

糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会報告

日本糖尿病学会—糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会—

難波 光義^{1)*} 岩倉 敏夫²⁾ 西村 理明³⁾ 赤澤 宏平⁴⁾

松久 宗英⁵⁾ 渥美 義仁⁶⁾ 佐藤 譲⁷⁾ 山内 敏正⁸⁾

要約：糖尿病に対する薬物治療の進歩の一方で、患者の高齢化などを背景とした低血糖リスクの増大が憂慮されている。このため、わが国の糖尿病実臨床における治療に関連した重症低血糖の調査を行った。日本糖尿病学会学術調査研究等倫理審査委員会の承認のもと、2015年7月に同学会認定教育施設631施設の研修責任者に対して調査への参加を依頼した。参加意思を表明した施設には、倫理審査の必要書類を送付し、各施設の倫理審査委員会での承認後、Web登録システム(症例データは匿名・非連結)を利用してデータ登録を依頼した。本調査研究は、同学会学術調査研究委員会の予算で行った。施設実態調査(施設データ)および、個々の症例から同意取得後に症例調査(症例データ)を実施した。重症低血糖の定義は、『自己のみでは対処できない低血糖症状があり、発症・発見・受診時の静脈血漿血糖値が60 mg/dL未滿(毛細管全血50 mg/dL未滿)が明らかにされていることが望ましい』とし、調査期間は2014年4月1日から2015年3月31日としたが、施設データは193施設から、症例データはそのうち113施設から総数798症例の登録があった。回答を得た193施設中、149施設(77.2%)に救急部が併設されており、1施設あたりの同部への年間総救急搬送件数(中央値)は4962件、このうち重症低血糖は17.0件(0.34%)をしめた。回答施設における重症低血糖による年間受診総数は2237人であり、1施設あたり6.5人であった。重症低血糖による年間入院総数は1171人で、1施設あたり4.0人であり、重症低血糖による年間受診数の52.3%を占めていた。798例の症例データをまとめると、病型は1型240人、2型480人、その他78人、年齢は1型54.0(41.0-67.0)歳、2型77.0(68.0-83.0)歳であり、2型が有意に高齢で($P < 0.001$)、BMIは1型では21.3(18.9-24.0) kg/m²、2型では22.0(19.5-24.8) kg/m²で、2型の方が高値であった($P = 0.003$)。推算糸球体濾過量(eGFR)は1型73.3(53.5-91.1) mL/min/1.73 m²、2型50.6(31.8-71.1) mL/min/1.73 m²となり、2型の方が低値であった($P < 0.001$)。重症低血糖発生時点のHbA1cは全体で7.0(6.3-8.1)%、1型7.5(6.9-8.6)%、2型6.8(6.1-7.6)%であり2型で低値であった($P < 0.001$)。重症低血糖の前駆症状の有無に関しては全体で有35.5%、無35.6%、不明28.9%、前駆症状の発現率は1型で41.0%、2型で56.9%となり、1型の方が前駆症状の発現率は低かった($P < 0.001$)。2型の治療薬はインスリン使用群(SU薬併用29人含む)292人(60.8%)、SU薬群(インスリン未使用)

1) 兵庫医科大学病院*委員長(〒663-8501 西宮市武庫川町1-1)

2) 神戸市立医療センター中央市民病院糖尿病・内分泌内科(〒650-0047 神戸市中央区港島南町2丁目1-1)

3) 東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科(〒150-8461 東京都港区西新橋3-25-8)

4) 新潟大学医歯学総合病院医療情報部(〒951-8520 新潟市中央区旭町通一番町754番地)

5) 徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター(〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3丁目18-5)

6) 永寿総合病院糖尿病臨床研究センター(〒110-8645 東京都台東区東上野2丁目23番16号)

7) 東北医科薬科大学若林病院(〒984-8560 仙台市若林区大和町2-29-1)

8) 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科(〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1)

連絡先：松久宗英(〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3丁目18-5 徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター)

受付日：2017年6月30日／採択日：2017年9月26日

159人(33.1%)、インスリン・SU薬未使用群29人(6.0%)であった。調査対象798例のうち296例(37.2%)は、過去にも重症低血糖で救急受診した既往を有していた。以上のようにわが国の糖尿病治療に関連する重症低血糖の実態が初めて明らかになった。今後は重症低血糖の高リスク者や既往者に対し、低血糖の教育と治療の適正化による発症予防対策が急務であることが明確となった。

Key words : 重症低血糖, インスリン, スルホニル尿素薬, 低血糖前駆症状

[糖尿病60(12):826~842, 2017]

はじめに

2016年に行われた日本人糖尿病の死因に関する調査結果(2001年~2010年)によると、血管障害による死亡症例の割合は14.9%であり、前回の同調査結果(1991年~2000年)の26.8%に比してその割合は大きく減少していた。また、同調査における糖尿病患者の平均死亡時年齢は前回調査と比較すると、男性で34歳、女性で3.5歳延長していた^{1,2)}。これらはこの10年間、血管障害の発症・進行予防を主眼において展開されてきたわが国の糖尿病治療と療養指導の一つの成果と考えられる。

一方、現在の糖尿病薬物治療が抱える課題として、高齢糖尿病患者の増加と体重増加に加えて、重症あるいは無自覚の低血糖が上げられている。患者の高齢化は、肝腎における薬物代謝障害や薬物治療に対するアドヒアランス低下を招き、体重増加は血糖コントロールの悪化を介して、しばしば使用薬物増加と悪循環を形成する。また、重症あるいは無自覚の低血糖は大血管障害や認知症の加速因子の可能性も示唆されている^{3~5)}。

そこで、日本糖尿病学会では2013年5月の理事会において、糖尿病治療に関連する重症低血糖の実態調査の実施を決議し、著者らを委員として調査委員会を設置した。

方法

日本糖尿病学会の「糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会」による、計画立案のもと、2015年7月に同学会認定教育施設631施設の研修責任者に対して調査への参加を依頼した。この調査では、「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60mg/dL未満(毛細管全血50mg/dL未満)が明らかであることが望ましい」場合を重症低血糖と定義した。調査期間は2014年4月1日から2015年3月31日の1年間とした。施設データは193施設から、症例データはそのうち113施設から総数798症例の登録があり、それぞれをこの研究の調査対象とした。

1. 施設対象の調査項目

調査対象とした施設において、救急部が併設されている場合は、年間総救急搬送件数と重症低血糖による救急搬送件数を聞き取りその割合を調査した。

調査対象とした施設における、定期受診中の糖尿病患者数、1型糖尿病患者数、2型糖尿病患者数、インスリン使用者数、スルホニル尿素(SU)薬内服者数、さらに、重症低血糖による年間受診数ならびに、年間入院数を調査した。以上の総数ならびに施設毎の人数について検討した。

2. 症例の調査項目

798症例の調査項目を以下に示す。①糖尿病の病型と性別、②年齢(歳)、③罹病期間(年)、④BMI(kg/m²)、⑤推算糸球体濾過量(eGFR)(mL/min/1.73m²)、⑥受診時の血糖値(処置前)(mg/dL)、⑦HbA1c(%), ⑧重症低血糖発症時間帯、⑨糖尿病細小血管合併症の程度、⑩低血糖の前駆症状の有無、⑪重症低血糖による重篤な合併症の有無、⑫過去に重症低血糖での受診の有無、⑬低血糖による交通事故の危険性、⑭重症低血糖に影響したと医師が判断した要因。

検討項目は、<1>糖尿病の病型の1型、2型と2群に分けて、上記項目の病型を比較した。<2>2型糖尿病患者に対しては使用していた糖尿病薬剤をインスリン使用群、SU薬使用群、インスリン及びSU薬未使用群の3群に分けてさらに検定した。尚、SU薬とインスリンを併用している者はインスリン使用群とした。解析に用いた変数の分布は平均±標準偏差、あるいは中央値(25%-75%)、割合(%)で示した。統計解析はIBM SPSS Statistics for Windows version 20.0(IBM Corp., Armonk, NY, USA)、JMP12(SAS Institute, Cary, NC, USA.)もしくはSPSS ver22.(Japan IBM, Tokyo, Japan)を用いた。2群間の比率の検定にはピアソンのカイ2乗検定、2群間の平均値の検定では、正規分布に従う場合にはStudentもしくはWelchのt検定、正規分布に従わない場合にはMann-WhitneyのU検定を行った。3群間の分布がすべて等しい位置にあるかどうかの検定にKruskal-Wallis検定を施行し、有意差があるものはBonferroniの補正を行って評価した。P<0.05を統計学的有意とした。

Table 1 施設調査

◎救急部 (調査対象 193 施設中 149 施設 (77.2 %) に併設) への受診者数	
1 施設あたりの年間総救急搬送件数	4,962 件 (2073-9910) 例,
重症低血糖による搬送件数	17.0 (8.0-32.0) 例
重症低血糖による搬送の割合	0.34 %
◎ 193 施設における糖尿病の受診患者総数とその治療内容	
定期受診中の糖尿病患者数	346,939 人
1 型糖尿病患者数 (割合)	20,553 人 (6.2 %)
2 型糖尿病患者数 (割合)	292,638 人 (87.9 %)
他の糖尿病薬併用含むインスリン使用者数 (割合)	106,645 人 (30.7 %)
インスリン非使用 SU 薬内服者数 (割合)	71,280 人 (20.5 %)
◎ 193 施設における重症低血糖による受診者数・入院者数	
重症低血糖による年間受診者数	2,237 人
1 施設あたりの重症低血糖による年間受診者数	6.5 (3.0-16.0) 人
重症低血糖による年間入院者総数	1,171 人
1 施設あたり重症低血糖による年間入院者数	4.0 (1.0-9.0) 人
}中央値 (25-75 %)}	

患者の属性情報や臨床症状等が前駆症状の有無にどの程度関与しているかを推定し、その中で前駆症状なしに有意な影響を与える因子は何かを多変量的に探索するために、多重ロジスティック回帰分析を行った。離散変数はダミー変数を用いて基準となるカテゴリーに対して、他のカテゴリーがどの程度前駆症状なしに関与しているのか評価した。オッズ比とその 95 % 信頼区間で影響度の数値化を行い、有意な影響を与えているかどうかの検定は Wald の統計量に基づき行った。この研究の施行及び内容の公開は日本糖尿病学会学術調査研究等倫理審査委員会の承認 (日糖学倫理平 26-001 号) を得たのちに、参加意思を表明した施設には、倫理審査の必要書類を送付し、各施設の倫理審査委員会での承認を得た。データ登録は Web 登録システム (症例データは匿名・非連結) を利用して、各参加施設に依頼しておこなった。本調査研究は、同学会学術調査研究委員会の予算で行った。

成 績

1. 施設の調査項目 (Table 1)

1) 救急部への受診数について

調査対象とした 193 施設中、149 施設 (77.2 %) に救急部が併設されており、1 施設あたりの同部への年間総救急搬送件数 (中央値) は 4962 件であり、このうち重症低血糖は 17.0 件 (0.34 %) をしめた。

2) 回答施設における糖尿病の受診患者総数とその治療内容について

調査対象とした 193 施設に受診中の糖尿病患者総数は 346,939 人であった。このうち、1 型糖尿病患者が占める割合は 6.2 %、2 型糖尿病患者が占める割合は 87.9 % であった。また、受診患者総数におけるインスリ

ン使用者 (他の糖尿病薬併用含む) の割合が 30.7 %、インスリン非使用 SU 薬内服者の割合が 20.5 % であった。

3) 回答施設における重症低血糖による受診者数・入院者数について

重症低血糖による年間受診総数は 2237 人であり、1 施設あたり 6.5 人であった。重症低血糖による年間入院総数は 1171 人で、1 施設あたり 4.0 人であり、重症低血糖による年間受診数の 52.3 % を占めていた。

2. 症例の調査項目

1) 病型別調査結果

①糖尿病の病型と性別は 1 型 240 人 (男 121, 女 119 人)、2 型 480 人 (男 283 人, 女 197 人)、その他 78 人 (男 60 人, 女 18 人) であり、1 型 30.1 %、2 型 60.2 %、その他 9.8 % であった (Table 2)。

②年齢は全体で 71.5 (58.0-81.0) 歳、1 型 54.0 (41.0-67.0) 歳、2 型 77.0 (68.0-83.0) 歳であり、2 型が有意に高齢であった ($P < 0.001$) (Table 2, 3, Fig. 1A)。

③罹病期間は全体で 19.9 ± 11.9 年、1 型 21.3 ± 11.7 年、2 型 20.4 ± 11.7 年となり病型で有意差はなかった ($P = 0.34$) (Table 2, 3)。

④BMI は全体では $21.6 (19.2-24.2) \text{ kg/m}^2$ 、1 型では $21.3 (18.9-24.0) \text{ kg/m}^2$ 、2 型では $22.0 (19.5-24.8) \text{ kg/m}^2$ で、2 型の方が高かった ($P = 0.003$) (Table 3)。

⑤eGFR は 1 型 $73.3 (53.5-91.1) \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、2 型 $50.6 (31.8-71.1) \text{ mL/min/1.73 m}^2$ となり、2 型の方が低値であった ($P < 0.001$) (Table 3)。

⑥受診時の血糖値 (処置前) は全体では $32.0 (24.0-40.0) \text{ mg/dL}$ 、1 型 $30.0 (22.0-40.0) \text{ mg/dL}$ 、2 型 $32.0 (26.0-40.0) \text{ mg/dL}$ であり病型で有意差はなかった ($P = 0.15$) (Table 2, 3)。

Table 2 重症低血糖患者背景

項目		分布
糖尿病の病型	n (%)	
1型糖尿病		240 (30.1 %)
2型糖尿病		480 (60.2 %)
その他 (不明含む)		78 (9.8 %)
性別 (男/女)	n (%)	464 (58.1 %)/334 (41.9 %)
年齢	中央値 (25 %-75 %)	71.5 (58.0-81.0)
糖尿病罹病期間 (年)	平均±標準偏差	19.9±11.9
BMI (kg/m ²)	中央値 (25 %-75 %)	21.6 (19.2-24.2)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	中央値 (25 %-75 %)	58.4 (35.6-80.2)
受診時の血糖値 (処置前)	中央値 (25 %-75 %)	32.0 (24.0-40.0)
HbA1c (%)	中央値 (25 %-75 %)	7.0 (6.3-8.1)
重症低血糖発症時間帯	n (%)	
0～3時		64 (8.3 %)
3～6時		41 (5.3 %)
6～9時		92 (11.9 %)
9～12時		114 (14.7 %)
12～15時		110 (14.2 %)
15～18時		105 (13.6 %)
18～21時		149 (19.3 %)
21～24時		99 (12.8 %)
低血糖の前駆症状の有無	n (%)	
無		284 (35.6 %)
有		283 (35.5 %)
不明		231 (28.9 %)
意識障害の回復の有無		
回復		780 (97.5 %)
中枢神経系の後遺症		18 (2.3 %)
重症低血糖による重篤な合併症の有無	n (%)	
無		768 (96.0 %)
有		30 (3.8 %)
その障害内容	n	
冠動脈疾患		1
不整脈		1
死亡		11
認知機能低下		8
その他		14
過去に重症低血糖での救急受診の有無	n (%)	
無		354 (44.5 %)
有		296 (37.2 %)
不明		146 (18.3 %)
交通事故の経験, 又は起こしかけた割合 (%)	n (%)	
無		567 (71.1 %)
有		15 (1.9 %)
不明		215 (27.0 %)

⑦重症低血糖発現時点のHbA1cは全体で7.0 (6.3-8.1) %, 1型7.5 (6.9-8.6) %, 2型6.8 (6.1-7.6) %であり2型で低かった(P < 0.001) (Table 2, 3, Fig. 1B).

⑧発症時間帯に関しては特別な傾向を認めなかった (Table 2).

⑨糖尿病細小血管合併症に関しては合併症の進行度に関係なく重症低血糖の発症を認めた (Table 4).

⑩重症低血糖の前駆症状の有無に関しては全体で35.5 %, 無35.6 %, 不明28.9 % (Table 2), 前駆症状の発現率は1型で41.0 %, 2型で56.9 %となり, 1型の方が前駆症状の発現率は低値であった (P < 0.001) (Table 3). 無自覚性低血糖症と考えられる前駆症状の無は有と比較して, 重症低血糖で受診時の処置前血糖が低く [有34.5 (27.5-43.0) mg/dL vs. 無30.0 (23.0-40.0)

Table 3 重症低血糖関連項目の糖尿病の病型別比較

項目	1 型糖尿病 (n=240)	2 型糖尿病 (n=480)	p
年齢 (歳)	54.0 (41.0-67.0)	77.0 (68.0-83.0)	< .0001
糖尿病の罹病期間 (年)	21.3 ± 11.7	20.4 ± 11.7	0.344
BMI (kg/m ²)	21.3 (18.9-24.0)	22.0 (19.5-24.8)	0.003
処置前の血糖値 (mg/dL)	30.0 (22.0-40.0)	32.0 (26.0-40.0)	0.15
HbA1c (%)	7.5 (6.9-8.6)	6.8 (6.1-7.6)	< .0001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	73.3 (53.5-91.1)	50.6 (31.8-71.1)	< .0001
前駆症状の発現率 (%)	41.0	56.9	< .0001
中枢神経系の後遺症率 (%)	0.80	2.90	0.074
重症低血糖による受診歴率 (%)	67.8	33.1	< .0001
受診歴がある患者の総受診回数 (回)	3.0 (1.0-5.0)	1.0 (1.0-2.0)	< .0001
交通事故の経験, 又は起こしかけた割合 (%)	4.9	1.3	0.023

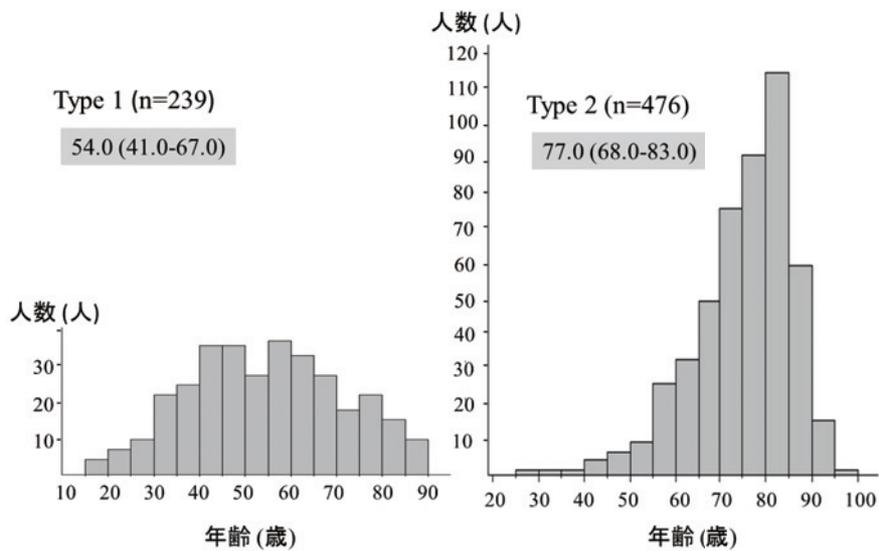


Fig. 1A 重症低血糖患者の病型別年齢の分布

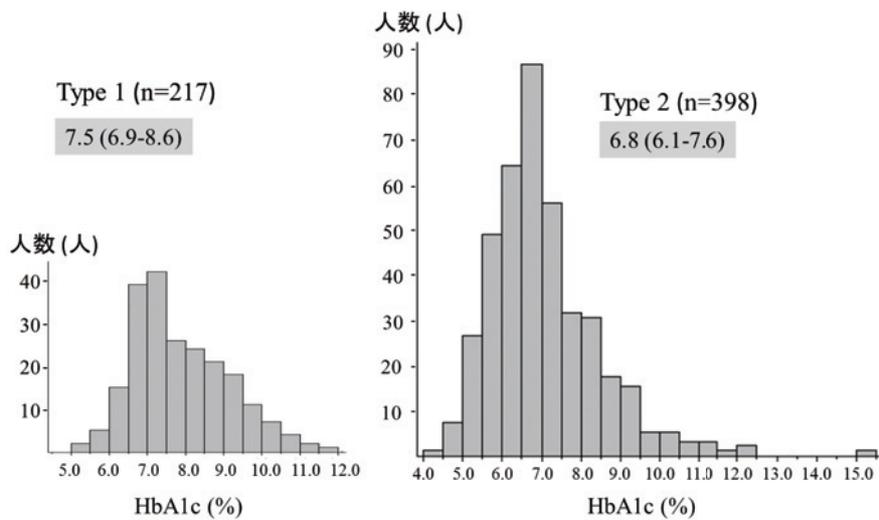


Fig. 1B 重症低血糖患者の病型別 HbA1c の分布

Table 4 糖尿病患者の合併症の程度

腎症	病期	症例数	(%)
	1期	235	29.5
	2期	124	15.6
	3期	105	13.2
	4期	78	9.8
	5期	44	5.5
	不明	211	26.5
網膜症	病期	症例数	(%)
	非糖尿病網膜症 (NDR)	182	22.8
	単純網膜症 (SDR)	106	13.3
	前増殖網膜症 (PPDR)	56	7.0
	増殖網膜症 (PDR)	75	9.4
	失明	6	0.8
	不明	373	46.7
末梢神経系障害の有無		症例数	(%)
	無	147	18.4
	有	306	38.4
	不明	344	43.2
自律神経障害の有無		症例数	(%)
	無	175	22.0
	有	218	27.4
	不明	403	50.6

mg/dL, $P < 0.005$], 糖尿病末梢神経障害 (有 61.1 % vs. 無 71.0, $P < 0.05$) および自律神経障害の有病率 (有 47.9 % vs. 無 59.7 %, $P < 0.05$) が高率であった (Table 5A). さらに, 前駆症状の有無を結果変数に, 年齢, 罹病期間, HbA1c, 処置前の血糖値, BMI, 腎症分類, 病型, 神経障害を説明変数としたロジスティック回帰解析の結果, 前駆症状無の有意な説明変数として1型糖尿病, BMI 低値, 処置前の血糖低値, 末梢神経障害ありが抽出された (Table 5B).

①中枢神経症状の後遺症は全体で 2.3 %, 1型で 0.8 %, 2型の 2.9 % でみられた (Table 2, 3).

②過去に重症低血糖での救急受診の有無は全体で有 37.2 %, 無 44.5 %, 不明 18.3 %, 重症低血糖による再診率は1型では 67.8 %, 2型では 33.1 % となり, 1型の方が再診率は高かった ($P < 0.001$) (Table 2, 3).

③交通事故の経験, 又は起こしかけた経験は全体で有 1.9 %, 無 71.1 %, 不明 27.0 % であった. 交通事故の経験, 又は起こしかけた体験率は1型で 4.9 %, 2型で 1.3 % となり, 1型の方が高かった ($P = 0.023$) (Table 2, 3).

④重症低血糖に影響したと医師が判断した要因としては, 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 %, 過剰な運動 4 %, その他 10 % であった (Fig. 2).

2) 2型糖尿病患者の薬剤別重症低血糖発症関連因子の比較 (Table 6)

2型の治療薬はインスリン使用群 (SU 薬併用 29 人含む) 292 人 (60.8 %), SU 薬群 (インスリン未使用) 159 人 (33.1 %), インスリン・SU 薬未使用群 29 人 (6.0 %) であった (Fig. 3). インスリン群の年齢 74.0 (65.0-81.0) 歳に比較して, SU 群の年齢は 81.0 (75.0-85.0) 歳, インスリン・SU 薬未使用群 77.0 (69.0-83.0) 歳であり, SU 群とインスリン・SU 薬未使用群が高齢 ($P < 0.001$) であった (Table 6). 高齢者の比率はインスリン群では 65 歳以上が 76.4 %, 75 歳以上が 47.3 % を占め, SU 薬群ではそれぞれ 96.2 %, 77.4 % を占めた (Fig. 4A). インスリン群の HbA1c 7.2 (6.5-8.1) % に比較して SU 群の HbA1c 6.4 (5.8-6.9) %, インスリン・SU 薬未使用群 6.0 (5.5-6.5) % となり, SU 群とインスリン・SU 薬未使用群の HbA1c は低値 ($p < 0.001$) であった (Table 6). また HbA1c 低値者の比率では, インスリン群では 7 % 以下が 46.8 %, 7.5 % 以下が 63.6 %, SU 群ではそれぞれ 80.6 %, 89.9 % を占めた (Fig. 4B).

インスリン・SU 薬未使用群のうちグリニド薬使用 (DPP4 阻害薬併用 4 人含む) 7 人と DPP4 阻害薬使用 (グリニド薬未使用) 8 人で重症低血糖がみられ, それぞれ年齢は 84.0 (81.0-86.0) 歳, 75.0 (71.0-81.0) 歳, HbA1c は 6.5 (6.2-6.6) %, 6.3 (5.8-6.4) %, BMI は 21.2 (17.9-

Table 5A 前駆症状の自覚の有無別比較

項目	前駆症状の有無				p
	なし	n	あり	n	
糖尿病の病型 1 型 (%) / 2 型 (%)	111 (44.2) / 140 (55.8)	251	77 (29.4) / 185 (70.6)	262	p < 0.0001
重症低血糖発生時の年齢	70.0 (56.0-80.0)	283	70.0 (57.0-80.0)	282	p = 0.565
糖尿病の罹病期間 (年)	19.0 (11.0-28.0)	243	20.0 (11.0-29.0)	233	p = 0.815
BMI	21.2 (18.9-24.1)	266	22.1 (19.9-24.7)	244	p = 0.004
受診時 (初回検査値) の処置前の血糖値	30.0 (23.0-40.0)	233	34.5 (27.5-43.0)	228	p = 0.001
重症低血糖発生時の HbA1c 値	7.2 (6.5-8.3)	255	7.2 (6.5-8.1)	239	p = 0.615
重症低血糖発生時の血清クレアチニン値	0.9 (0.7-1.4)	261	0.9 (0.7-1.4)	264	p = 0.365
重症低血糖発生時の eGFR	59.7 (36.2-80.4)	261	58.1 (35.3-79.1)	264	p = 0.608
末梢神経障害あり (%)	142 (71.0)	200	99 (61.1)	162	p = 0.047
自律神経障害あり (%)	108 (59.7)	181	67 (47.9)	140	p = 0.035

Table 5B 前駆症状なしを予測する各因子のロジスティック回帰分析
(全ての変数に欠損がない 211 例, 前駆症状: なし (119 例) 前駆症状: あり (92 例))

因子	95 % 信頼区間			
	オッズ比	95 % 下限	95 % 上限	p- 値
重症低血糖発生時の年齢	1.012	0.988	1.037	0.320
糖尿病の罹病期間 (年)	0.975	0.944	1.008	0.139
重症低血糖発生時の HbA1c 値	0.873	0.679	1.123	0.291
受診時 (初回検査値) の処置前の血糖値	0.967	0.944	0.991	0.006
BMI	0.884	0.813	0.962	0.004
腎症の病期				0.447
1 期	基準値			
2 期	0.763	0.321	1.811	0.539
3 期	1.998	0.748	5.339	0.168
4 期	0.883	0.245	3.173	0.848
5 期	0.934	0.247	3.538	0.920
糖尿病の病型				
1 型	基準値			
2 型	0.374	0.159	0.880	0.024
末梢神経障害				
なし	基準値			
あり	3.191	1.265	8.052	0.014
自律神経障害				
なし	基準値			
あり	1.336	0.562	3.176	0.511

24.2) kg/m², 22.4 (19.5-24.1) kg/m²であった。残りの 14 人は年齢 67.5(60.0-78.0) 歳, HbA1c 5.5(4.9-5.8) %, BMI 18.4(17.1-21.6) となり, HbA1c, BMI が低い傾向にあった。

腎症の病期とインスリン・SU薬の使用状況を Fig. 5 に示す。2 型において 1 型と比較して, 腎症の病期が進行していた。2 型での SU 薬群とインスリン群との間で腎症の病期に差がなく, SU 薬を使用している 2 型糖尿病患者の 50 % が 3 期以降の腎症を合併していた。

考 察

今回の調査は, 日本糖尿病学会認定教育施設 631 施設の研修責任者に対して調査への参加を依頼し, 「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) が明らかであることが望ましい」場合を重症低血糖患者と定義し, その実態の把握を試みた。

施設データは 193 施設から回答を得た。我が国において, 重症低血糖に関するこのような大規模調査は前例がない。重症低血糖による救急部受診数は 4,962 件

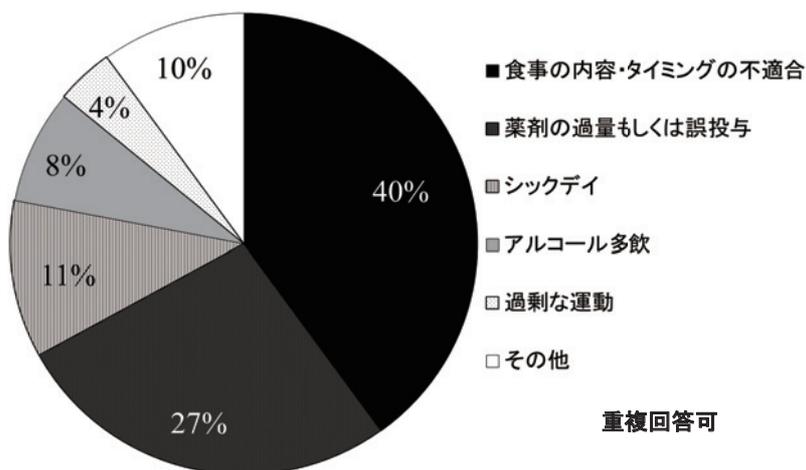


Fig. 2 重症低血糖に影響した要因 (医師の判断)

Table 6 2型糖尿病患者における薬剤別の重症低血糖関連因子の比較

	インスリン群	SU薬群	インスリン・SU薬未使用群
N	292	159	29
年齢 (歳)	74.0 (65.0-81.0)	81 (75.0-85.0)***	77.0 (69.0-83.0)***
HbA1c (%)	7.2 (6.5-8.1)	6.4 (5.8-6.9)***	6.0 (5.5-6.5)***
処置前の血糖値 (mg/dL)	32.0 (25.0-41.0)	33.0 (27.0-38.0)	31.5 (23.5-42.0)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	55.9 (36.1-75.4)	42.3 (29.9-59.9)***	39.5 (14.4-70.3)
BMI (kg/m ²)	22.7 (19.6-25.2)	22.7 (19.7-24.8)	20.6 (18.1-23.8)

P value : vs インスリン群, ***p<0.001

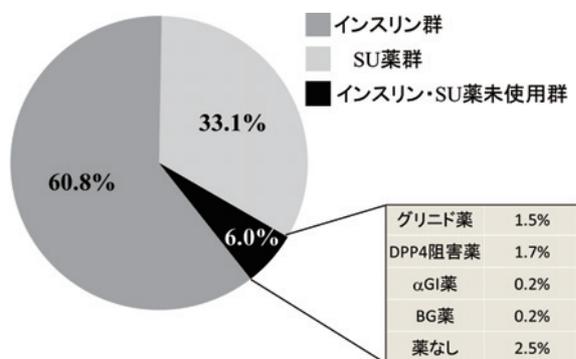


Fig. 3 2型糖尿病患者の重症低血糖の原因薬剤

で、年間総救急搬送件数の0.34%であった (Table 1)。平成26年の救急搬送数は約540万件と総務省から報告されており⁶⁾、今回の調査は学会の認定施設を対象として実施されたものであり、この施設に併設された救急部への搬送例からの推定ではあるが、国内の重症低血糖の搬送例はおよそ2万件/年程度と推計された。また今回の調査では、回答施設の延べ346,939人の糖尿病患者から2237例 (0.64%)の重症低血糖が抽出されたことから、2014年の厚生労働省による受療中の糖尿病患者数が316.6万人である報告⁷⁾に基づいても、同様

に約2万件/年と推計された。

海外からの低血糖に関する報告の代表として、米国における救急診療部受診に関する報告を挙げる事ができる⁸⁾。米国の58救急診療部における、低血糖を含む薬剤関連の全ての有害事象による受診に関する調査によると、2013-2014年に42585件の受診が登録され、そのうち27.3%が入院していると報告されている。救急診療部を受診した薬剤関連有害事象の内訳は、抗凝固薬が17.6%と最多で、次いで抗菌薬16.1%、糖尿病治療薬13.3%の順であった。糖尿病治療薬別にみると、インスリンが4859件で第2位、メトホルミンが766件で第8位であり、SU薬は上位15位までの原因薬剤には含まれていなかった。ただし、65歳以上の症例に限れば、SU薬であるグリピザイド (国内未発売)、グリベンクラミド、グリメピリドはそれぞれ第8、14、15位に位置付けられた。また入院の割合では、インスリンが34.8%、経口血糖降下薬が53.0%、糖尿病関連薬が全体で38.5%であった。この米国における経口血糖降下薬による入院の割合53.0%という値は直接比較できないものの、今回の調査した重症低血糖の受診者中の入院率52.3%に近似していた。

米国からは、2007-2011年におけるインスリンによる

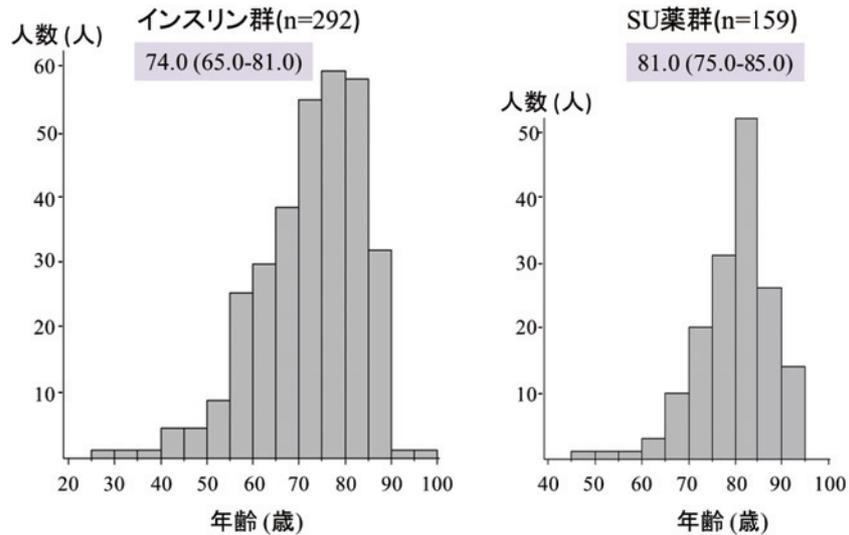


Fig. 4A 2型糖尿病患者の薬剤別の年齢の分布

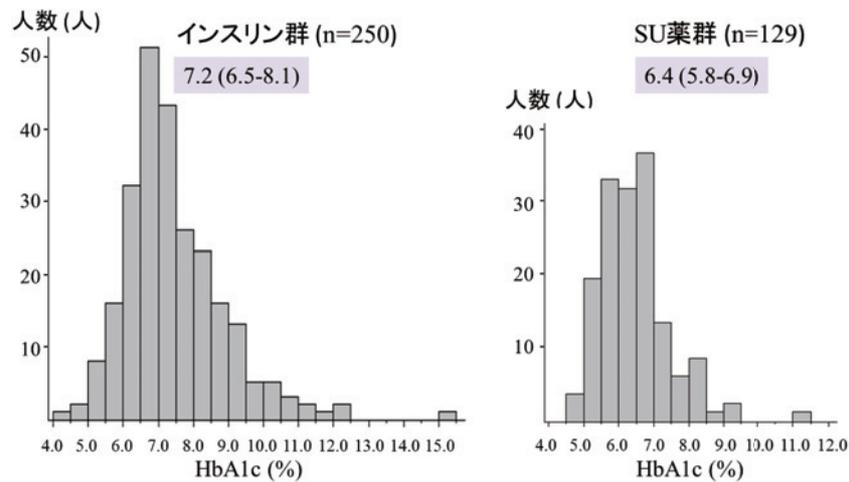


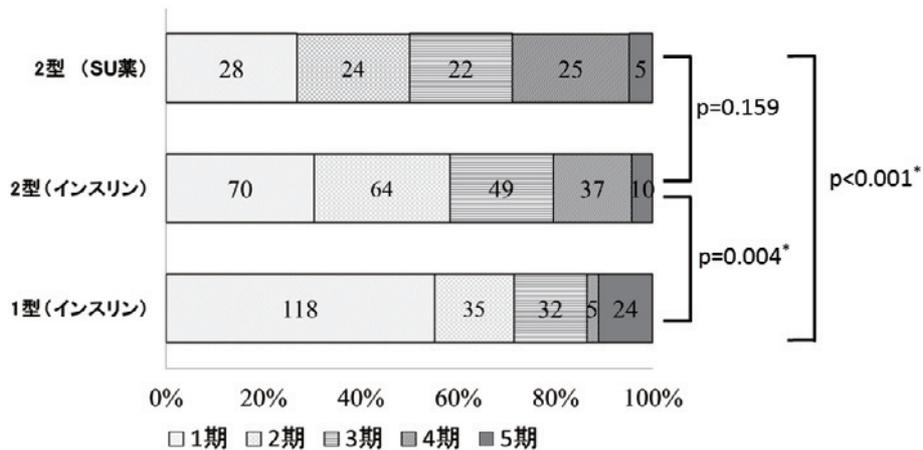
Fig. 4B 2型糖尿病患者の薬剤別のHbA1cの分布

低血糖、もしくはインスリンの種類間違い、過剰投与等のインスリン関連の原因による救急部受診者 8100 例のデータから国家レベルの実態を推定した報告もある。この報告によると、米国では、上記の理由により、1 年間に 97648 人が救急部を受診し、このうち 29.3% が入院すること、神経学的に重症な症状が 60.6% にみられ、50 mg/dL 以下の血糖値が 53.4% で観察されると推定されている⁹⁾。

低血糖はこれまで一般的に血糖値が 70 mg/dL 未満で診断される¹⁰⁾。また、2016 年に米国と欧州の糖尿病学会からの合同ステートメントとして、『臨床研究などで用いるべき低血糖の基準として、自己測定による静脈血換算血糖値、持続血糖モニタリングの間質液ブドウ糖濃度、あるいは静脈血漿血糖値が、非糖尿病患者で生理的に来し得ない 54 mg/dL 未満の場合と他者の介助を要する意識障害を呈した重度低血糖とする』こと

が提唱された¹¹⁾。今回の調査は糖尿病治療に起因する重症低血糖に焦点を当てたものであるため、自己のみでは対処できない低血糖症状があることを優先し、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)が明らかであることが望ましいとして重症低血糖患者を定義した。今回の調査でも、処置前血糖値が 60 mg/dL 以上の症例が、1 型、2 型糖尿病のいずれにおいても 3.9% 認められ、必ずしも血糖値だけでは低血糖の重症度を診断することはできず、症状と血糖値の両方に基づき診断する本調査の基準は妥当なものと考えられる。

重症低血糖のリスク因子として、病型¹²⁾、加齢³⁾、SU 薬^{14,15)}、インスリン治療^{9,12,16)}、HbA1c 低値^{5,17)}、長期間の罹病期間^{12,13)}などが報告されている。今回の調査でも、回答施設における総外来通院患者の 6.2% を占める 1 型糖尿病患者が、重症低血糖の 30% と高率に認めら



p値は、1・2期と3・4・5期に分けたときのカイ2乗検定での結果である。

*は、Bonferroni法による多重比較検定で、有意水準5%で有意である組合せを示す。

Fig. 5 各病型と治療別の腎症病期の比率

れた (Table 1, 2). Fig. 1A に示すように 1 型糖尿病では重症低血糖の発症はいずれの年代においても認められるのに対し、2 型糖尿病では 65 歳以上の高齢者が 83.4 % を占め、中央値が 77.0 歳となり高齢者に多いことが明らかである。発症時の HbA1c に関しては、2 型糖尿病では 1 型糖尿病よりも有意に低く、2 型では HbA1c 7 % 以下が 59.8 %、7.5 % 以下が 73.4 % を占めたのに対して 1 型ではそれぞれ 31.8 %、50.0 % であった。また 1 型では HbA1c が 9 % 以上の高値の症例でも重症低血糖の発症が多く認められた (Fig. 1B)。年齢と HbA1c の分布には病型による特徴の違いが確認された。

2 型糖尿病の使用薬剤では、インスリンが 60.8 % と最も多く、ついで SU 薬が 33.1 % となり、この 2 剤で 94 % を占めていた (Fig. 3)。岩倉らは、自施設救急部に 2008 年から 3 年間に搬送された 2 型糖尿病の重症低血糖患者 135 人の解析から、インスリン治療よりも SU 薬治療がその原因として高率であることを報告し、SU 薬による重症低血糖の問題を指摘している¹⁸⁾。2010 年には SU 薬と DPP-4 阻害薬併用による重症低血糖の問題が出現し、日本糖尿病学会から SU 薬の使用について注意勧告が出された¹⁹⁾。本研究は 2014 年から 1 年間の調査研究であり、SU 薬使用患者よりインスリン使用患者が多くなっていったことから、ここ数年で SU 薬の使用方法が見直されてきている可能性がある。一方、SU 薬治療者はインスリン治療者よりも高齢かつ HbA1c が低値であったことは同一の結果であった。特に SU 薬を使用する場合には患者の年齢を考慮して HbA1c の目標設定が低すぎないかを十分に検討して使用する必要があることを示唆している。Fig. 4

A に示すようにインスリン群の年齢は 65 歳以上が 76.4 %、75 歳以上が 47.3 % を占め、SU 薬群ではそれぞれ 96.2 %、77.4 % を占めた。また HbA1c に関しては Fig. 4B に示すように、インスリン群では 7.0 % 以下が 46.8 %、7.5 % 以下が 63.6 %、SU 群ではそれぞれ 80.6 %、89.9 % を占めた。2016 年、日本糖尿病学会と日本老年学会の合同委員会から提唱された高齢者糖尿病の血糖コントロール目標値 (HbA1c 値) が、インスリンや SU 薬の使用がある場合には、認知機能と ADL の障害の程度に応じて HbA1c の下限値を 6.5 % ~ 7.5 % に設定されたことは、今回の調査から見ても妥当な指標であると考えられる²⁰⁾。ただし、SU 薬群とインスリン群では年齢、HbA1c 分布に上記のような違いがあり、今後両者を同等に扱うのではなく、目標値をさらに分ける必要が示唆された。また重症低血糖を起こした 2 型糖尿病患者の 6 % において、SU 薬もインスリンも使用していない患者が存在したが、このうちグリニド薬使用者が 1.5 %、DPP4 阻害薬使用者が 1.7 %、糖尿病薬未使用者が 2.5 % を占めたことから (Fig. 3)、このインスリン分泌促進系の両剤と重症低血糖の因果関係をどう解釈するかは難しい問題である。インスリンおよび SU 薬の未使用者では、BMI や HbA1c が低い傾向にあり、また低栄養状態の関与の可能性もあるが、さらに今後の分析が必要である。

また 2 型糖尿病では、1 型糖尿病と比較し、腎機能 (eGFR) が低下しており (Table 3)、これまでに重症低血糖の受診歴がない症例を多く認めた (Table 3)。SU 薬を内服していた 2 型糖尿病患者の半数が腎症 3 期以降であった。SU 薬は腎症の進行に合わせて慎重投与、禁忌とされており、SU 薬の適切な使用が必要である

(Fig. 5). また、本調査では SU 薬の種類に関して調査を行ったが、背景となる使用頻度が明確でなかったため、腎機能を含め薬剤別による重症低血糖への影響は明らかにできなかった。

わが国の糖尿病専門医により作成されたデータベースによれば、2 型糖尿病患者の平均年齢は約 65 歳、平均 BMI は約 25 kg/m²、そして平均 HbA1c は 7.1 % と報告されている²¹⁾。本調査研究の重症低血糖をきたした 2 型糖尿病患者では、日本の平均的 2 型糖尿病患者と比較して明らかに高齢で BMI が低く、HbA1c は少し低値であった。これらの症例は殆どがインスリンまたは SU 薬での治療を受けていることから、非肥満の内因性インスリン分泌能が低下した症例が多いと推察された。また、BMI 低値の高齢者には、フレイルやサルコペニアによる体重減少症例も含まれると考えられた。BMI 低値者への超速効型インスリン投与は、インスリン吸収速度が早いことが示唆されており、食後低血糖を起こす危険性が高いことが関連した可能性もある²²⁾。さらに SU 薬使用者では、加齢および罹病期間の長期化によると考えられる腎障害により、薬剤の作用が慢性的に増強しやすい状態も加わり、HbA1c の低下や低血糖の重症化が促進されたと考えられた。

以上のように、高齢の 2 型糖尿病患者が増加する現状においては、過去の重症低血糖の有無にかかわらず、年齢、HbA1c、腎機能、インスリンまたはインスリン分泌促進系薬剤の使用などに注意を払いながら、治療の見直しや指導の適正化を行うことが必要である。

重症低血糖の発症に関連する要因として、食事の内容やタイミングの不適合、アルコールの多飲、シックデイなどが大半を占め、薬剤の誤投与などでヒューマンエラーが含まれるものもあったが(Fig. 2)、多くの重症低血糖は適切な治療法の選択と患者指導により回避可能であることが示唆された。Dose Adjustment for Normal Eating-Hypoglycemia Awareness Restoration Training (DAFNE-HART) 研究²³⁾では、低血糖の自覚性が低下した 1 型糖尿病患者を対象に、低血糖の基礎知識、低血糖症状の多様性と患者固有の特徴的症状の抽出、低血糖への対応指導が行われることによって、その後 1 年間の重症低血糖は認めず、中等度の低血糖も著しく減少することが報告されている。このような低血糖を予防するための指導法や教材の確立がわが国でも喫緊の課題である。

低血糖発症時の前駆症状は、1 型糖尿病では 41.0 %、2 型糖尿病では 56.9 % に認められた (Table 3)。したがって、重症低血糖に陥る前の低血糖症状の無自覚化は、1 型では 59.0 %、2 型でも 43.1 % と高頻度であり、重症低血糖の重要な背景因子であると考えられた。Geddes J らは、1 型糖尿病患者の 19.5 % に低血糖の無

自覚化が認められ、重症低血糖の発症リスクが 6 倍高まることを報告している²⁴⁾。また、インスリン治療中の 2 型糖尿病においても、低血糖の無自覚化が 9.8 % に認められ、重症低血糖の発症頻度を 17 倍高めることが示されている²⁵⁾。無自覚性低血糖の病態は、反復する低血糖から脳を保護する適応反応であり、低血糖に対する拮抗応答閾値が低下した状態とされる²⁶⁾。今回、低血糖発症時の処置前血糖値が前駆症状のない群で低値であることは、血糖応答閾値の低下、それによる血糖上昇反応の減弱を反映したためと考えられる。またそれ以外の無自覚性低血糖に関連する因子として 1 型糖尿病、BMI 低値、末梢神経障害が抽出された (Table 5 B)。BMI 低値は 1 型糖尿病患者が高頻度であることが一因と考えられるが、2 型糖尿病においても BMI 低値は低血糖の重症化と関連していると考えられるため、今後 BMI と低血糖の重症化と無自覚化に関するより詳細な調査が必要と考えられた。神経障害と無自覚性低血糖の関連性の有無に関しては議論があるが^{27, 28)}、今回の調査結果では、無自覚性低血糖には自律神経障害よりも末梢神経障害がより強く関連することが示された。今回の調査は自律神経障害の判定に関して統一基準を用いたり定量化したりした研究でないため、臨床の場で容易かつ早期から診断可能な末梢神経障害が説明因子として選択され、交絡因子である自律神経障害は選択されなかったと考えられた。

意識障害を来した重症低血糖は中枢神経症状を後遺する場合があるが、今回の調査においても、798 症例中 18 例に中枢神経系の後遺症を併発し、また 8 例に認知機能の低下が認められ、最も頻度の高い合併症であった (Table 2)。高齢者において重症低血糖は認知機能低下と関連し²⁹⁾、重症低血糖の頻度が増加すれば、将来の認知症のリスクが増大することも報告されている³⁰⁾。重症低血糖はとくに高齢者に多く認められるため、その認知機能や中枢神経症状への影響を多数例で詳細に解析し、予防を含めた具体的対策の構築が急がれる。また、重症低血糖は不整脈や冠動脈疾患そして死亡に関連することが知られている³¹⁻³³⁾。本調査でも、11 例の死亡が報告されたが (Table 2)、不整脈と冠動脈疾患は各 1 例と低い頻度であり、限られた症例での後ろ向き調査のため、直接的死亡原因と不整脈や冠動脈疾患の関連は明らかではなかった。

重症低血糖の既往および HbA1c の低値は交通事故の発症リスクを高めることが知られている³⁴⁾。本調査でも、重症低血糖と交通事故の経験、または起こしかけた事例に関し調査した。患者個人への直接的調査ではなく、主治医を介しての調査であったが、15 例に交通事故の経験または起こしかけた事例が報告された (Table 2)。ヒヤリハット事例を含む回答枝であったこ

とを勘案すると、必ずしも多い事例ではない可能性があるが、事故は甚大な社会的損失につながるものであり、今回明らかとなった重症低血糖の高リスク者、とくに自覚症状がない患者への運転時の低血糖の予防および対応に対する教育が必要である。

今回の調査の限界は、糖尿病専門医が勤務する日本糖尿病学会認定教育施設を中心に行われた研究であり、施設の回答率は631施設中193施設(30.5%)であり、症例データは113施設(17.9%)から798症例と限定されたものであった。また、2型糖尿病はかかりつけ医が主に診療するため、今回の2型糖尿病における重症低血糖の調査結果は、必ずしも、わが国における一般的な糖尿病診療の実態を完全には反映しきれていない可能性もある。さらに、主治医への後向きアンケート調査であり、前駆症状の自覚性の評価、神経障害や網膜症などの合併症の診断、認知機能への影響などに関し正確に評価できなかったことが考えられる。しかし、本邦で初めての多施設調査研究として、重症低血糖が及ぼす社会的影響の大きさ、さらにその実態と背景因子を明らかにし得たことから、今後もさらに広範で詳細な調査は必要であるが、わが国の糖尿病薬物治療における重要な注意点を喚起することには一定の貢献を果たしたものと考える。

本研究により、わが国の糖尿病治療に関連する重症低血糖の実態が初めて明らかになった。重症低血糖は救急部へ搬送される0.34%を占め、そのうち約30%が1型糖尿病で、約60%が2型糖尿病であった。1型では比較的広範な年齢層に重症低血糖が発症するに対し、2型では高齢で腎機能が低下し、HbA1cが低値の症例が多く、殆どの症例はインスリンまたはSU薬による治療を受けていた。重症低血糖による認知症の合併、中枢神経症状の後遺、さらには死亡例も認められるため、今後は重症低血糖の高リスク例や既往のある例に対し、低血糖の教育と治療の適正化による発症予防対策が急務であることが明確となった。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 難波光義: 講演料(三和化学研究所, サノフィ, ノボ ノルディスクファーマ, アストラゼネカ, ノバルティスファーマ, 日本イーライリリー, 田辺三菱製薬, 興和創薬), 研究費(治験, 受託研究費, 共同研究費など)・助成金などの総額(アークレイマーケティング), 奨学(奨励) 寄付金などの総額(アステラス製薬, ノボ ノルディスクファーマ, 三和化学研究所, 協和発酵キリン, 興和創薬, 小野薬品工業, 第一三共, 帝人ファーマ, 田辺三菱製薬, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 武田薬品工業, サノフィ, 大日本住友製薬, アストラゼネカ, ファイザー), 企業などが提供する寄附講座(田辺三菱製薬, 日本イーライリリー, 三和化学研究所), 西村

理明: 講演料(サノフィ, 日本メドトロニック, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 武田薬品工業, キッセイ薬品工業, 日本イーライリリー, ノボ ノルディスクファーマ, アステラス製薬), 赤澤宏平: 奨学(奨励) 寄付金などの総額(がん集中的治療研究財団, 医療情報研究会, 日本糖尿病学会), 松久宗英: 講演料(サノフィ, ノバルティスファーマ, ノボ ノルディスクファーマ, 田辺三菱製薬, アステラス製薬, 武田薬品工業, 日本イーライリリー), 研究費(治験, 受託研究費, 共同研究費など)・助成金の総額(第一三共, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 田辺三菱製薬, 徳島データサービス, アステラス製薬), 渥美義仁: 講演料(アークレイマーケティング, アステラス製薬, 日本イーライリリー, MSD, 小野薬品工業, サノフィ, 大正富山医薬品, 田辺三菱製薬, ノボ ノルディスクファーマ, ノバルティスファーマ, 日本ベクトン・ディッキンソン), 佐藤 譲: 講演料(アステラス製薬, 日本イーライリリー, 小野薬品工業, 武田薬品工業, アストラゼネカ, サノフィ, 田辺三菱製薬, 大日本住友製薬, 日本ベーリンガーインゲルハイム, MSD), 山内敏正: 講演料(武田薬品工業, MSD, アストラゼネカ), 奨学(奨励) 寄付金などの総額(日本ベーリンガーインゲルハイム, ノボ ノルディスクファーマ, アステラス製薬, 小野薬品工業, 田辺三菱製薬, 第一三共, 武田薬品工業, MSD, サノフィ)

謝 辞

本調査にあたり、詳細なデータ解析に多大なご尽力を頂きました新潟大学医歯学総合病院医療情報部の渡邊真理様、そして倫理的側面からご指導頂きました日本糖尿病学会顧問看護師の山田雅康先生、また調査全般にわたり素晴らしい事務的支援を頂きました日本糖尿病学会事務局の佐藤真葵様と柴崎仁美様には、厚く御礼申し上げます。

また、多大なご尽力のもと貴重なデータをご提供いただきました次の日本糖尿病学会認定教育施設の先生方に深く感謝の意を表します。

北海道大学病院内科 I 大塚吉則, 北海道大学病院内科 II 三好秀明, 札幌医科大学第二内科 三木隆幸, 旭川十字病院糖尿病・内分泌内科 森川秋月, 旭川医科大学病院糖尿病内科(旧第二内科) 羽田勝計, 社会医療法人延山会西成病院糖尿病センター糖尿病内科 渥美敏也, NTT 東日本札幌病院糖尿病内分泌内科 吉岡成人, 医療法人萬田記念病院糖尿病センター 中山秀隆, JA 北海道厚生連帯広厚生病院第三内科 越谷 剛, 八戸市立市民病院内分泌糖尿病科・内科 工藤貴徳, 弘前大学医学部附属病院内分泌・代謝・感染症内科 村上 宏, 独立行政法人労働者健康福祉機構東北労災病院糖尿病代謝センター 赤井裕輝, 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター内分泌代謝内科 櫻井華奈子, NTT 東日本東北病院糖尿病代謝内科 佐藤譲, 明和会中通総合病院糖尿病内科 栗崎 博, 市立秋田

総合病院糖尿病代謝内科 細葉美穂子, 秋田大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科 山田祐一郎, 大館市立総合病院内分泌・代謝・神経内科 池島 進, 社会福祉法人恩賜財団済生会山形済生病院糖尿病内科 山口 宏, 福島県立医科大学附属病院糖尿病内分泌代謝内科 佐藤博亮, 財団法人太田総合病院附属太田西ノ内病院糖尿病内科 鈴木 進, 医療法人健清会那珂記念クリニック内科 遅野井健, 獨協医科大学病院内分泌代謝内科 麻生好正, 獨協医科大学日光医療センター糖尿病・内分泌内科 伴場信之, 戸田中央総合病院内科 田中彰彦, みさと健和病院内科 宮崎康, 秀和総合病院内分泌・糖尿病内科 赤座 至, 社会医療法人財団石心会埼玉石心会病院糖尿病内科 根田 保, 埼玉医科大学総合医療センター内分泌・糖尿病内科 松田昌文, 学校法人北里研究所北里大学メディカルセンター内分泌代謝内科 高田哲秀, 千葉市立青葉病院内分泌・糖尿病代謝内科 山本恭平, 千葉大学医学部附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科 横手幸太郎, 独立行政法人国立病院機構千葉東病院内科 関 直人, 医療法人社団誠馨会千葉中央メディカルセンター糖尿病センター 金塚 東, 東京女子医科大学八千代医療センター糖尿病・内分泌代謝内科 橋本尚武, 日本大学病院小児科 浦上達彦, 日本大学病院内科 藤城 緑, 公益財団法人朝日生命成人病研究所附属医院糖尿病代謝科 岩本安彦, 国際医療福祉大学三田病院糖尿病内科(糖尿病・内分泌) 小山一憲, 北里研究所病院糖尿病センター 山田 悟, 順天堂大学医学部附属順天堂医院糖尿病・内分泌内科 綿田裕孝, 東京大学医学部附属病院内科 門脇 孝, 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター糖尿病・代謝・内分泌内科 横田太持, NTT 東日本関東病院糖尿病・内分泌内科 林 道夫, 東邦大学医療センター大森病院糖尿病・代謝・内分泌センター 弘世貴久, 大森赤十字病院糖尿病・内分泌内科 北里博仁, 公立学校共済組合関東中央病院代謝内分泌内科 宮尾益理子, 東京都保健医療公社大久保病院内分泌代謝内科 足立淳一郎, 東京女子医科大学糖尿病・代謝内科 内潟安子, 河北総合病院糖尿病・内分泌代謝内科 岡田光正, 城西病院内科 笠原 督, 帝京大学医学部附属病院内科 江藤一弘, 杏林大学医学部附属病院糖尿病・内分泌・代謝内科 石田均, 公立昭和病院内分泌・代謝内科 貴田岡正史, 社会医療法人社団健生会立川相互病院内分泌代謝科 住友秀孝, 青梅市立総合病院内分泌糖尿病内科 原 義人, 医療法人社団ユスタヴィア多摩センタークリニックみらい糖尿病・脂質代謝内科 藤井仁美, 独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院糖尿病内分泌内科 浜野久美子, 虎の門病院分院内科総合診療科(糖尿病・代謝科) 渡部ちづる, 聖マリアンナ医科大学病院代謝・内分泌内科 田中 逸, 独立行政法人労働者健康福祉機構横浜労災病院内分泌・糖尿病センター 西川哲男, 昭和大学藤が丘病院糖尿病・代謝・内分泌内科 長坂昌一郎, 済生会横浜市東部病院糖尿

病・内分泌内科 比嘉真理子, 横浜市立みなと赤十字病院糖尿病内分泌内科 渡辺孝之, 横浜市立大学附属病院内分泌・糖尿病内科 寺内康夫, 医療法人社団ジャパンメディカルアライアンス海老名総合病院・糖尿病センター 大森安恵, 医療法人徳洲会湘南藤沢徳洲会病院内分泌・糖尿病内科 河崎さつき, 藤沢市民病院糖尿病・内分泌内科 高野達朗, 平塚共済病院内分泌代謝科 山口実菜, 東海大学医学部付属病院腎・内分泌・代謝内科 豊田雅夫, 新潟大学医歯学総合病院血液・内分泌・代謝内科 曾根博仁, 新潟大学医歯学総合病院腎・膠原病内科 斎藤亮彦, 新潟大学医歯学総合病院小児科 小川洋平, 新潟県厚生連佐渡総合病院内科 百都 健, 金沢医科大学病院内分泌・代謝科 古家大祐, 独立行政法人国立病院機構金沢医療センター内科(内分泌代謝) 長岡 匡, 社会医療法人財団董仙会恵寿総合病院内科 宮本正治, 福井県立病院内分泌・代謝科 若杉隆伸, 甲府共立病院内科 森岡未千子, 飯田市立病院内科 小林陸博, 岐阜市民病院総合診療・リウマチ膠原病センター(総合内科・リウマチ膠原病科) 石塚達夫, 岐阜県総合医療センター糖尿病・内分泌内科 大洞尚司, 社会医療法人蘇西厚生会松波総合病院内科 林 慎, 羽島市民病院内分泌・糖尿病 内科 長井孝太郎, 津市医師会病院内科 今井龍幸, 木沢記念病院内分泌代謝科 高見和久, 順天堂大学医学部附属静岡病院糖尿病・内分泌内科 佐藤文彦, 公益社団法人有隣厚生会富士病院糖尿病内科 佐藤 賢, 静岡県立総合病院糖尿病・内分泌代謝センター 井上達秀, 静岡市立静岡病院内分泌・代謝内科 脇 昌子, JA 静岡厚生連遠州病院内分泌内科 飯野和美, 聖隷浜松病院内分泌内科 岩鬼裕之, 豊橋市民病院糖尿病・内分泌内科 山守育雄, 医療法人豊田会刈谷豊田総合病院内科(内分泌代謝内科) 水野達央, 名古屋第一赤十字病院内分泌内科 尾崎信暁, 名古屋市立大学病院内分泌糖尿病内科 岡山直司, トヨタ記念病院内分泌科 篠田純治, 社会医療法人大雄会総合大雄会病院内分泌・糖尿病内科 村瀬 寛, 稲沢市民病院糖尿病・内分泌内科 野村由夫, 独立行政法人地域医療機能推進機構四日市羽津医療センター糖尿病センター 住田安弘, 市立四日市病院糖尿病・内分泌内科 中嶋祥子, 伊勢赤十字病院糖尿病・代謝内科 村田和也, 済生会滋賀県病院糖尿病代謝内科 福家智也, 医療法人健康会総合病院京都南病院内科 岡本三希子, 京都府立医科大学附属病院内分泌・糖尿病・代謝内科(第一内科) 福井道明, 京都第一赤十字病院糖尿病・内分泌内科 田中 亨, 京都大学医学部附属病院糖尿病・内分泌・栄養内科 稲垣暢也, 社会福祉法人京都社会事業財団京都桂病院内分泌・糖尿病内科 内藤 玲, 医療法人医誠会医誠会病院糖尿病・代謝センター 増田浩史, 社会福祉法人恩賜財団大阪府済生会野江病院糖尿病・内分泌内科 安田浩一郎, NTT 西日本大阪病院糖尿病・内分泌内科 橋本久仁彦, JR 大阪鉄道病院糖尿病・代謝内科 北川良裕, 大阪市立大学医学部附

属病院生活習慣病・糖尿病センター（第二内科） 絵本正憲，独立行政法人地域医療機能推進機構大阪病院内科 宮田 哲，関西電力病院糖尿病・代謝・内分泌センター 黒瀬 健，大阪府立急性期・総合医療センター糖尿病内分泌内科 馬屋原豊，箕面市立病院糖尿病センター 井端 剛，市立池田病院内分泌・代謝内科 津川真美子，医療法人蒼龍会井上病院内科 田畑 勉，大阪大学医学部附属病院内分泌代謝内科 今川彰久，国立循環器病研究センター動脈硬化・糖尿病内科 細田公則，高槻赤十字病院糖尿病・内分泌・生活習慣病科 金子至寿佳，社会医療法人愛仁会高槻病院糖尿病内分泌内科 富永洋一，大阪医科大学附属病院糖尿病代謝・内分泌内科（第一内科） 花房俊昭，医療法人みどり会中村病院糖尿病内科 高橋 輝，近畿大学医学部附属病院内分泌・代謝・糖尿病内科 池上博司，社会医療法人清恵会清恵会病院内科 北岡治子，神戸市立医療センター中央市民病院糖尿病内分泌内科 松岡直樹，社会医療法人神鋼記念会神鋼記念病院糖尿病・代謝内科 竹田章彦，神戸赤十字病院糖尿病代謝内科 川島邦博，医療法人財団神戸海星病院糖尿病センター 竹内康雄，一般財団法人甲南会甲南病院内科 老初宗忠，市立芦屋病院内科 紺屋浩之，独立行政法人労働者健康福祉機構関西労災病院内科 山本恒彦，医療法人社団正名会池田病院糖尿病内科 池田弘毅，兵庫県立西宮病院糖尿病・内分泌内科 沖田考平，医療法人明和病院糖尿病内分泌内科 河中正裕，兵庫医科大学病院・内科学糖尿病・内分泌・代謝科 難波光義，市立伊丹病院糖尿病センター 浜口朋也，北播磨総合医療センター糖尿病・内分泌内科 原 賢太，兵庫県立加古川医療センター糖尿病・内分泌内科 飯田啓二，西脇市立西脇病院内科 岩井正秀，赤穂市民病院内科 高原典子，天理よろづ相談所病院内分泌内科 辻井 悟，町立大淀病院内科 川野貴弘，和歌山県立医科大学附属病院第一内科（糖尿病・内分泌代謝内科） 古田浩人，国保日高総合病院第二内科 若崎久生，紀南病院内科 中野好夫，島根大学医学部附属病院内分泌代謝内科（内科学第一） 山本昌弘，心臓病センター榊原病院糖尿病センター 岡崎 悟，川崎医科大学附属川崎病院内科 川崎史子，岡山済生会総合病院内科・糖尿病センター 中塔辰明，岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科 横野博史，独立行政法人国立病院機構岡山医療センター糖尿病・代謝内科 肥田和之，特定医療法人社団啓明会村上記念病院内科 山辺瑞穂，周南市立新南陽市民病院内科 松谷 朗，山口県立総合医療センター内科 井上 康，山口大学医学部附属病院第三内科 谷澤幸生，徳島大学病院内分泌・代謝内科 松久宗英，川島病院糖尿病内科 小松まち子，徳島赤十字病院代謝・内分泌科 新谷保実，KKR 高松病院糖尿病内分泌内科 村尾敏，聖光会鷹の子病院内科（糖尿病センター） 藤井靖久，松山赤十字病院内科（糖尿病・代謝内分泌） 近藤しおり，愛媛大学医学部附属病院第三内科 松浦文三，社会福祉法

人恩賜財団済生会松山病院内科 宮岡弘明，医療法人慈風会白石病院糖尿病センター 白石三思郎，市立八幡浜総合病院内科 酒井武則，高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学 藤本新平，産業医科大学病院第一内科 岡田洋石，国家公務員共済組合連合会浜の町病院内分泌代謝科 平松真祐，独立行政法人国立病院機構九州医療センター代謝内分泌内科 小河 淳，国家公務員共済組合連合会千早病院内科 荻本昌郎，医療法人社団誠和会牟田病院糖尿病内科 名和田新，医療法人徳洲会福岡徳洲会病院心療内科 松林直，福岡大学筑紫病院内分泌・糖尿病内科 小林邦久，行橋中央病院糖尿病内科 梅田文夫，社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院糖尿病内分泌内科 布井清秀，新古賀病院糖尿病センター 川崎英二，地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館糖尿病代謝内科 吉村 達，佐賀大学医学部附属病院肝臓・糖尿病・内分泌内科 安西慶三，長崎大学病院内分泌代謝内科 阿比留教生，佐世保中央病院糖尿病センター 松本一成，一般社団法人熊本市医師会熊本地域医療センター代謝内科 笹原誉之，熊本大学医学部附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科 荒木栄一，済生会熊本病院腫瘍・糖尿病センター 松尾靖人，熊本市市民病院代謝内科 樋川岩穂，天草郡市医師会立天草地域医療センター代謝内科 平島義彰，公立玉名中央病院糖尿病・内分泌科 松田浩史，回生会堤病院内科 山口康平，医療法人野口病院内科 村上 司，宮崎大学医学部付属病院第三内科 上野浩晶，鹿児島厚生連病院内科 細山田香，鹿児島市立病院内科 堀之内秀治，公益財団法人慈愛会今村病院糖尿病内科 鎌田哲郎，独立行政法人国立病院機構鹿児島医療センター糖尿病・内分泌内科 郡山暢之，社会医療法人友愛会豊見城中央病院糖尿病・生活習慣病センター 比嘉盛丈，琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科） 益崎裕章

文 献

- 1) 中村二郎，神谷英紀，羽田勝計，稲垣暢也，谷澤幸生，荒木栄一，植木浩二郎，中山健夫（2016）糖尿病の死因に関する委員会報告—アンケート調査による日本人糖尿病の死因—2001～2010年の10年間，45,708名での検討．糖尿病 59：667-684
- 2) 堀田 饒，中村二郎，岩本安彦，大野良之，春日雅人，吉川隆一，豊田隆謙（2007）アンケート調査による日本人糖尿病の死因—1991～2000年の10年間，18,385名での検討．糖尿病 50：47-61
- 3) Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association (2009) Intensive glycaemic control and the prevention of cardiovascular

- events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 32: 187-192
- 4) Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, Harris T, Simonsick EM, Strotmyer EB, Shorr RI, Metti A, Scgswartz AV (2013) Association between hypoglycemia and dementia in a Biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Int Med* 173: 1300-1306
 - 5) Aung PP, Strachan WJ, Frier BM, Butcher I, Deary IJ, Price JF; Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators (2012) Severe hypoglycemia and late-life cognitive ability in older people with type 2 diabetes mellitus: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabet Med* 29: 328-336
 - 6) 「平成 26 年の救急出動件数等 (速報)」総務省 http://www.fdma.go.jp/neuter/topics/houdou/h27/03/270331_houdou_2.pdf
 - 7) 「平成 26 年 (2014) 患者調査の概況」厚生労働省 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/index.html>
 - 8) Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Daniel S, Budnitz DS (2016) US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA* 316: 2115-2125
 - 9) Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, Kegler SR, Weidenbach KN, Ryan GJ, Budnitz DS (2014) National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. *JAMA Intern Med* 174: 678-686
 - 10) 2016 日本糖尿病学会編・著糖尿病診療ガイドライン 2016, 南江堂
 - 11) The International Hypoglycaemia Study Group (2017) Glucose concentration of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 60: 3-6
 - 12) UK Hypoglycaemia Study Group (2007) Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 50: 1140-1147
 - 13) Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, Moffet HH, Karter AJ (2010) Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus. The Diabetes and Aging Study. *JAMA Intern Med* 174: 251-258
 - 14) Holstein A, Hammer C, Hahn M, Kulamadayil N, Kovacs P (2010) Severe sulfonylurea-induced hypoglycemia: a problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. *Expert Opin Drug Saf* 9: 675-681
 - 15) Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F (2010) Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 118: 215-219
 - 16) Yau CK, Eng C, Cenzer IS, Boscardin WJ, Rice-Trumble K, Lee SJ (2012) Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 60: 1215-1221
 - 17) Bramlage P, Gitt AK, Binz C, Krekler M, Deeg E, Tschöpe D (2012) Oral antidiabetic treatment in type-2 diabetes in the elderly: balancing the need for glucose control and the risk of hypoglycemia. *Cardiovasc Diabetol* 11: 122
 - 18) 岩倉敏夫, 佐々木翔, 藤原雄太, 松岡直樹, 石原 隆 (2012) 糖尿病治療薬による重症低血糖を発症した 2 型糖尿病患者 135 人の解析. *糖尿病* 55: 857-865
 - 19) インクレチン (GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬) の適正使用に関する委員会「インクレチン関連薬とスルホニル尿素薬 (SU 薬) の適正使用について」日本糖尿病学会 2010.4.15
 - 20) 高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会. 高齢者糖尿病患者の血糖コントロール目標 (HbA1c). *糖尿病治療ガイド 2016-2017*, 日本糖尿病学会編・著, 文光堂
 - 21) Oishi M, Yamazaki K, Okuguchi F, Sugimoto H, Kanatsuka A, Kashiwagi A; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (2014) Changes in oral antidiabetic prescriptions and improved glycemic control during the years 2002-2011 in Japan (JDDM32). *J Diab Invest* 5: 581-587
 - 22) Kuroda A, Kaneto H, Kawashima S, Sakamoto K, Takahara M, Shiraiwa T, Yasuda T, Katakami N, Matsuoka T, Shimomura I, Matsuhisa M (2013) Regular insulin, rather than rapid-acting insulin, is a suitable choice for premeal bolus insulin in lean patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diab Invest* 4: 78-81
 - 23) DeZoysa N, Roqers H, Standler M, Gianfrancesco C, Beveridge S, Britneff E, Choudhary P, Elliott J, Heller S, Amiel SA (2014) A psychoeducational program to restore hypoglycemia awareness: the DAFNE-HART pilot study. *Diabetes Care* 37: 863-866
 - 24) Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Fisher BM (2008) Prevalence of impaired awareness of hypogly-

- cemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 25: 501-504
- 25) Schopman JE, Geddes J, Fisher BM (2010) Prevalence of impaired awareness of hypoglycemia and frequency of hypoglycemia in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 87: 64-68
- 26) Cryer PE (2005) Mechanism of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 54: 3592-3601
- 27) Meyer C, Grossmann R, Mitrakou A, Mahler R, Vene-man T, Gerich J, Bretzel RG (1998) Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 21: 1960-1966
- 28) Olsen SE, Biorgaas MR, Asvoid BO, Sand T, Stjern M, Frier BM, Nilsen KB (2016) Impaired awareness of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes is not associated with autonomic dysfunction or peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 39: 426-433
- 29) Yaffe K, Faivey CM, Hamilton N, Harris TB, Simon-sick EM, Strotmeyer ES, Shorr RI, Metti A, Schwartz AV (2013) Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 173: 1300-1306
- 30) Feinkohl I, Aung PP, Keller M, Robertson CM, Mor-ling JR, McLachlan S, Deary IJ, Frier BM, Stachan M, Price JF (2014) Severe hypoglycemia and cognitive decline in older patients with type 2 diabetes: the Ed-inburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care* 37: 507-515
- 31) Gruden G, Giunti S, Barutta F, Chaturvedi N, Witte DR, Tricarico M, Fuller JH, Perin PC, Bruno G (2012) QTc interval prolongation is independently associated with severe hypoglycemic attacks in type 1 diabetes from the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care* 35: 125-127
- 32) Zoungas S, Patel A, Chalmers J, Galan BE, Li Q, Biostat M, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S, the ADVANCE Collaborative Group (2010) Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 363: 1410-1418
- 33) Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, Chen CH, Chou P, Chuang SY (2013) Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovas-cular events and total-mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 36: 894-900
- 34) Redelmeier DA, Kenshole AB, Ray JG (2009) Motor vehicle crashes in diabetic patients with tight glyce-mic control: a population-based case control analysis. *Plos Med* 12: e1000192

— Abstract —

The Current Status of Treatment-related Severe Hypoglycemia in Japanese Patients with Diabetes Mellitus: A Report from the Committee on a Survey of Severe Hypoglycemia in the Japan Diabetes Society

Mitsuyoshi Namba¹⁾, Toshio Iwakura²⁾, Rimei Nishimura³⁾, Kohei Akazawa⁴⁾, Munehide Matsuhisa⁵⁾,
Yoshihito Atsumi⁶⁾, Jo Satoh⁷⁾ and Toshimasa Yamauchi⁸⁾

¹⁾Hyogo College of Medicine College Hospital

²⁾Diabetes and Endocrinology, Kobe City Medical Center General Hospital

³⁾Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, The Jikei University School of Medicine

⁴⁾Department of Medical Informatics, Niigata University Medical & Dental Hospital

⁵⁾Diabetes Therapeutics and Research Center, Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University

⁶⁾Diabetes Center, Eiju General Hospital

⁷⁾Tohoku Medical and Pharmaceutical University Wakabayashi Hospital

⁸⁾Department of Diabetes and Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Despite great strides in pharmacotherapy for diabetes, there is increasing concern over the risk of hypoglycemia in diabetes patients receiving pharmacotherapy as they become older. This has prompted the Japan Diabetes Society (JDS) to initiate a survey on the current status of severe hypoglycemia in the clinical setting. In July 2015, after receiving approval from the JDS Scientific Survey/Research Ethics Committee, the JDS extended an invitation to executive educators, who represented a total of 631 healthcare facilities accredited by the JDS for diabetes education, to participate in the proposed survey. Among these educators, those who expressed their willingness to participate in the survey were sent an application form to obtain ethical approval from their hospitals. After receiving approval, they were asked to enter relevant clinical data (on an unlinked, anonymous basis) into a web-based registry. The current survey was fully funded by the JDS Scientific Survey/Research Committee. A case registry (clinical case database) was launched after collecting facility-specific information (healthcare facility database) from all of the participating facilities and after obtaining informed consent from all of the participating patients. The current survey, which defined severe hypoglycemia as “the presence of hypoglycemic symptoms requiring assistance from another person to treat and plasma venous glucose levels at the onset/diagnosis of disease or glucose levels that were clearly less than 60 mg/dL at presentation (capillary whole blood glucose, <50 mg/dL)”, was conducted between April 1, 2014 and March 31, 2015. During the study period, facility-specific information was collected from a total of 193 healthcare facilities with a total of 798 case reports collected from 113 facilities. One hundred forty-nine of the 193 respondent facilities were reported to also have an emergency department; the median number of patients who required emergency transportation services to reach these facilities was 4,962 annually; patients with severe hypoglycemia accounted for 0.34 % of these cases (17). The responding facilities accommodated a total of 2,237 patients (6.5 patients per facility) with severe hypoglycemia annually. A total of 1,171 patients (4.0 patients per facility) were admitted for severe hypoglycemia; this accounted for 52.3 % of the patients who visited for severe hypoglycemia annually. A review of the 798 case reports collected during the survey revealed that 240, 480 and 78 patients had type 1 diabetes, type 2 diabetes, and other forms of diabetes, respectively; the patients with type 2 diabetes were significantly older (median [interquartile range], 77.0 [68.0-83.0]) than those with type 1 diabetes (54.0 [41.0-67.0]) ($P < 0.001$) and the BMI values of the type 2 diabetes patients (22.0 [19.5-24.8] kg/m²) were significantly higher in comparison to the type 1 diabetes patients (21.3 [18.9-24.0] kg/m²) ($P = 0.003$). Furthermore, the median estimated glomerular filtration rate (eGFR) of the type 2 diabetes patients (50.6 mL [31.8-71.1]/min/1.73 m²) was significantly lower than that of the type 1 diabetes patients (73.3 [53.5-91.1] mL/min/1.73 m²) ($P < 0.001$). The median HbA1c values at the onset of severe hypoglycemia among the whole study population, the type 1 diabetes patients, and the type 2 diabetes patients were 7.0 % (6.3-8.1 %), 7.5 % (6.9-8.6 %), and 6.8 % (6.1-7.6 %), respectively. Again, the HbA1c value at the onset of hypoglycemia was significantly lower among the patients with type 2 diabetes ($P < 0.001$). Antecedent symptoms of severe hypoglycemia were shown to be present, absent, and unclear in 35.5 %, 35.6 %, and 28.9 % of all patients, respectively, with the incidence of symptomatic hypoglycemia among those with type 1 diabetes (41.0 %) being significantly lower than that among patients with type 2 diabetes (56.9 %). The anti-diabetic agents used in the treatment of patients with type 2 diabetes included insulin preparations (n=292, including 29 patients who received sulfonylureas [SUs]) (60.8 %), and SUs (n=159 [insulin-naïve patients]) (33.1 %); 29 patients (6.0 %) received no insulin preparations or SUs. Among the 798 patients surveyed, 296 patients (37.2 %) were shown to have previously used emergency transportation services for severe hypoglycemia. Thus, the survey revealed, for the first time, the current status of treatment-related severe hypoglycemia in Japan and clearly demonstrated an acute need for the implementation of a preventive approach against hypoglycemia, not only through education on hypoglycemia but also through the optimization of anti-diabetic therapy for patients with a high risk of severe hypoglycemia or those with a history of severe hypoglycemia.

J. Japan Diab. Soc. 60(12): 826–842, 2017