

目次

特集

企画編集 ● 亀井 望

糖尿病患者の 救急医療・急性期医療

5 特集にあたって

亀井 望

6 **1 意識障害・救急搬送**
岩岡秀明

13 **2 1型糖尿病**
山本あかね, 齋藤修一郎, 廣田勇士

21 **3 高浸透圧高血糖状態**
角谷佳則, 森岡与明

26 **4 糖尿病性ケトアシドーシス (DKA)**
佐藤大介, 久米真司

33 **5 乳酸アシドーシス**
牟田芳実, 川浪大治

39 **6 低血糖**
志熊淳平, 鈴木 亮

44 **7 心血管疾患・心不全**
佐藤達也, 古橋真人

53 **8 腎障害**
山尾有加, 金崎啓造

59 **9 感染症**
山本たける, 細川直登

69 **10 COVID-19**
大杉 満

75 **11 外傷・周術期**
細井雅之, 薬師寺洋介

83 **12 悪性腫瘍**
北澤 公

88 次号特集内容



編集委員

渥美 義仁
永寿総合病院 糖尿病臨床研究センター長

荒木 栄一
熊本大学大学院 生命科学研究部 代謝内科学講座 教授
(日本糖尿病学会 常務理事)

池上 博司
近畿大学 医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科 教授

稲垣 暢也
京都大学大学院 医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学 教授
(日本糖尿病学会 常務理事)

門脇 孝
虎の門病院 院長
(日本糖尿病学会 理事)

谷澤 幸生
山口大学大学院 医学系研究科 病態制御内科学講座 教授
(日本糖尿病学会 常務理事)

戸邊 一之
富山大学大学院 医学薬学研究部 内科学第一講座 教授
(日本糖尿病学会 理事)

羽田 勝計
旭川医科大学 名誉教授
(敬称略・五十音順)

医学出版のホームページ

www.igaku.co.jp



インターネットで毎月新刊情報をお届け！
医学出版の書籍情報、雑誌の最新号・バックナンバーをご覧いただけます。

2

特集 糖尿病患者の救急医療・急性期医療

1 型糖尿病

山本あかね, 齋藤修一郎, 廣田勇士

神戸大学大学院 医学研究科 糖尿病・内分泌内科学部門

1型糖尿病の治療法の基本はインスリン治療である。近年、カーボカウントの普及、インスリンポンプ、持続血糖モニター（CGM）といった先進デバイスの進歩やインスリン製剤の進歩、SGLT2阻害薬の適用拡大など治療法は進化している。1型糖尿病診療において救急受診をせざるを得ない状況としては、糖尿病性ケトアシドーシスを代表とする高血糖緊急症あるいは重症低血糖症があり、救急受診を減らすためにはシックデイの対応など患者本人や家族のマネジメントが重要である。先進デバイスやSGLT2阻害薬服用者での特徴や注意喚起を含め、これらの1型糖尿病における緊急症などについて述べる。

はじめに

1型糖尿病は、自己免疫の異常によってインスリンを生成する膵臓の細胞が破壊されることで引き起こされる慢性疾患である。その結果、インスリンの欠乏による高血糖状態になり、さらなるケトン体の上昇につながる。この病態の特徴は、体内でインスリンが不足していることであり、インスリンは細胞にブドウ糖を取り込む役割を果たし、血糖値を調節する。インスリン不足を放置すると高血糖緊急症やケトアシドーシスが発生し致命的な状況に陥るため、そのような状況に陥らないように、患者は血糖値のモニタリングやインスリンの適切な調整などを行い、健康的な生活を送るためのサポートを受ける必要がある。

また、インスリンポンプや持続血糖モニター（CGM）といった先進デバイスの進歩やインスリン製剤の進歩、SGLT2阻害薬の適用拡大など1型糖尿病の治療は日々進化して

おり、患者のみならず医療者も適切にこれらを使いこなす必要がある。

1 型糖尿病の定義と分類

1型糖尿病は、日本糖尿病学会の「糖尿病診断基準に関する調査検討委員会」が発表した「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告」¹⁾において、「体内でインスリンを分泌する唯一の細胞である膵β細胞がなんらかの理由により破壊され、インスリン分泌が枯渇して発症する糖尿病」と定義されている。

1型糖尿病は発症様式別に急性発症、緩徐進行、劇症の3つに分類される。急性発症1型糖尿病については主として、自己免疫機序による膵β細胞の破壊が月単位～年単位で進行し、「口渇、多飲、多尿、体重減少などの症状の出現後、おおむね3か月以内にケトアシドーシスあるいはケ

トアシドーシスに陥る」ともと定義される。発症時に高血糖緊急症やケトアシドーシスに陥っている可能性があり、注意が必要である。

緩徐進行1型糖尿病は一見2型糖尿病のようであるが、膵島関連自己抗体が現在または経過のどこかで陽性で、経過とともにインスリン分泌能が「年」単位で低下し、3～6か月以上経過した後にインスリン依存状態まで進行する状態である。緩徐進行1型糖尿病に関しては、2型糖尿病の初発と比べて治療を行っている経過中にインスリン分泌能が低下している可能性はある。

劇症1型糖尿病は2000年に報告された糖尿病のサブタイプであり、日本では急性にケトアシドーシスで発症する1型糖尿病の約20%を占める²⁾。ウイルス感染などを契機に、わずか数日間で膵β細胞のほぼすべてが一挙に破壊され、ケトアシドーシスにまで急速に進行する。症状は「日」単位で悪化し、高血糖に伴う症状（口渇、多飲、多尿など）が出現してから数日（平均約4日）のうちにインスリン治療を開始しなければ生命にかかわる。前駆症状として感冒症状や腹部症状を伴うことが多いが、ケトアシドーシスの症状としても全身倦怠感、悪心、嘔吐などの症状を伴うことが多く、感冒や胃腸炎などの誤診につながりうる。初診時の（随時）血糖値が288 mg/dl（16.0 nmol/L）以上ということが診断基準に含まれているが、発症時の血糖値と突然死あるいは心停止には正の相関があり、とくに血糖値1000 mg/dlを超える場合に、突然死、心停止の可能性が高まることが報告されている³⁾。

近年、悪性腫瘍の治療に広く用いられている免疫チェックポイント阻害薬の使用に伴い、劇症1型糖尿病を含む1型糖尿病発症の報告が、わが国や海外においてされており、抗PD1/PDL1抗体薬では0.14～0.33%と報告されている。日本糖尿病学会では、免疫チェックポイント阻害薬投与者は免疫チェックポイント阻害薬投与前、および投与開始後来院日ごとに高血糖症状の有無を確認し、血糖値を測定すること、必要な場合はすみやかに治療を開始することをRecommendationにて推奨している⁴⁾。免疫チェッ

クポイント阻害薬が使用される範囲は広がってきており、糖尿病専門医以外でもあらかじめこの疾患を知っていることが必要となる。

1 型糖尿病の治療

1型糖尿病の治療法の基本はインスリン治療である。インスリンの枯渇している1型糖尿病では強化インスリン療法が行われることが多い。炭水化物量に応じてインスリン量を調節するカーボカウントの普及や投与後の効果発現がより早い超速効型インスリンの開発、インスリンポンプやCGMなどの先進デバイスの進歩や普及により、1型糖尿病の治療は以前より細やかな血糖マネジメントが可能となってきた。

また、経口血糖降下薬であるSGLT2阻害薬が、2019年から1型糖尿病の新たな治療としてインスリン治療に併用可能となった。SGLT2阻害薬は血糖降下作用だけでなく、体重減少作用や合併症の進展予防効果があることもわかり、腎不全、心不全への適応拡大もされている。ただし、1型糖尿病患者がSGLT2阻害薬を服用していると、インスリンが中断されても血糖上昇を伴わないままケトアシドーシスへ進行する正常血糖ケトアシドーシスが生じる危険性が高くなる。

このように治療法が多様になっていることから、医療者は救急対応をする際にそれらの治療法に関する知識を持つておく必要がある。

1 型糖尿病の救急受診のポイント

1型糖尿病診療において救急受診をせざるを得ない状況としては、糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）を代表する高

4

特集 糖尿病患者の救急医療・急性期医療

糖尿病性ケトアシドーシス (DKA)

佐藤大介, 久米真司

滋賀医科大学医学部附属病院 糖尿病内分泌腎臓内科

糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) は、糖尿病における代表的かつ致死的な高血糖緊急症の1つである。1型糖尿病の発症、インスリン治療の中断、感染症などによるシックデイなどの状況下で、グルカゴン/インスリン比が増加することでケトン体産生が亢進し、脱水による腎からの酸排泄低下が加わりDKAを発症する。清涼飲料水やSGLT2阻害薬によるDKAも日常診療でしばしば経験する。DKA発症時の臨床症状から迅速かつ的確にDKAと診断し治療をすることが予後改善に重要となる。本稿では、米国糖尿病学会の治療プロトコルを参考に、DKAの疫学、病態、診断、治療について日常臨床で気をつける点を交えて解説する。

はじめに

糖尿病性ケトアシドーシス (diabetic ketoacidosis ; DKA) は、糖尿病患者における最も重篤な高血糖緊急症の1つである。かつてDKAは死亡率95%以上と致死的な病態であったが、インスリンが発見されて糖尿病治療薬として使用できるようになり、また米国糖尿病学会 (American Diabetes Association ; ADA)¹⁾ や英国糖尿病協会 (British Diabetic Association ; Diabetes UK)²⁾ からDKA管理のためのガイドラインが作成され普及した結果、先進国での死亡率は1%未満まで減少した³⁾。しかし、小児1型糖尿病患者の死因の第1位はDKAで全死亡の50%を占めており⁴⁾、成人においても高齢者、腎疾患や感染症などの重篤な併存疾患がある場合には高い死亡率が報告されている⁵⁾。初期治療を誤ると生命にかかわる可能性があるため、迅速かつ的確な診断と治療が

求められる。本稿では、DKAの発症メカニズム、診断および治療について概説する。

DKAの発症メカニズム (図1)

DKAは、インスリンの絶対的または相対的に不足した状態に、グルカゴンやカテコールアミンなどのインスリン拮抗ホルモンの過剰分泌が加わることで高血糖とケトン体産生によるアシドーシスが生じる急性代謝障害である。1型糖尿病の発症、インスリン治療の自己中断、感染症を契機にしたシックデイの際にDKAを発症することが多い⁶⁾。それ以外にも、清涼飲料水の多飲による清涼飲料水ケトアシドーシス/ケトアシドーシス、SGLT2阻害薬による正常血糖ケトアシドーシス (euglycemic DKA) などがある。

ケトン体産生は、①脂肪組織からの遊離脂肪酸 (free fatty acid ; FFA) の放出 (脂肪分解)、②肝ミトコン

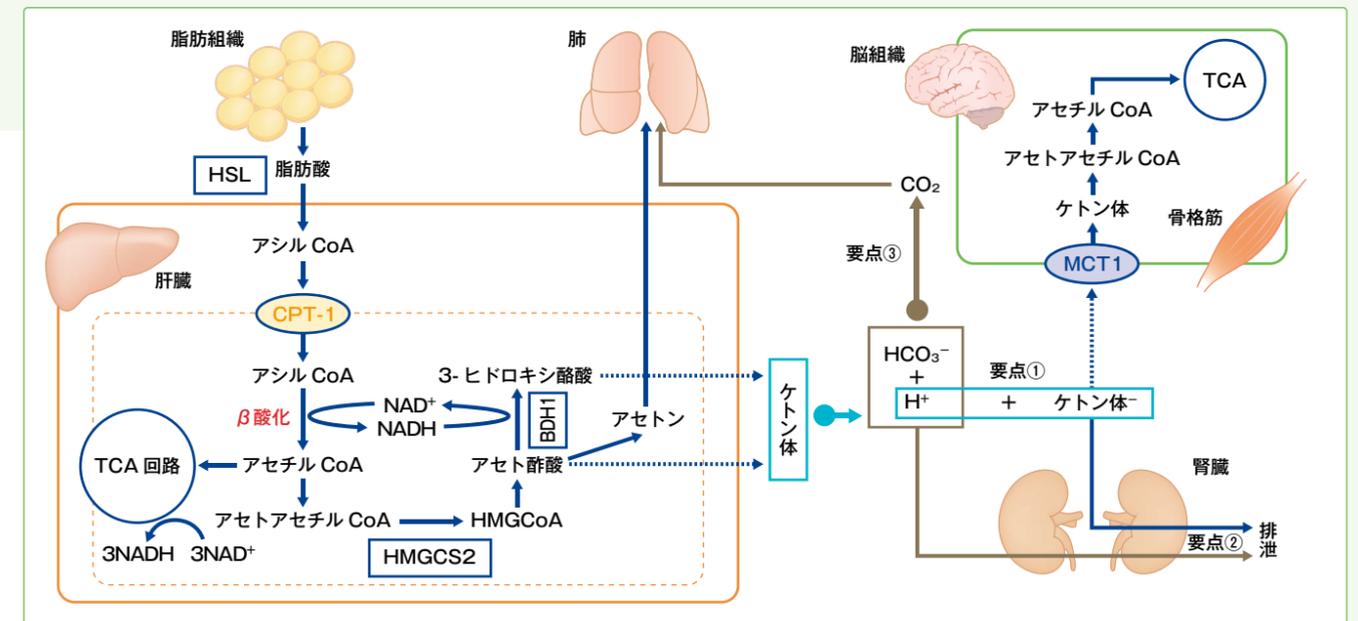


図1 DKAの病態

要点①：ケトン体が血中で H^+ とケトン体 $^-$ に分かれる。

要点②： H^+ とケトン体 $^-$ が腎(尿)から排泄される。

要点③：ケトン体 $^-$ から解離した H^+ が血中の HCO_3^- に中和されて CO_2 を産生する。

アへの脂肪酸の取り込み (脂肪酸 β 酸化)、③肝ミトコンドリア内でのケトン体合成 (HMG-CoA合成) の3つのステップで調節されている⁷⁾。これら3つのステップはインスリンで強く抑制され、カテコールアミンやグルカゴンで促進されている。つまり、グルカゴン/インスリン比が増加することでケトン産生が促進される。高度のインスリン不足により脂肪細胞におけるホルモン感受性リパーゼ (hormone sensitive lipase ; HSL) が活性化されて、脂肪分解の亢進から血液中に放出された大量のFFAが肝細胞に取り込まれる。肝細胞では、グルカゴンによる acetyl-CoA carboxylase の阻害によりマロニル-CoAが減少することでCPT-1活性 (β 酸化の律速酵素) が高まり、肝ミトコンドリアでの β 酸化が促進して大量のアセチル CoA が産生される。一部はクエン酸回路に入りエネルギー源として使用されるが、余った大量のアセチル CoA はHMG-CoAを経てアセト酢酸 (AcAc) へと代謝される。アセチル CoA からHMG-CoAを合成するHMGCS2 (ケトン体産生反応の律速酵素) もグルカゴンにより正に制御されている。AcAcの大部分は β -ヒドロキシ酪酸脱水素酵素 (BDH1) によって3-ヒドロキシ酪酸 (3-OHBA) に変換され、一部はアセトンとして呼気中に排出される。DKAでは肝ミトコン

ア内での脂肪酸 β 酸化の亢進によりNADH産生が増大し、肝ミトコンドリアのNADH/NAD $^+$ 比が増加することでBDH1が活性化されて3-OHBA優位のケトン体産生となる。ケトン体は強酸であり、血液中でケトン体から解離したプロトン (H^+) は、ケトン体とともに腎臓から排泄される。脱水による H^+ の腎クリアランス低下をきたすことで代謝性アシドーシスが引き起こされDKAを発症する⁸⁾。

清涼飲料水ケトアシドーシス/ケトアシドーシス

糖質を含む清涼飲料水の多飲 (1000 ml/日以上) と血糖上昇に伴う口渇との悪循環により発症する。清涼飲料水を多飲した期間は1~3ヵ月であることが多く、全身倦怠感や口渇感が出現してからケトアシドーシス/ケトアシドーシスと診断されるまでは通常1ヵ月以内である⁹⁾。臨床的特徴としては、①大部分が肥満者、②比較的若い男性 (10~30代)、③新規糖尿病発症例が多い、④内因性インスリン分泌が比較的保たれている (空腹時Cペプチド ≥ 0.5 ng/ml)、⑤膵島自己抗体が陰性、⑥インスリン治療後はインスリンを離脱できることが挙げられる¹⁰⁾。本病態の発症には、糖毒性によるインスリン抵抗性とインスリン分泌不全の両者が関与しているが、インスリン抵抗性が主体で