

## 高齢糖尿病患者にみられたブホルミンによる低血糖の1例

河西浩一<sup>1)\*</sup>, 戸板富久子<sup>2)</sup>, 宮下浩明<sup>2)</sup><sup>1)</sup>香川県立医療短期大学臨床検査学科<sup>2)</sup>医療法人柴田病院**An Aged Diabetic Patient with Hypoglycemic Episodes by an Antidiabetic Agent, Buformin**Koichi Kawanishi<sup>1)\*</sup>, Fukuko Toita<sup>2)</sup>, Hiroaki Miyashita<sup>2)</sup><sup>1)</sup>*Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences*<sup>2)</sup>*Shibata Hospital***Abstract**

The patient was a 91 year-old female with diabetes mellitus, vascular dementia, depression and advanced arteriosclerosis. She had been treated with glibenclamide (7.5 mg/day) and voglibose (0.9 mg/day). But her diabetic condition was gradually aggravated and she was given buformin (150 mg/day), one of biguanides, added to above 2 drugs.

Hypoglycemic attacks developed at 10th day after buformin administration and lasted for 3 days. The dosage of buformin was reduced to a quarter (37.5 mg/day) and a half (75 mg/day), but at 20th day after reduced dosage, hypoglycemic episodes developed again and lasted for 2 days. Now her diabetic condition was controlled by glibenclamide (2.5 mg/day) and buformin (75 mg/day). It seems that these hypoglycemic attacks might be caused by a synergistic effect of accumulation of buformin in the tissues and insulin activity of sulfonylurea. Attention might be paid to the adverse effect even in drugs with rare occurrence of adverse effects in aged patients.

**Key words** : 高齢糖尿病患者 (aged diabetic patient)

低血糖 (hypoglycemia)

ブホルミン (buformin)

\*連絡先 : 〒761-0123 香川県木田郡牟礼町大字原281-1 香川県立医療短期大学臨床検査学科

\*Corresponding address : Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences, 281-1 Hara, Mure-cho, Kita-gun, Kagawa, 761-0123, Japan

## はじめに

ビグアナイド剤 (Biguanides, 以下BG剤と略す) は1950年代から臨床的に使用されるようになった。この薬剤のうちフェンホルミン (phenformin) は乳酸アシドーシスを高頻度に起こすことが指摘されて使用されなくなり、他のBG剤の使用も著しく減っていた。しかし近年メトホルミン (metformin) の使用が欧米で見直され、2型糖尿病、とくに肥満した2型糖尿病患者での有効性が確かめられ、現在メトホルミン・ルネッサンスといわれるように広く使用されるようになり、メトホルミンの臨床治験が多く報告されている。一方ブホルミン (buformin) はいまだ使用頻度も少なく、臨床知見も少ないが単独、あるいはスルホニール尿素剤 (sulfonylurea, SU剤) などとの併用は早くから行われており、臨床効果も認められている。ブホルミンは他のBG剤同様に副作用として軽度の胃腸症状を示す以外に顕著な副作用はないといわれてきているが、今回高齢糖尿病患者においてSU剤との併用により低血糖を生じた症例を経験した。

## 症 例

91歳 女性

既往歴：1978年ごろよりうつ病で入退院を繰り返していた。1997年に右下腿蜂巣炎、1998年に腰椎圧迫骨折による腸管麻痺を経験している。

診断名：糖尿病，血管性痴呆，うつ病，狭心症，うつ血性心不全，閉塞性動脈硬化症，骨粗鬆症，陳旧性左大腿骨頸部骨折

入院後経過：1999年1月13日，うつ病，糖尿病，狭心症，心肥大の診断のもと入院してきた。糖尿病の発症時期は不明であるが，入院時グリクラジド (gliclazide) 1/2錠が投与され，血糖値130mg/dl，HbA1c 5.9%であった。1,400Kcalの糖尿病食とグリクラジド1/2錠で経過が観察されていたが，血糖値とHbA1cが次第に上昇してきたため，グリクラジドの増量，ボグリボース (voglibose) の併用，さらにグリベンクラミド (glibenclamide) やグリメピリド (glymepiride) への変更がなされた。この間尿中C-ペプチドは75~123ng/mgCrであった。

低血糖時の所見：2002年7月始め，空腹時血糖値

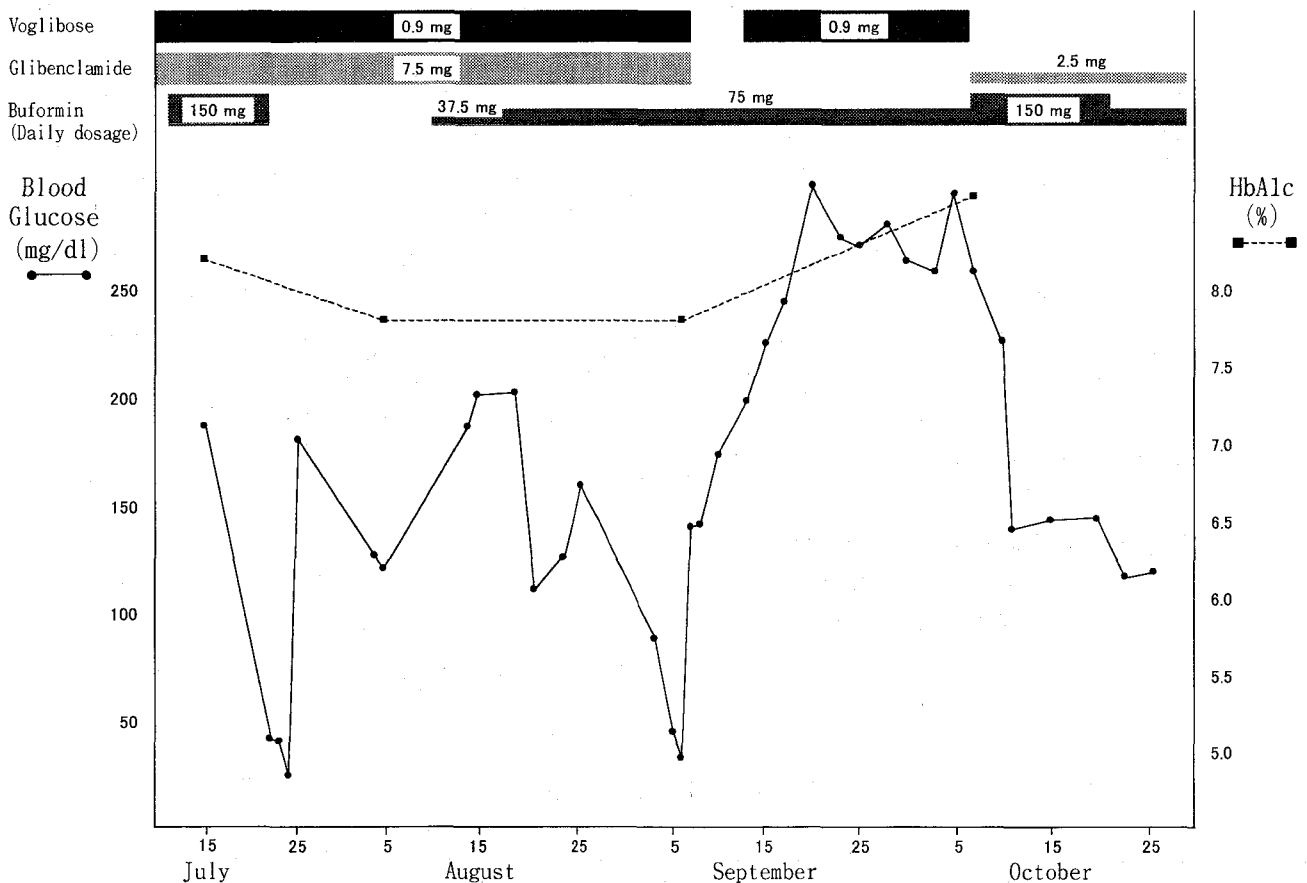


Fig. 1 The course of blood glucose and HbA1c levels and administered drugs for the patient.

187mg/dl, HbA1c 8.2%となったため, グリベンクラミド7.5mg/dayとボグリボース0.9mg/dayにブホルミン150mg/dayが追加された. この3者併用の10日後の朝食前に下肢の脱力で立位困難となり, 顔面に発汗があり, 朝食をとろうとしなくなった. この時の血糖値は42mg/dlであった. 50%グルコース20mlの静脈内投与によって10:30には血糖値は153mg/dlとなった. ブホルミン服用は中止され, 同日17:00には低血糖症状はなかったが血糖値は44mg/dlであった. 翌日7:00には呼名に開眼したが応答はなく, 血糖値は41mg/dlであった. 50%グルコース20mlが静注された当日16:30には血糖値93mg/dlであった. その翌日2:15に体動が激しく呻吟と発汗がみられ, 血糖値は25mg/dlで, 50%グルコース40mlが投与された. 低血糖発作4日目からグリベンクラミド7.5mg/dayとボグリボース0.9mg/dayの持続投与によって空腹時血糖値はほぼ200mg/dl前後で推移した. 8月始めよりブホルミン1/4錠1日3回(37.5mg)から1/2錠1日3回(75mg)が上記両薬剤に併用された. ブホルミン75mg/day投与開始後20日目の夕食前と21日目の深夜と早朝に前回同様の低血糖症状を呈し, 血糖値は45~33mg/dlを示した. グリベンクラミドとボグリボースの投与は中止され, ブホルミン75mg/dayのみ持続投与されたが, 血糖値は上昇していったため, 再びボグリボース0.9mg/dayが併用された. しかし空腹時血糖値は300mg/dl前後となった. ここでグリベンクラミド2.5mg/day, ついでブホルミン150mg/dayが投与されたところ急速に血糖値は低下した. ブホルミンの体内蓄積効果が懸念されたためブホルミンは再び75mg/dayに減量して経過観察中である.

## 考 察

BG剤の作用機序についてはまだ統一的な見解はない. BG剤はインスリン分泌に関与することはなく, 降糖作用によることは確かなようである. メトホルミンの作用機序として提案されているものをTable 1<sup>2)</sup>に示す.

フェンホルミンは腸管からのグルコースの吸収を減少させるという報告があるが, この効果は本質的な本剤の薬理作用であるのか, メトホルミンにも同様の作用があるのか不明である. メトホルミンの本来の抗糖尿病作用は肝での内因性のグルコース産生の減少と, それによるインスリン作用の増強であるといわれているが, これには反論もある. メトホル

Table 1. Proposed mechanisms of action of metformin<sup>2)</sup>

- I. Causes anorexia
- II. Decreases intestinal absorption of glucose
- III. Decreases hepatic glucose production
  - A. Direct effect
  - B. Potentiates insulin action
- IV. Increases muscle and adipose tissue glucose uptake
  - A. Direct effect
  - B. Potentiates insulin action
    1. By increasing insulin receptor binding
    2. By postbinding mechanisms
- V. Increases GLUT-4 glucose transporters in insulin-sensitive cells

ミンは末梢組織においてインスリン介在性のグルコースのとり込みを増加させることを示唆する多くの成績がある. またin vitro, in vivoの検討でメトホルミンはインスリン感受性細胞においてインスリン結合を増加させるという報告もあるが, 臨床的に2型糖尿病患者ではこのような現象は示されていないという報告が多い. メトホルミンの分子レベルでの作用機序についても検討されている. メトホルミンはインスリン反応細胞でグルコース輸送担体4 (GLUT 4) の濃度を増加させること<sup>3)</sup>や, GLUT 1の発現を増加させること<sup>4)</sup>などが報告されている. 最近の報告によるとメトホルミンは正常のヒト肝細胞でインスリン無添加でインスリン受容体のチロシン酸化を78%増加させ, IRS-1 (insulin receptor substrate-1)のリン酸化には影響しないにもかかわらず, IRS-2のチロシンリン酸化を10分以内に45%増加させ, その効果は24時間持続した<sup>5)</sup>. これらの知見はメトホルミン自体がインスリン様作用を有し, インスリン受容体の自己リン酸化と, 肝で発現されるIRS-2を経たシグナルを活性化させていることを示唆するものである. 一方ブホルミンの作用機序についての報告は少ない. Hottaら<sup>6)</sup>はラット肝を用いての実験で, ブホルミンはNa<sup>+</sup>/L-アラニン輸送活性の阻害を通じて肝アラニンの利用を減少させ, その結果グルカゴンの存在下, アラニンからの糖新生が阻害される機序の存在を示唆する報告をしている.

上述のように近年でのBG剤についての臨床治験はほとんどがメトホルミンについてのものである. メトホルミン使用時の副作用としての低血糖については, メトホルミンは低血糖を起こす心配はなく血糖を下げる<sup>7-9)</sup>との報告が多く, SU剤<sup>10)</sup>やインスリ

ン<sup>11)</sup>との併用によって少数の患者に低血糖がみられるにすぎない。インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM, 2型糖尿病) 患者に対するメトホルミン (投与量850~2550mg/day) の臨床効果についてのDeFronzoら<sup>12)</sup>の報告では、自覚的な軽度の低血糖症状はSU剤であるグリブライドとの併用群 (213例) で18%, メトホルミン単独群 (143例) で2%であったが、どちらの群でも低血糖の明らかな生化学的所見はみられなかった。食事療法でコントロール不良の2型糖尿病患者に対してSU剤やインスリンとメトホルミンによる治療を6年間にわたってみたUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group) の成績<sup>13)</sup>でも、メトホルミン単独群 (49例, 850~2250mg/day投与) で何らかの低血糖症状を呈したのは5%で、明らかな低血糖症状を呈したのは0.4%であった。さらにUKPDS 34<sup>14)</sup>で肥満した2型糖尿病患者342例に対してメトホルミン投与 (850~2250mg/day) を行ったところ明らかな低血糖症状は0.6%, 何らかの低血糖症状を呈したものは8.3%であった。

ブホルミンによる低血糖については、薬剤使用の添付文書や医薬品集には副作用の1つとして稀に重篤な低血糖が起こることがあると記載されているが、日常のブホルミンの使用において低血糖を経験することはない。またブホルミンの低血糖症例について文献検索を行っても検索することができなかった。BG剤のもう1つの最大な副作用は乳酸アシドーシスの発生であるが、ブホルミンによる乳酸アシドーシス<sup>15)</sup>も稀である。このように安全性の高いブホルミン治療において、今回SU剤との併用によって低血糖が生じた症例を経験した。

今回の症例は血管性痴呆と閉塞性動脈硬化症を有する高齢の2型糖尿病患者でグリベンクラミドの増量 (7.5mg/day) とボグリボースとの併用にもかかわらず血糖のコントロールが得られず、ブホルミン150mg/dayの併用によって低血糖症状を示したものであった。ブホルミン単独投与では血糖の低下はみられず、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 (ボグリボース) との併用も無効であったが、グリベンクラミド2.5mg/dayとの併用で血糖のコントロールが可能となった。上述のようにBG剤の低血糖作用はいわれているけれどもブホルミン単独による血糖低下作用は弱いものであり、SU剤との併用によって有効性が高まるものである。ブホルミンの低血糖作用は外来性インスリンによって増強されることが報告<sup>16)</sup>されていることから、SU剤のインスリン分泌作用を介してブホルミンの血糖低下作用が増強されたもの

と思われる。

ブホルミンの血中半減期は約2.2時間であり、投与後8時間で75%が、24時間以内には85~90%が未変化のまま尿中に排泄されるといわれているが、本症例では1回目の低血糖発作がブホルミン150mg/dayの10日目に、2回目は37.5~75mg/dayの20日目に起こっていることからブホルミンが体内に未分解のまま蓄積し、SU剤のインスリン分泌と相乗作用 (synergistic effect) を起こして低血糖が生じたものと思われる。本症例のように高齢で動脈硬化の進行した症例では臨床検査では異常を示さなくても諸臓器の潜在性の機能低下が存在し、薬物の代謝の遅延が起こっていたものと考えられる。

## 結 語

抗糖尿病剤であるBG剤の1つであるブホルミンは低血糖など副作用を示すことは稀であるといわれている。血管性痴呆、うつ病、動脈硬化症を有する91歳の高齢糖尿病患者においてグリベンクラミド7.5mg/dayとボグリボース0.9mg/dayにブホルミンを併用したところ2回にわたって低血糖症状を生じ、血糖値は25~45mg/dlを示した。1回目にはブホルミン150mg/dayの投与後10日目に3日間、2回目は37.5~75mg/day投与後20日目に2日間にわたり低血糖発作がみられた。高齢者においてブホルミンの代謝性遅延によって体内に薬物が蓄積し、SU剤のインスリン分泌作用と相乗効果を示して低血糖が生じたものと考えられた。副作用が稀な薬剤においても高齢者に対する配慮が必要である。

## 文 献

- 1) Luft D, Schmulling RM, Eggstein M (1978) Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics. A review of 330 cases. *Diabetologia* 14: 75-87.
- 2) Lebovitz HE (1994) Oral antidiabetic agents. In *Joslin's Diabetes Mellitus*, 13th Ed. (ed. by Kahn CR and Weir GC), Lea & Febiger, Philadelphia, p508-529.
- 3) Klip A, Leiter LA (1990) Cellular mechanisms of action of metformin. *Diabetes Care* 13: 696-704.
- 4) Handberg A, Kayser L, Hoyer PE, Micheelsen J, Vinten J (1994) Elevated GLUT 1 level in crude muscle membrane from diabetic Zucker rats despite a normal GLUT 1 level in perineural sheaths. *Diabetologia* 37: 443-448.
- 5) Gunton JE, Delhanty P, Takahashi S, Baxter R (2002)

- Metformin increased insulin-receptor tyrosine kinase activity in normal human liver tissue, and signals preferentially through IRS-2. *Diabetes* 51 (Suppl. 2) : A 322 (Abstract).
- 6) Hotta N, Komori T, Kobayashi M, Sakakibara F, Koh N, Sakamoto N (1993) The inhibitory action of buformin, a biguanide on gluconeogenesis from alanine and its transport system in rat livers. *Diabetes Res Clin Pract* 19 : 49-58.
  - 7) Kilo C (1997) Metformin : a safe and effective treatment in the management of NIDDM. *Mo Med* 94 : 114-123.
  - 8) Guthrie R (1997) Treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus with metformin. *J Am Broard Fam Pract* 10 : 313-321.
  - 9) Carlton Jr FB (2000) Recent advances in the pharmacologic management of diabetes mellitus. *Emerg Med Clin North Am* 18 : 745-753.
  - 10) Davidson MB, Peters A L (1997) An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 102 : 99-110.
  - 11) Pessen HH, Elte J W, Lehert P, Schouten JP, Bets D (2000) Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 22 : 709-718.
  - 12) DeFronzo RA, Goodman AM for The Multicenter Metformin Study Group (1995) Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 333 : 541-549.
  - 13) United Kingdom Prospective Diabetes Study 24 (1998) A 6-year randomized controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med* 128 : 163-175.
  - 14) UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin in complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352 : 854-865.
  - 15) Verdonck LF, Sangster B, van Heijst AN, de Groot G, Maes RA (1998) Buformin concentrations in a case of fatal lactic acidosis. *Diabetologia* 20 : 45-46.
  - 16) Schllinger E, Kraaz W, Loge O, Losert W (1970) Enhancement of the hypoglycemic action of insulin by buformin in rats. *Naunyn Schmiedeberges Arch Pharmacol* 266 : 437-438.

---

受付日 2002年11月25日