルでの解析の結果, 年齢, 肝硬変/肝細胞癌といった進行した肝疾患, がん, 敗血症の併存とともに, 血糖値 <40 mg/dl は non-DM 群における死亡の独立した予測因子であった(ハザード比 3.75; 95%信頼区間 1.52-9.27; $P = 0.004$).

③ T1D, T2D, NDM 患者における重症低血糖の季節変動

2006 年 4 月から 2012 年 3 月の 6 年間に救急外来に救急搬送された連続 57,132 症例がスクリーニングされ, 重症低血糖患者 578 症例が解析対象となった. 主要評価項目は重症低血糖発症の季節変動を評価することとした. T1D 群($n = 88$)において, 重症低血糖は夏に最も多く, 冬と比較し有意に多く発症していた (35.2% vs. 18.2%, $P = 0.01$). また, T1D 群の HbA1c は夏に最も低く冬に最も高い値であった (7.7% [7.1%-8.3%] vs. 9.1% [7.6%-10.1%], $P = 0.13$). NDM 群($n = 173$)において重症低血糖は冬に最も多く, 夏と比較し有意に多く発症していた (30.6% vs 19.6%, $P = 0.01$). また, NDM 群において敗血症の併存も冬が夏に比べ有意に多かった (24.5% vs. 5.9%, $P = 0.02$). T2D 群($n = 317$)においては重症低血糖の発症や HbA1c に季節変動は認められなかった.

4 考察

① 本研究により重症低血糖時のバイタルサイン, QT 延長, 合併症, その後の短期的な臨床経過を示すことができ, T1D と T2D 患者で重症低血糖時に異なる状態を呈していることが明らかとなった. T1D と T2D 患者において重症低血糖時に著明に血圧が上昇する症例を認めたが, 低血糖に対するカテコラミン分泌等がその一因と考えられる. また, T1D 患者では治療前後で血圧の変化が少なかったが, 繰り返す低血糖による自律神経障害が影響している可能性が考えられる. また, 重症低血糖時に低体温となっている症例もしばしば認めたが, 以前の研究報告から視床下部体温調節中枢に低血糖が影響した結果と考えられる. 重症低血糖時に低 K 血症を認めた症例も多く, インスリン, カテコラミン分泌などにより K イオンが細胞内に移行した可能性などが考えられる. また, QT 延長を認める症例も多く, カテコラミン分泌や低 K 血症などが心筋の再分極に影響したと考えられる. 心血管疾患を同時に合併していた症例は T2D 患者で認め, 明らかな因果関係は不明だが, 重症高血圧など著明な心血管ストレスが心血管疾患につながった可能性も考えられる.

② DM 患者と比べ NDM 患者の重症低血糖は高い死亡率を示し, 年齢, 肝硬変/肝細胞癌, がん, 敗血症, 来院時血糖値が 90 日死亡率と関連することが明らかとなった. 肝臓は血糖値のコント

ロールに極めて重要な臓器であるが、肝硬変/肝細胞癌といった肝疾患を併存する患者が非医原性の重症低血糖を発症した際には、糖新生やグリコーゲン分解が著明に障害され、肝障害の程度が極めて重症であることを示唆している可能性がある。また、重症低血糖が敗血症で認められることは報告されているが、マクロファージの豊富な組織における糖産生の低下や糖取り込みの増加などが関連している可能性が示唆されている。そして、重症低血糖を呈した敗血症はより重症度が高い可能性も考えられる。ブドウ糖はほとんどすべての臓器における主要なエネルギー源であり、生命活動をする上で必須である。非医原性に血糖値が低下すると、インスリン分泌抑制と拮抗ホルモン分泌により血糖値を上昇させるが、このような環境下においても血糖値が上昇しない場合は、背景疾患や病態が極めて重篤ですべての臓器が危機的状況に直面している可能性がある。今回の研究結果から、血糖値そのものが患者重症度を反映する新しいマーカーになる可能性も考えられる。

③ 重症低血糖発症が季節により変動する可能性が示唆された。T1D 患者において HbA1c が夏に低下し冬に上昇することは以前より知られており、その理由として冬に比べ夏に活動量が増加しインスリン抵抗性が改善すること、さらに、血漿コレステロールが夏より冬に増加することで体脂肪増加やインスリン抵抗性につながるなどが考えられ、HbA1c の低下とともに重症低血糖が夏に多くなった可能性がある。一方、T2D においては重症低血糖の発症に季節変動を認めなかったが、T1D と比べ T2D では血糖変動が小さく、HbA1c のわずかな季節変動では重症低血糖の発症にあまり影響しない可能性が考えられる。また、NDM 患者においては冬に重症低血糖を多く発症していた。重症低血糖と関連する敗血症は冬に増加するとされるが、本研究においても NDM 患者で敗血症を冬に合併している患者が多かった。因果関係は不明であるが、冬における敗血症の増加が NDM 患者の重症低血糖を増加させている可能性がある。

5 結論

重症低血糖時には T1D, T2D, NDM で異なる病態を呈し、心血管疾患、致死的不整脈、死亡といった重篤なイベントにつながりうる危機的状態であることが示唆された。単に HbA1c を低下させるだけでなく、季節変動を意識し、治療の個別化を考慮するなど重症低血糖を起こさない最適な血糖管理が重要と考えられる。また、重症低血糖を呈した NDM 患者の 90 日後死亡率は年齢、進行した肝疾患、がん、敗血症だけでなく、来院時の血糖値も独立して関連し、重症低血糖患者の重症度を評価する際には血糖レベルにも注目すべきと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、重症低血糖で救急搬送された患者において、医療記録を用いて、糖尿病の重症低血糖患者では低カリウム血症を 30%以上、QT 延長を 50%以上と高頻度にとめることを明らかにし、重症低血糖が糖尿病患者の致死的不整脈の発症リスクを増加させる可能性を示した。さらに、非糖尿病患者では、重症低血糖が死亡リスクの予測となること、1 型糖尿病患者の重症低血糖は夏に多いことを明らかにした。本学位論文はレトロスペクティブな横断研究ではあるが、臨床的にも重要な新規性がある内容を含んでいる。

今後の研究展開として、今回の研究で明らかにした低血糖発作の関連因子が、退院後の 1) 低

血糖発作の再発，2) 心血管イベントへ発生，ならびに3) 生命予後の予測規定因子となるかどうかをプロスペティブに検討すると，さらに素晴らしいものになるう。

最終試験の結果の要旨

諮問では，年齢が27歳も異なる1型糖尿病と2型糖尿病の重症低血糖発作を比較すること自体，臨床的に意味があるか，また，QTcなどの異常が実際に循環器疾患の発症予後に関連していたかどうかなどが質問された。申請者の質疑に対する受け答えも適切であり，これらの指摘された限界を十分に認識していた。

これまでに重症低血糖の臨床的特徴とその意義を明確に示した研究は少なく，本研究は臨床的にも重要であると考えられ，審査員全員一致で合格とした。