Disopyramideにより，インスリン必要量が減少した糖尿病の1例

東京女子医科大学糖尿病センター

小野田教高◇ 川越美奈子 清水明実 古守知典

高橋千恵子 大森安恵 平田幸正

概要 症例は66才の女性。糖尿病のコントロール不良で，腎機能低下があり，全身浮腫のため入院した。入院後症状は軽快し，血糖も1日約40単位のインスリンでコントロール良好となった。入院第32日に，発作性心房細動を認めたが，不整脈は3時間で回復した。その後の発作予防のため，disopyramide 300mg/日を開始したところ，投与3日目より血糖が下がりはじめ，補食を加えてもなお低下傾向が続くため，インスリンを漸減した。disopyramideを100mg/日に減らしたところ，血糖は再び上昇し，最終的に1日22～24単位のインスリンで良好なコントロールを得た。disopyramideを100mg/日まで漸減した直後での朝食摂取前における血中CPRは，disopyramide投与以前のそれより高値で，内因性インスリンの分泌にdisopyramideが関与した可能性が示唆された。本例は，disopyramideの副作用としてインスリン必要量が急激に減少することを示した症例であった。
〔日内会誌 78：820～825，1989〕

はじめに

Disopyramide（以下DPと略す）は，心房細動，心室性不整脈に対して有効であるとして，1962年 はじめて紹介された抗不整脈薬である¹⁾。本邦では1978年以来臨床的に広く使用され，quinidine，procainamide等と共に，各種心房性心室性不整脈に対する重要な治療薬となっている。

本薬の有する副作用については，抗コリン作用に基づく口渇，排尿障害，視力障害等の頻度が比較的高く²⁾，まれなものとして心室細動，顆粒球減少等の報告がある。しかし近年になり，それ以外の副作用として低血糖をきたすことが注目されるようになった。すなわち1980年，渡辺ら³⁾，1980年 Goldbergら⁴⁾が，非糖尿病の不整脈患者でのDPによる低血糖を報告して以来，文献的に本邦では糖尿病例2例を含む8例，外国では同例1例を含む12例の報告が行われている。

筆者らは，発作性心房細動をきたしたインスリン非依存型糖尿病に対し，DPの投与を行ったところ，投与開始3日後より血糖値の低下をきたし，低血糖を防ぐために，DPならびにインスリン投与量の大幅な減量を要した症例を経験したので報告する。

症 例

患者： TK，66才，女性，無職。

主訴： 全身の浮腫。

既往歴： 62才胆石に対し胆嚢摘出術。63才白内障のため両側水晶体摘出術。64才左大腿骨転子間骨折に対しピン固定術。

家族歴： 父，脳卒中。母，大腸癌で死亡。糖尿病の家族歴なし。

現病歴： 昭和51年（56才）口渇，多尿出現し，近医にて糖尿病と診断され，glibenclamide 5mg/日の投与が開始された。同58年（63才）より，イ

〔昭和62年11月4日受稿〕

A case of non-insulin dependent diabetes mellitus whose insulin requirement was markedly reduced after disopyramide treatment for arrhythmia.

Noritaka ONODA, Minako KAWAGOE, Meimi SHIMIZU, Tomonori KOMORI, Chieko TAKAHASHI, Yasue OOMORI and Yukimasa HIRATA, Tokyo Women's Medical College Diabetes Center, Tokyo

ンスリン治療に変更。この頃より持続性の蛋白尿、下肢の浮腫がみられるようになった。同59年（64才）、大腿骨骨折で某院に入院した。この時大量の輸液を受けたのを契機に、呼吸困難、浮腫等の心不全症状が増悪したが、利尿薬とアルブミン製剤を投与され軽快した。

同60年3月（65才）、下肢の浮腫を主訴に当糖尿病センターを初診し第1回入院。この時すでに前増殖型網膜症の他、Ccr 23.8ml/minと腎症もあり、腱反射消失、振動覚、知覚の低下等の神経障害を認めた。浮腫は利尿薬の経口投与で消失。1800 kcalの食事療法とレンテインスリン38単位にて血糖は良くコントロールされ、退院した。

同61年3月中旬（66才）より、軽い感冒様症状がみられ、4月初旬になり浮腫、尿量減少、呼吸困難が出現した。他院に入院して、利尿薬、アルブミン製剤の投与と、胸水穿刺400mlを施行され、呼吸困難は改善したが、全身の浮腫はなお著明のため、4月16日、当糖尿病センターに第2回入院となった。

入院時現症：身長158cm、体重62kg、脈拍72/分整、血圧臥位154/70、立位128/66、呼吸16/分、体温35.8℃。意識は清明。頭頸部では眼瞼浮腫あり。結膜貧血あり。黄疸なし。眼底に前増殖型網膜症あり。胸部では両側に濁音と湿性ラ音、第三肋間胸骨左縁にII/VIの収縮期雑音聴取。III音、IV

表. 入院時検査成績

FBS	187 mg/dl	UA	8.5 mg/dl	Cortisol	15.2 µg/dl
HbA _{1c}	10.7 %	Na	142 mEq/l	TSH	1.4 µU/ml
HbA _{1c}	8.4 %	K	3.2 mEq/l	T ₃	105 ng/dl
Urinalysis		Cl	102 mEq/l	T ₄	7.5 µg/dl
protein	(+++)	T-chol	235 mg/dl	HGH	6.6 ng/ml
Glucose	(±)	HDL chol	30 mg/dl	乳酸	1.59 mg/dl
Ketone body	(-)	Free chol	72 mg/dl	Amino acid	
Complete blood counts		Triglyceride	222 mg/dl	(Glycogenic amino acid)	
WBC	6,500 /mm ³	Phospholipid	228 mg/dl		Normal
Seg	67 %	Free fatty acid	0.21 mEq/l	Thr-glu	538 µmol/l (460~600)
Eos	2 %	Chest X-P		Ala	346 (250~415)
Mono	6 %	CTR	58.3 %	Val	80 (180~260)
Lym	25 %	両側胸水貯留あり		Gly	158 (152~226)
RBC	363×10 ⁴ /mm ³	ECG		Ser-Asn	93 (130~190)
Hb	10.3 g/dl	HR	77 /min	Pro	465 (120~210)
Ht	31.2 %	NSR		His	115 (62~82)
Plat	285,000 /mm ³	Axis	-30°	Ile	49 (55~80)
Serum chemistry		V ₄ ~V ₆ ST depression		Cys	120 (10~70)
TP	6.4 g/dl	QT elongationあり		Met	19 (17~27)
Alb	52.4 %	Arterial blood gas analysis		Asp	19 (3~7)
α ₁	3.7 %	(Room air)		Serological findings and others	
α ₂	13.3 %	pH	7.459	ESR	65 mm/1時間
β	11.9 %	Pco ₂	35.7 torr		129 mm/2時間
γ	18.7 %	Po ₂	48.3 torr	CRP	0.1
T-Bil	0.5 mg/dl	Hco ₃ ⁻	25.3 nmol/l	Ccr	15.4 ml/min
GOT	15 KU	BE	1.6 nmol/l	MCV (ulnar)	48.2 m/sec
GPT	6 KU	O ₂ sat	86.1 %	SCV (ulnar)	38.1 m/sec
LDH	431 mU/ml	Hormone, 他		Insulin antibody	5.7 %
ALP	5.2 KAU	Renin	0.4 ng/ml/h	1日蛋白尿	5~10 g/日
LAP	131 GU	Aldosterone	4.1 ng/dl		
Ch-E	0.96 ΔpH	Adrenalin	0.06 ng/ml		
γGTP	10 mU/ml	Nor-adrenalin	0.03 ng/ml		
Amylase	195 U/l	DA	0.20 ng/ml以下		
BUN	35.5 mg/dl	ACTH	11 pg/ml		
Creat	2.4 mg/dl				

音なし、腹部には腹水による波動あり。肝、脾は触知せず、四肢に中等度の浮腫あり。神経学的に、腱反射でPTR両側低下、ATR両側消失。温痛覚の低下を四肢末梢に認めた。

検査結果(表)：入院時、空腹時血糖187mg/dl, HbA_{1c} 10.7%, HbA_{1c} 8.4%と、血糖のコントロールは不良だった。蛋白尿を認め、BUN 35.5 mg/dl, Creat 2.4mg/dl, Ccr 15.4ml/minと、腎機能障害を認めた。また右尺骨神経でMCV 48.2 m/sec, SCV 38.1m/secと、神経伝導速度の低下を認めた。動脈血分析にて、Po₂ 48.3torrと低酸素血症の所見を呈していた。胸部X線像にて心胸比58.3%, 両側胸水および肺うっ血の所見を認めた。心電図は洞調律で左軸偏位、V₄~V₆にかけて軽度STの低下を認めた。

入院後経過：肺うっ血、浮腫、胸水に対し、酸素吸入、利尿薬、強心薬投与等の治療を行い随時アルブミンの補充を行った。この結果、入院第4日目には胸水はほぼ消失。第17日目には浮腫も軽快し、この間心胸比は58%から55%へ縮小し約5kgの体重減少を認めた。

糖尿病性腎症に対しては、2000kcalの腎臓食(蛋白40g, 塩分制限5g)と、インスリン治療を行った。

投与法はmonotard MCおよびactrapid MC insulin(共にNovo社)の混注による朝夕2回法で、血糖の変動が不安定なため朝食前に随時actrapid insulinを加えることにより、入院第20日目には1日総インスリン量約40単位で、ほぼ良好なコントロールを得た。入院の全経過を通じ、1日尿糖排泄量は0~1g/日であった。

また高血圧は入院当初より治療に抵抗性で、スパイク状に収縮期血圧が200mmHgを越えることがしばしばあった。腹部エコー、CTスキャンを行い、右副腎部に2.5×3.5cm大の腫瘍が発見され、当初は内分泌性高血圧も疑われた。しかし血中コルチゾール、血中カテコールアミンおよびMIBGシンチでは異常なく、non-functioning tumorと診断した。

第32日、全身状態良好で退院を予定していたが、午後突然動悸発作を訴え、心電図上心拍数130/分の発作性心房細動を呈していた。verapamil 5mgの静脈内投与を行い、自覚症状はすみやかに消失。心電図上では3時間後になり洞調律に戻った。以後発作予防のためDP 300mg/日の投与を開始した。投与開始3日目より血糖が下がりはじめたため、補食を加えたがなお低下傾向が続くため、イ

図1. 臨床経過

図2. 5月12日 DP投与開始前インスリン 朝30単位 (monotard 16単位, actrapid 14単位) ○—○
 5月28日 DP 100mg/日 インスリン 朝12単位 (monotard 12単位のみ) ▲—▲
 6月12日 DP 100mg/日 インスリン 朝18単位 (monotard 18単位のみ) ×—×

における朝食前後の血糖および血清CPR

ンスリンを漸減していった(図1), DPによる低血糖を疑い300mg/日を200mg/日, 100mg/日と減量したところ, 一時的に高血糖状態を呈したが, 最終的には1日総インスリン投与量22~24単位と, DP投与前に比べおよそ半減することにより, 良好なコントロールを得た。

DP投与前 (5/12, 2000kcal, インスリン朝 monotard 16単位, actrapid 14単位, 計30単位), 投与開始後12日 (5/28, 2000kcal, インスリン朝 monotard 12単位のみ, DP 100mg/日), 投与開始22日の血糖が安定している状態(6/12, 2000kcal, インスリン朝 monotard 18単位のみ, DP 100mg/日) のおのおのにおいて, 朝食前後に採血して血糖値とCPRの変動をみた成績を図2に示した。5月28日にCPRが前値5.2ng/ml, 120分後5.6ng/mlと, 他に比べて若干高値を示した。図3に, 5月28日における血中DP濃度, 血糖値, CPRを示したが, DPは午後に高値となったが通常薬用量であり⁵⁾, 異常高値ではなかった。

考 案

本症例では, DP投与開始前後の経過における摂取カロリーや, 運動量に大きな変化はない。また DPと併用された薬物の投与量もほぼ一定であり, 一方 β -blocker, サリチル酸等の血糖降下作用を有する薬物の投与も行われていない。DPを減量した

図3. 5月28日朝食前後における血糖血清CPRおよび血中disopyramide値

ことにより, インスリン必要量は再び増加した。以上より本症例でみられた血糖の低下は, DPにより惹起されたものと考えた。

DPを開始した頃は, 1日42~44単位のインスリンを必要としたが, DP 100mg/日の投与では, 最終的にインスリン22~24単位で血糖良好となった。つまりDP 100mg/日の投与で, インスリン約20単位分の必要量の減少をみた。これまでにインスリン使用中の患者にDPを投与し, インスリン必要量が減少した報告は2例あり, そのうちの1例は⁶⁾DP 200mg/日の投与にて, それまでインスリン50単位でコントロールされていた血糖が20単位に減らしてもさらに低血糖が出現しており, 当科の症例と同様に多大なインスリン必要量節約効果がみられている。

DPは腎排泄性の薬物で、血中半減期は4～10時間(平均7時間)といわれている²⁾。本症例は入院時Ccr 15.4ml/minと腎機能障害があり、排泄低下による血中濃度上昇を疑ったが、測定した範囲内では、有効治療域の値であった。

DPにより血糖の低下する作用機序に関しては、従来より内因性インスリン分泌や糖新生過程に言及して、いくつかの推論が行われている。

糖新生に関する基質としては、乳酸、ピルビン酸、およびグリセロールやアラニンを中心とするアミノ酸が重要である。高橋ら⁷⁾は、DP投与後のアラニンや乳酸の低下をラットによる実験で証明し、またGoldbergら⁴⁾も血中アラニンの低下を報告し、このため糖の新生が低下して血糖も低下すると述べている。本症例の成績では、血中乳酸は1.59mg/dlと低値であったが、アミノ酸測定の結果は正常域で、その他の糖新生アミノ酸にも一定の傾向はみられなかった(表)。

糖新生に関係するホルモンとして、成長ホルモン、グルカゴン、コルチゾール、カテコールアミンがある。DP投与中に測定したところでは、成長ホルモンのみ6.6ng/mlと軽度上昇していた。

インスリン分泌に関しては、Sprague-Dauley系ラットの実験から、DPがインスリン分泌を促進させるとの報告があるが、一方で同系ラットの実験で有意の上昇をみない⁸⁾との報告もある。高尾ら⁹⁾は、これまでの症例の血中IRIの検討により、ほとんどはIRIが20 μ U/ml以下ではあるが、“極端な低血糖時にはIRIは0～1 μ U/mlにまで抑制される”とするServiceら¹⁰⁾の説等を引用し、DPによる低血糖時のインスリン分泌は、むしろ相対的過剰状態であるとしている。一方Kimuraら¹¹⁾は、ラットの脾島灌流標本作製し、これに対してDPによる直接刺激を加えると、常にインスリン分泌亢進がみられたと報告している。本症例では、DP開始前とDP 100mg/日投与時における、朝食前後の血糖および血中CPRの変動を比較すると、食後の血糖値はDP投与時にactrapid insulin中止によりかえって上昇し、それに伴い血中CPR値も幾分高値であると考えられる。しかし食前値で比較すると、

DP開始前に比べて開始後では、DP 300mg/日→100mg/日に減量後であるにもかかわらず血糖値はやや低く、逆にCPR値はより高値を示している。この点からはDPが内因性インスリン分泌を亢進させた可能性も示唆されるが、まだ不明の点も多く、今後の検討が必要と思われる。

これまでの報告では、DPによる低血糖は41才から92才の成人に発症している。しかし、そのほとんどは60才以上の高齢者である。DPはその30～50%が血中で非タンパク結合体の遊離の形で存在するため、低栄養状態では副作用発生率が高くなることが推測される。DPは広く臨床的に使われている薬物ではあるが、その使用にあたっては、特に高齢者、腎機能障害のある者、低栄養状態の人では、細心の注意を払う必要がある。継ら¹²⁾は22～50才の健常者に対し、2mg/kgのDP静脈内投与により血糖値が50mg/dl以上の範囲での有意の低下を証明し、Irvinら¹³⁾も健康人9人に対し経口負荷を行い、やはり有意の低下をみているが、血糖値は69mg/dl以下にはなっていない。これらの所見は若年者に対しても、潜在的に血糖降下作用が予想以上に多くみられることを示唆するものかもしれない。

結 語

インスリン使用中の糖尿病患者に、DPを投与したところ、インスリン必要量が減少した。DP投与を300mg/日から100mg/日にまで漸減した後の朝食前の採血で、若干CPRの過剰反応が認められ、DPが内因性インスリン分泌に関与した可能性も示唆されるが、明らかな成因については不明であった。

文 献

- 1) Mokler CM, Van Arman CG: Pharmacology of a new anti-arrhythmic agent γ -diisopropylamino- α -phenyl- α -(2-pyridyl)-butyramide (Sc-7031). J Pharmacol Exp Therap 136: 114, 1962.
- 2) Koch-Weser J: Medical intelligence drug therapy disopyramide. New Engl J Med 300: 957, 1979.
- 3) 渡辺 守, 他: Disopyramideによると思われる低血糖昏睡を来したmalignant lymphomaの1例.

- 日内会誌 69: 1178, 1980.
- 4) Goldberg IJ, et al: Disopyramide (Norpace)-induced hypoglycemia. Amer J Med 69: 463, 1980.
 - 5) 鈴木 信: Disopyramide phosphateの静注による抗不整脈効果と血中有効濃度. ICUとCCU 5: 709, 1981.
 - 6) Taketa k, Yamamoto Y: Hypoglycemic effect of disopyramide in a case of diabetes mellitus under insulin treatment. Acta Med Okayama 34: 289, 1980.
 - 7) 高橋千恵子, 平田幸正: ジソピラミド (リスモダン)による低血糖ラットにおける糖新生前駆物質. 医学のあゆみ 139: 351, 1986.
 - 8) 高橋千恵子, 平田幸正: Disopyramideによる血糖下降時の諸物質の代謝について. 糖尿病 27: 403, 1984.
 - 9) 高尾信廣, 他: ジソピラミド経口薬による低血糖性ショックの1例, ICUとCCU 10: 443, 1986.
 - 10) Service FJ: Hypoglycemic disorders. Wyngaarden JB, et al, ed. Cecil Textbook of Medicine, 17th ed, WB Saunders Company, Philadelphia, 1985, p1346.
 - 11) Kimura F, et al: Studies on the mechanism of disopyramide-induced hypoglycemia. 臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther 17: 379, 1986.
 - 12) 継 健, 他: Disopyramide phosphate静注投与による血糖値, IRI値, FFA値, および心電図所見に及ぼす影響—正常者6例における臨床的検討—. 臨床と研究 (別冊) 60: 153, 1983.
 - 13) Strathman I, et al: Hypoglycemia in patients receiving disopyramide phosphate. Drug Intelligence Clin Pharm 17: 635, 1983.