

糖尿病ケトアシドーシス

松山赤十字病院 内科 徳永 仁夫 (ヒトオ)

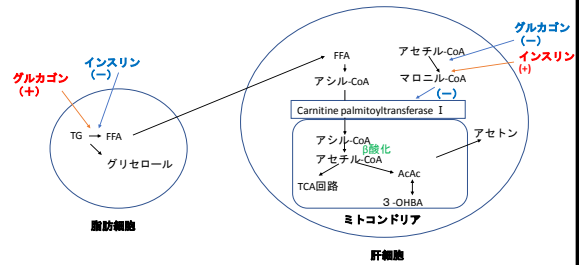
糖尿病ケトアシドーシス(DKA)とは

- インスリン作用の欠乏により生じる高度の代謝失調状態。
- インスリン作用の極度の低下、インスリン拮抗ホルモンであるグルカゴン、カテコラミン、成長ホルモンの過剰により、糖利用低下、脂肪分解の亢進が起こり、高血糖と高遊離脂肪酸血症を招く。
- 遊離脂肪酸(FFA)はインスリン欠乏下の肝では急速な酸化を受け、ケトン体を生じる。
- 高ケトン体血症が血液の緩衝作用を凌駕した結果起こったアシドーシスと脱水がDKAの本態、重症では昏睡になる。

病態 1

- ケトン体はFFAから生成、FFAは食事あるいは脂肪分解により供給。
- インスリン作用低下とグルカゴン濃度の増加はトリグリセリドの分解を亢進、ケトン体産生の律速酵素であるcarnitine palmitoyltransferase Iの阻害作用を有するマロニルCoAの減少を介して酵素の活性化を招く。
- ケトン体にはアセト酢酸(AcAc)、アセトン、3-ヒドロキシ酪酸(3-OHBA)がある。AcAc、3-OHBAは弱酸であるが、通常のpHではほぼイオン化しており、DKAにおける過剰の蓄積は容易に血液緩衝を超えるため血液の酸性化をおこす。

ケトン体産生のメカニズム



病態 1

- ケトン体はFFAから生成、FFAは食事あるいは脂肪分解により供給。
- インスリン作用低下とグルカゴン濃度の増加はトリグリセリドの分解を亢進、ケトン体産生の律速酵素であるcarnitine palmitoyltransferase 1の阻害作用を有するマロニルCoAの減少を介して酵素の活性化を招く。
- ケトン体にはアセト酢酸(AcAc)、アセトン、3-ヒドロキシ酪酸(3-OHBA)がある。AcAc、3-OHBAは弱酸であるが、通常のpHではほぼイオン化しており、DKAにおける過剰の蓄積は容易に血液緩衝を超えるため血液の酸性化をおこす。

病態 2

- pHは血糖値と必ずしも相関せず、**血糖値がそれほど高くないケトアシドーシスも存在**。とくに、**SGLT2阻害薬**を使用している場合、**euglycemic ketoacidosis**が起こる可能性が指摘されており、注意が必要。
- インスリン欠乏は細胞膜Na⁺-K⁺ATPase活性低下を起こし、K欠乏となる。DKAでは水分欠乏量は100mL/kg体重、K欠乏は5mEq/kg、Na欠乏は10mEq/L程度。
- 本病態は、1型糖尿病発症時、1型糖尿病患者で摂取不良等によりインスリン注射を中断した場合、感染、重篤な全身疾患、脳血管障害、心血管障害などを契機に起こることがほとんど。
- 2型糖尿病では清涼飲料水多飲によるケトアシドーシスもみられることがある。

診断 1

- 意識障害、呼吸異常、消化器症状、脱水症状を認め、呼気のケトン臭、Kussmaul大呼吸が特徴的。Kussmaul大呼吸はアシドーシスによる呼吸中枢の抑制と、アシドーシスに対する代償性の刺激により起こる大きく深い呼吸である。消化器症状は、嘔吐、腹痛などで、嘔吐は電解質異常を助長。
- 尿中、血中のケトン体が高値となるが、DKA時のケトン体の主要成分はAcAcと3-OHBAで、とくに3-OHBAが主体。
- 血中ケトン体は比較的簡単に測定できる。**
- ケトスティックスは3-OHBAに反応しないため、尿中ケトン体測定は診断の決め手とはならない。

ケトン体の簡易測定器



診断 1

- 意識障害、呼吸異常、消化器症状、脱水症状を認め、呼気のケトン臭、Kussmaul大呼吸が特徴的。Kussmaul大呼吸はアシドーシスによる呼吸中枢の抑制と、アシドーシスに対する代償性の刺激により起こる大きく深い呼吸である。消化器症状は、嘔吐、腹痛などで、嘔吐は電解質異常を助長。
- 尿中、血中のケトン体が高値となるが、DKA時のケトン体の主要成分はAcAcと3-OHBAで、とくに3-OHBAが主体。
- 血中ケトン体は比較的簡単に測定できる。
- ケトスティックスは3-OHBAに反応しないため、尿中ケトン体測定は診断の決め手とはならない。**

ケトスティックス



診断 1

- 意識障害、呼吸異常、消化器症状、脱水症状を認め、呼気のケトン臭、Kussmaul大呼吸が特徴的。Kussmaul大呼吸はアシドーシスによる呼吸中枢の抑制と、アシドーシスに対する代償性の刺激により起こる大きく深い呼吸である。消化器症状は、嘔吐、腹痛などで、嘔吐は電解質異常を助長。
- 尿中、血中のケトン体が高値となるが、DKA時のケトン体の主要成分はAcAcと3-OHBAで、とくに3-OHBAが主体。
- 血中ケトン体は比較的簡単に測定できる。
- ケトスティックスは3-OHBAに反応しないため、尿中ケトン体測定は診断の決め手とはならない。

診断 2

- ケトアシドーシスでは、血中総ケトン体は3mmol/L以上、3-OHBA/AcAcは3以上。
- 血清電解質、血液ガス分析では、NaとClはほぼ正常かやや低下、Kがやや高値で、 HCO_3^- と PaCO_2 は低下、血液pHはケトン体の濃度に応じて低下。
- DKAの診断のみならず、**DKAの誘因となる基礎疾患の診断も重要。**
- 循環虚脱状態であるため、発熱などの生体反応に乏しく、末梢白血球数もDKAのみで増加していることが多い。
- 感染症を見逃す危険性があり、感染が疑われるときは炎症反応を調べ、血液培養や胸部レントゲン写真などを行う必要がある。

糖尿病ケトアシドーシスの治療手順

検査項目	初期(0~4時間)	4時間~8時間	8時間~24時間
検査項目	(1時間ごと) 血糖, K, pH, バイタルサイン (2時間ごと~適宜)ケトン体, Na, Cl, BUN, Cr, pH	(2時間ごと)血糖, K, バイタルサイン (2時間ごと~適宜)ケトン体, Na, Cl, BUN, Cr, pH	(2時間ごと~適宜)血糖, K, バイタルサイン (8時間ごと~適宜)ケトン体, Na, Cl, BUN, Cr, pH
補液速度	250~500mL/時 (重度の脱水を伴う場合は, 1000mL/時)	250mL/時	100~200mL/時
補液の種類	生理食塩水, 生理食塩水でNa濃度が高いときは1/2生食	生理食塩水, 血糖<200mg/dLとなれば5~10%ブドウ糖を含んだ輸液	5~10%ブドウ糖を含んだ輸液
インスリン	速効型インスリン0.1単位/体重kg/時ポンプで静脈内持続注入	尿ケトン体が消失するまで継続	経口摂取可能となれば, 皮下注射に変更
K補充	5mmol/L以下で10mmol/時	3.5mmol/L以下で20mmol/時	適宜
P補充		1mg/dL以下で考慮	
HCO ₃ 補充	pH<7.0で50~100mmolを30分以上かけて投与		

治療1

- 治療の中心は輸液とインスリン投与による脱水, 高浸透圧, アシドーシスの補正.
- 水分欠乏量は体重の5~10%程度と類推されるが, 脱水の程度は体重の変化でおおまかに知ることが可能.
- 最初の数時間は水分欠乏量により200~500mL/時で補液(高度の脱水を伴う場合は, 1000mL/時), 尿量をみながら調節, Na濃度が高い場合に1/2生食を輸注するが, Naが低下すれば通常の生理食塩水に.
- DKAの本質はインスリン不足によるケトン体増加であり, ケトン体合成を抑制するためにはインスリンの持続投与が必須.
- 現在では, 少量持続静注法が原則, 0.1単位/kg体重/時の速度で速効型インスリンをポンプを用いて静脈内持続注入.

治療2

- 急激な浸透圧低下は脳浮腫を起し致命的, 急激な血糖低下, 浸透圧低下は避けるべき(1時間当たりの血糖低下速度は50~75mg/dL程度).
- 血糖値が200mg/dL程度に達したら, (5~10%)ブドウ糖入りの輸液にて.
- 意識レベルの再増悪等により脳浮腫の存在が疑われたら, 緊急に, CTやMRI検査を行い, マニトール投与を開始.
- DKAでは電解質の喪失があるため電解質の補充が必要.
- K, Pはブドウ糖流入に伴って細胞内に移行, 治療により電解質レベルは低下, Kが5mmol/Lを切ったあたりから輸液にて10mmol/時, 程度のKを補充, 3.5mmol/Lを下回るようであれば20mmol/時とする.
- P不足は心筋や骨格筋の筋力低下や呼吸抑制を起こす可能性があり, 血清P濃度が1mg/dL以下であればPの補充を考慮.

治療3

- 重炭酸塩についてはアシドーシスの程度が著しい場合のみ用いるべきで, pH7以上では行わない.
- ケトアシドーシスでは解糖系の抑制のため赤血球中2,3DPG濃度が低下, ヘモグロビンと酸素の解離が抑制されている, このような状態で急激にpHを是正すると酸素解離曲線が左方移動, 組織の酸素供給が障害される.
- 重炭酸塩投与により生じるHCO₃-とCO₂とは血液脳関門の通過性に差異があり, やみくもなアシドーシスの補正はかえって中枢神経系のアシドーシスを悪化させる可能性(paradoxical acidosis)さえあるといわれている.

糖尿病ケトアシドーシスの治療手順

検査項目	初期(0~4時間)	4時間~8時間	8時間~24時間
検査項目	(1時間ごと) 血糖, K, pH, バイタルサイン (2時間ごと~適宜)ケトン体, Na, Cl, BUN, Cr, pH	(2時間ごと)血糖, K, バイタルサイン (2時間ごと~適宜)ケトン体, Na, Cl, BUN, Cr, pH	(2時間ごと~適宜)血糖, K, バイタルサイン (8時間ごと~適宜)ケトン体, Na, Cl, BUN, Cr, pH
補液速度	250~500mL/時 (重度の脱水を伴う場合は, 1000mL/時)	250mL/時	100~200mL/時
補液の種類	生理食塩水, 生理食塩水でNa濃度が高いときは1/2生食	生理食塩水, 血糖<200mg/dLとなれば5~10%ブドウ糖を含んだ輸液	5~10%ブドウ糖を含んだ輸液
インスリン	速効型インスリン0.1単位/体重kg/時ポンプで静脈内持続注入	尿ケトン体が消失するまで継続	経口摂取可能となれば, 皮下注射に変更
K補充	5mmol/L以下で10mmol/時	3.5mmol/L以下で20mmol/時	適宜
P補充		1mg/dL以下で考慮	
HCO ₃ 補充	pH<7.0で50~100mmolを30分以上かけて投与		