

超速効型及び持効溶解型インスリンアナログの大量注射による 低血糖にグルカゴンが奏効した一例

田中英智*, **, ***, 伊関 憲*, 坂下 徳*, **, 佐藤建人*, **,
林田昌子*, **, 篠崎克洋*, 大門 眞***, 加藤丈夫***

*山形大学医学部救急医学講座

**山形大学医学部附属病院卒後臨床研修センター

***山形大学医学部内科学第三講座

要 旨

インスリンアナログを用いて治療している糖尿病患者の増加に伴い、インスリンアナログを自殺目的に大量注射する症例の報告がある。今回、我々は超速効型及び持効溶解型インスリンアナログを併用して大量注射した自殺企図の一症例を経験したので報告する。

【症例】 36才、女性。2型糖尿病、うつ病で近医にて通院加療中。自殺企図にて大量服薬し、インスリンアスパルト及びデテミルをそれぞれ約300単位ずつ皮下注射して、約10時間後に救急搬送された。来院後、意識障害と呼吸不全のため気管挿管、人工呼吸器管理とした。血糖値は21mg/dlであり、グルコース投与で血糖値は回復したが、その5時間後に再度低血糖となり、経静脈的にグルコースの持続投与を行うも低血糖は遷延した。このため、グルカゴンの静脈内及び筋肉内投与を行い、血糖値を維持できた。

【考察】 インスリン大量投与時の低血糖においては高濃度グルコースの輸液投与が推奨されている。高濃度グルコースを投与するには中心静脈路が必要となるが感染や血栓のリスクがある。本症例では、グルカゴンを併用したことで中心静脈路を確保しなくとも血糖を維持することができた可能性がある。グルカゴンはインスリン大量投与時の低血糖に対して有用であることが示唆された。

キーワード： ①大量インスリン注射 ②低血糖 ③自殺 ④グルカゴン ⑤2型糖尿病

はじめに

インスリンアナログを用いて治療している糖尿病患者の増加に伴い、インスリンアナログを自殺目的に大量注射する症例の報告が散見される。今回、我々は超速効型及び持効溶解型インスリンアナログを併用して大量注射した自殺企

図の一症例を経験した。本例では、遷延した血糖降下作用に対して、末梢静脈路からのブドウ糖液とグルカゴンの投与を行い、後遺症を残さずに治癒したので報告する。

症 例：36才、女性

主 訴：意識障害

家族歴：父；糖尿病、胃癌、狭心症。母；糖尿

病、直腸癌。

既往歴：31歳、妊娠糖尿病

35歳、うつ病（近医にて薬物療法中）

生活歴：喫煙歴 2～3 本/日、16年間、飲酒歴なし

現病歴：某日19時30分、自室で意識消失している患者が家族により発見された。20時に当院救急部へ搬送された。患者周囲に大量の空の薬包〔アモキサピン（10mg）22錠、ミアンセリン（10mg）9 錠、パロキセチン（10mg）28 錠、エチゾラム（1 mg）28錠、トリアゾラム（0.25mg）37錠、プロチゾラム（0.25 mg）12

錠、ロラゼパム（0.5mg）25錠、ニトラゼパム（5 mg）12錠。合計173錠分〕が発見された。

来院時現症：身長152.7cm、体重48.0kg、Glasgow Coma Scale：E1V1M1，Japan Coma Scale III-300、血圧120/68 mmHg、心拍数 78 bpm・整、体温35.4℃、皮膚冷感著明。心電図及び胸部単純X線写真では異常を認めなかった。来院時の血糖は21mg/dlであり、その他検査成績を表1に示す。

来院後経過（図1）：意識障害と呼吸不全をきたしており、気管挿管の上、人工呼吸器管理とした。大量の薬包とトリアジェの結果から、

表1．主要検査所見

血算			生化学	
WBC	17610	/μL	TP	8.8 g/dl
RBC	535 × 10 ⁴	/μL	Alb	4.8 g/dl
Hb	15.5	g/dL	T.Bil	0.4 mg/dL
Ht	46.3	%	AST	22 IU/L
Plt	31.6 × 10 ⁴	/μL	ALT	16 IU/L
動脈血液ガス分析(O ₂ 10l mask)			LDH	184 IU/L
pH	7.12		ALP	146 IU/L
PaCO ₂	96.8	mmHg	BUN	32 mg/dL
PaO ₂	347	mmHg	Crea	0.91 mg/dL
HCO ₃ ⁻	31	mmol/L	Na	142 mEq/L
BE	-1.5	mmol/L	K	3.7 mEq/L
Triage®			Cl	105 mEq/L
BZO	+		CRP	<0.10 mg/dL
TCA	±		BS	21 mg/dl
			HbA1c	8.6 %

BZO, benzodiazepine; TCA, tricyclic antidepressant

HbA1cはNGSP（National Glycohemoglobin Standardization Program）相当値として表記。

HbA1c（NGSP equivalent value）（%）= HbA1c（Japan Diabetes Society value）（%）+ 0.4%

インスリン大量注射による低血糖の一例

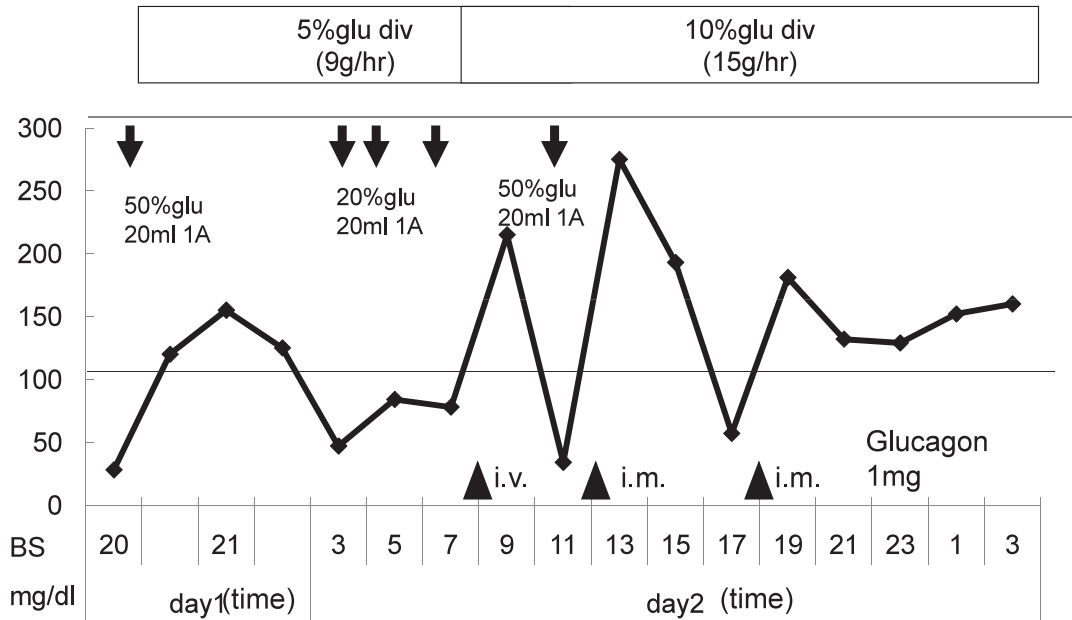


図1．血糖値の推移とグルコース及びグルカゴンの投与経過を示す。

抗うつ薬とベンゾジアゼピンの大量服薬による急性薬物中毒と推定した。直ちに細胞外液を用いて輸液を開始したが、血糖が21mg/dlであったことから、50%グルコース20mlを静注し、5%ブドウ糖液に変更した。その後、22時の時点で血糖は100mg/dl以上で推移し、安定していた。

翌日3時に血糖値が47mg/dlと低血糖を再度認めた。糖尿病にインスリンアスパルトとインスリンデテミルが処方されていたことから、自殺目的にインスリンも使用されていたことが考慮された。20%グルコース20mlの静脈注射を3回施行し、持続点滴を10%ブドウ糖液に変更するも、血糖値は上昇しなかった。そこで、グルカゴン1mgを静脈注射にて投与したところ、1時間後に血糖値は215mg/dlへ上昇した。しかし、その2時間後には、血糖値は34mg/dlと低下した。投与方法を筋肉内投与に変更し、グルカゴン1mgを投与したところ、1時間後に275mg/dl、投与3時間後においても193mg/dlと血糖上昇効果は続いた。17時に、57mg/dlと再

度低血糖となったため、18時に3回目のグルカゴン投与を筋肉内投与にて行い、19時に血糖値181mg/dlと上昇を認め、以降低血糖は再出現することなく、100mg/dl以上で安定した。第3病日に意識レベルが改善し、人工呼吸器から離脱した。

糖尿病について、後日近医より得られた情報を以下に付記する。

2ヶ月前、かかりつけの精神科で高血糖を指摘され、近医内科へ紹介された。BS 353mg/dl、血清C peptide 0.9 ng/mlであったが、抗GAD抗体陰性であり、経過や家族歴よりインスリン分泌能のやや低下した2型糖尿病と考えられた。その後、インスリン療法が導入され、超速効型インスリンアナログであるインスリンアスパルト(7-4-7-0)と持効型溶解インスリンアナログであるインスリンデテミル(0-0-0-7)で加療されていた。

加えて、意識回復後の患者より確認したところ、7月16日の午前10時頃に、自殺目的に大量

服薬（環系抗うつ薬、ベンゾジアゼピン系薬）と使用中のインスリンアスパルト 1 本（300単位）とインスリンデテミル 1 本（300単位）を皮下注射した事実が判明した。

このことから、血糖降下作用は患者申告のインスリン大量皮下注射から約33時間持続した。また、血糖維持のため合計293gのブドウ糖の投与を必要とした。

考 察

本例の特徴をまとめると、①超速効型及び持効溶解型インスリンアナログを大量に自己注射していたこと、②抗うつ薬及びベンゾジアゼピン系薬物の大量服薬をしていたこと、③低血糖の治療にグルカゴンを用いたことが挙げられる。

当初、抗うつ薬とベンゾジアゼピンによる急性薬物中毒と考えて治療した。来院時の低血糖は、薬物中毒による意識障害から長時間食事摂取不能であったことによる一時的なものと推定した。そこで、50%ブドウ糖液20mlの静脈注射をおこない血糖値は是正された。しかし、その5時間後に再び低血糖が出現した時点では、家族の話より糖尿病でインスリン加療中であったことが判明していたため、インスリンの大量使用を疑った。血糖降下作用が長く遷延したことから、特に持効溶解型インスリンアナログの大量使用が疑われた。実際には、回復後の患者より超速効型及び持効型溶解インスリンアナログの両方を使用していたことが判明した。前述の経過をたどったのは、作用時間の異なる2種類のインスリン製剤を併用して使用した影響と考えられた。

ここで、インスリンアナログの大量投与による過去の症例（超速効型のみ使用例、持効溶解型のみ使用例、両方を使用した症例）と本症例の低血糖の推移を比較し考察する。

超速効型インスリンアナログの大量投与例について、インスリンリスプロ300単位を使用し

た須田らの症例では、約1時間40分後の病院到着時の血糖は60mg/dlであり、血糖降下作用は12時間であったと報告している¹⁾。Brvarらは300単位（インスリンリスプロ）を使用した症例で、30分後の血糖は0.4mmol/L (7.2mg/dl)であり、11時間作用が持続したと報告している²⁾。このため300単位の超速効型インスリンアナログの血糖降下作用持続時間は約12時間程度と推察される。本例では大量注射から救急部到着時まで約10時間経過していた。本例での超速効型インスリンの効果は、救急部到着時には残存していたものと考えられる。

一方、持効溶解型インスリンのみを使用した大濱らの症例（インスリングルルギン640単位）では皮下注射6時間後より65mg/dlと低血糖を来し、その作用時間は約51時間であったと報告している³⁾。Luらの症例では、2700単位（インスリングルルギン）を大量注射後16時間してから低血糖症状を自覚し、治療開始され血糖降下作用は5日間続いた⁴⁾。このことより、来院時の低血糖は持効型インスリンによっても引き起こされていた可能性がある。

さらに、本症例と同様に、超速効型300単位と持効溶解型300単位を用いた症例では、Tofadeら⁵⁾は血糖降下作用持続時間が30時間、Fromontら⁶⁾が40時間と報告しており、本例の33時間と極めて近い値であった。

これらより、本症例の低血糖は超速効型及び持効溶解型のインスリン両方により引き起こされており、一旦血糖が補正された後に、残った持効溶解型インスリンの効果で緩徐に血糖降下が進み、深夜になってから低血糖が再出現した。そして、その後の血糖降下作用の遷延は主として持効溶解型インスリンにより引き起こされたものと思われる。

これらのインスリンの大量投与による低血糖の治療には、高濃度ブドウ糖の静脈内投与が挙げられている⁷⁾。末梢静脈からは10%のブドウ糖液までしか投与できないため、低血糖が改善しない場合には中心静脈路の選択が推奨されて

いる。実際に過去の多くのインスリン大量投与症例では、中心静脈路から10%以上のグルコース投与が行われていた^{3), 8), 9)}。しかし、中心静脈路の確保は侵襲性が高く、また血栓症やカテーテル感染等の合併症のリスクがある¹⁰⁾。本症例では、末梢静脈路からのブドウ糖投与のみでは低血糖が改善せず、中心静脈路の確保を検討した。

一方で、本例では多量のインスリン投与により、グルコースが肝臓を始めとする細胞内に貯蔵され、低血糖を来した機序が想定されており、グルカゴンの使用により血糖が上昇する可能性が考慮された。そこで、中心静脈路の確保の前にグルカゴン投与を試みることにした。

グルカゴンは糖新生を促進するホルモンである¹¹⁾。静脈注射、皮下注射、筋肉内注射のいずれの方法でも投与可能であり¹²⁾、投与量として成人には1 mgを20kg以下の小児には0.5mgを投与する⁷⁾。グルカゴン1 mgを投与したときに、血糖値が最大に上昇する時間は筋肉内注射で26分、皮下注射で30分である¹²⁾。このようにブドウ糖の静脈注射よりも効果発現に時間がかかることや、作用の持続時間が短いこと、インスリンの遊離を促す作用もあり、頻回の投与では効果が減弱する等の問題点がある。また、主な副作用として嘔気、嘔吐が投与後1分以内におこる¹²⁾。以上の点から従来は静脈路確保が困難な状況下での緊急回避的処置とされていた。このため過去のインスリン大量使用による重症低血糖の症例での、グルカゴンの使用の報告はない。

本症例では中心静脈路を確保するまでの間の試みとしてグルカゴンを投与したところ、著明に血糖は上昇した。静脈注射時には速やかに血糖を上昇させたが、その作用時間は短時間であった。一方で、筋肉内投与では比較的效果が持続したことから、投与方法としては筋肉内投与が有効であると思われる。今回のようにグルカゴンの投与により末梢からのブドウ糖投与のみで血糖管理が出来れば、中心静脈路の確保を

回避することができるものと思われる。

ま と め

我々は血糖降下作用が遷延したものの、末梢静脈路からのブドウ糖液の輸液管理とグルカゴンの投与で血糖を維持しえたインスリン大量投与の一例を経験した。インスリン大量投与時の低血糖において、グルカゴンの使用が血糖を上昇させる一つの方法として有用である可能性が示唆された。

参考文献

1. 須田健一, 橋本俊彦, 江藤知明, 岡田朗: 超速効型インスリンアナログの大量注射により血糖降下作用が遷延した2型糖尿病の1例. 糖尿病 2008; 51: 329-333
2. Brvar M, Mozina M, Bunc M: Prolonged hypoglycaemia after insulin lispro overdose. Eur J Emergency Med 2005; 12: 234-235
3. 大濱俊彦, 金城一志, 知念希和, 藤岡照久, 曾爾浩太郎, 諸見里拓宏, 他: 持効型溶解インスリンアナログの大量注射により血糖降下作用が遷延した2型糖尿病の1例. 糖尿病 2009; 52: 965-968
4. Lu M, Inboriboon PC: Lantus insulin overdose: A case report. J Emerg Med 2011; 41: 374-377
5. Tofade TS, Liles EA: Intentional overdose with insulin glargine and insulin aspart. Pharmacotherapy 2004; 24: 1412-1418
6. Fromont I, Benhaim D, Ottomani A, Vale'ro R, Molines L, Vialettes B: Prolonged glucose requirements after intentional glargine and aspart overdose. Diabetes Metab 2007; 33: 390-392
7. 上条吉人: 糖尿病治療薬. 相馬一玄編, 臨床中毒学. 東京: 医学書院, 2009: 183-189
8. 玉井昌紀, 英肇, 古田浩人, 坂本浩一, 濱西徹, 木村りつ子, 他: 自殺企図にてインスリン1200単位を皮下注射した2型糖尿病の1例. 糖

- 尿病 2004; 47: 755-758
9. Fuller ET, Miller MA, Kaylor DW, Janke C: Lantus overdose case presentation and management options. *J Emerg Med* 2009; 36: 26-29
10. Bishop L, Dougherty L, Bodenham A, Mansi J, Crowe P, Kibbler C, et al.: Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. *Int J Lab Hematol* 2007; 29: 261-278
11. Taborsky GJ Jr: The physiology of glucagon. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4: 1338-1344
12. Pearson T: Glucagon as a treatment of severe hypoglycemia: safe and efficacious but underutilized. *Diabetes Educ* 2008; 34: 128-134

A case where intramuscular glucagon infusion significantly improved prolonged hypoglycemia caused by an overdose of insulin aspart and insulin detemir

Hidetomo Tanaka^{*, **, *}, Ken Iseki^{*}, Toku Sakasita^{*, **},
Kento Sato^{*, **}, Akiko Hayasida^{*, **}, Katsuhiro Sinozaki^{*},
Makoto Daimon^{***}, Takeo Kato^{***}**

**Department of Emergency and Critical Care Medicine,
Yamagata University School of Medicine*

***Postgraduate Clinical Training Center, Yamagata University Hospital*

****Department of Neurology, Hematology, Metabolism, Endocrinology and
Diabetology (DNHMED) Medicine, Yamagata University School of Medicine*

ABSTRACT

A 36-year-old woman, who was undergoing treatment for type2 diabetes mellitus, attempted suicide by medicinal intoxication and subcutaneously injected herself with approximately 300 U of insulin aspart and 300 U of insulin detemir. She was admitted to the emergency department 10 hours after the injections. She recovered from hypoglycemia on being injected with 10g glucose. Five hours later, she showed recurrent hypoglycemia and did not respond to glucose injection. Therefore, we treated her using glucagon infusion and continuous glucose infusion. Infusing glucagon intravenously or intramuscularly normalized her blood glucose level.

Continuous high-concentration glucose infusion and glucagon injection are recommended for patients who develop hypoglycemia because of insulin overdose.

A central venous catheter is required for continuous high-concentration glucose infusion. However, the use of a central venous catheter carries a high risk of infection and thrombosis.

Our results indicate that glucagon infusion performed without using a central venous catheter can be used for normalizing blood glucose levels. Thus, glucagon infusion seems to be a useful tool for managing hypoglycemia.