

ケトアシドーシスにより急死した血糖コントロール不良劇症1型糖尿病の1例

かき ぼ とし あき なが さわ あつ し
垣 羽 寿 昭 永 澤 篤 司
やま もと く み さ とう とし あき
山 本 公 美 佐 藤 利 昭

キーワード：ケトアシドーシス，乳酸アシドーシス，アルコール，劇症1型糖尿病

要 旨

症例は61歳男性。平成17年に急性胆嚢炎で当院入院した際に糖尿病が判明（HbA_{1c} 6.2%）。平成17年12月から寒気，平成18年1月に入り発熱を自覚するため当院を受診し，血液検査で高血糖（841 mg/dl）を認め当科入院となった。HbA_{1c} 6.3%，抗GAD抗体陽性で，内因性インスリン分泌は枯渇（血中・尿中CPR測定感度以下）しており，劇症1型糖尿病と診断した。強化インスリン療法を導入し退院となったが，飲酒が続くなど食事療法が守れず，血糖コントロールは不良であった。平成19年8月にはアルコール過飲による乳酸アシドーシスの診断で当科再入院。精神科での断酒教育には同意が得られず，退院後も依然として血糖コントロールは不良であった。平成21年5月職場内で倒れているところを発見され救急搬送。心肺停止状態で蘇生措置を行うも回復せず永眠された。糖尿病ケトアシドーシスにより急死したものと思われた。

はじめに

乳酸アシドーシスやケトアシドーシスは糖尿病患者に見られる急性代謝失調の一つであり，一度発症すると重篤な病態を呈し，時に致命的となる場合がある。今回我々は，血糖コントロール不良状態で，飲酒を契機に乳酸アシドーシスを，さらにインスリン療法中断からケトアシドーシスを

生じ急死したと思われる劇症1型糖尿病の1例を経験したので報告する。

症 例

57歳，男性。

主訴：悪寒，発熱。

現病歴：平成17年1月に急性胆嚢炎の診断で当院消化器内科へ入院した際に，血液検査で糖尿病を指摘（随時血糖111~282 mg/dl，HbA_{1c} 6.0~6.2%），食事療法を指示され経過観察となった。同年12月中旬頃から時々悪寒を自覚するようになっ

Toshiaki KAKIBA et al.

松江赤十字病院糖尿病・内分泌内科

連絡先：〒690-8506 松江市母衣町200

た。平成18年1月1日に発熱のため当院救急外来を受診、抗菌薬等を処方された。しかし、症状が続くため、6日に呼吸器内科を受診し、血液検査を受けたところ、著明な高血糖(841 mg/dl)を認め、当科紹介入院となった。

既往歴：平成17年急性胆嚢炎、アルコール依存症。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：アルコールは焼酎2～3合/日、喫煙30本/日。

入院時現症：身長158.4 cm、体重52.1 kg、BMI 20.8 kg/m²。血圧130/70 mmHg、脈拍72/分・整、体温37.6度。意識清明。結膜に貧血黄疸なし。眼底に糖尿病網膜症なし。甲状腺腫大なし。胸腹部異常なし。CVA叩打痛なし。下腿浮腫なし。深部腱反射異常なし。

入院時検査所見：(表1)尿ケトン体陽性、Lipaseの上昇あり、血糖841 mg/dlに対してHbA_{1c}は6.3%と軽度の上昇に留まり、GAD抗体陽性、血中および尿中CPRはいずれも測定感度以下で内因性インスリン分泌は枯渇していた。WBC増多、CRP上昇と炎症反応を認めた。血液培養は陰性。胸部X線は心拡大なく肺野に明らかな異常影なし。心電図は正常洞調律。腹部エ

コー・CT検査では左腎嚢胞を認めるのみであった。

初回入院経過：(図1)細菌感染の可能性も考慮し抗生剤投与を行ったところ、次第に解熱、WBC、CRPも順調に低下した。糖尿病に対しては、輸液、インスリン静脈内投与などの急性期治療を経て、速効型および中間型インスリンによる頻回注射法を導入し、計40数単位/日の投与で退院となった。

退院後から2回目入院までの経過：退院後も飲酒が続き、HbA_{1c}10%以上が常態化、 γ -GTPやASTなど肝機能も変動はあるものの高値のまま推移した。平成19年8月12日仕事から帰宅後に飲酒したようだが量は不明。部屋で倒れているところを家人が発見、受け答えがはっきりしないため、当院救急搬送となった。不穏状態で高血糖を認め、また代謝性アシドーシスを呈しており、Anion gap高値で、経過から血糖コントロール不良状態でのアルコール過飲による乳酸アシドーシスが疑われ、当科入院となった。意識I-3、アルコール臭あり、血圧87/54 mmHg、脈拍114/分・整、SO₂100%、体温36.8度、胸腹部異常なし。著明な代謝性アシドーシスを呈しており、血糖894

表1 入院時検査所見

| <検尿> | | <血清生化学> | | | |
|--------|---|---------------|------------|-------------------|----------------|
| pH | 5.0 | TP | 7.3 g/dL | Na | 125 mEq/L |
| Glc | (4+) | Alb | 3.3 g/dL | K | 6.8 mEq/L |
| Pro | (-) | T-Bil | 0.8 mg/dL | Cl | 85 mEq/L |
| Bl | (-) | AST | 18 IU/L | CRP | 31.42 mg/dL |
| Ket | (+) | ALT | 31 IU/L | PG | 841 mg/dL |
| Bil | (-) | LDH | 158 IU/L | HbA _{1c} | 6.3 % |
| Uro | (N) | ALP | 402 IU/L | GAD-Ab | 17.4 U/mL |
| | | γ -GTP | 18 IU/L | S-CPR | <0.1 ng/mL |
| | | Amy | 213 IU/L | U-CPR | <2 μ g/day |
| <血液一般> | | Lip | 150 IU/dL | 24hCCr | 84.4 ml/min |
| WBC | 12700 / μ L | BUN | 36.5 mg/dL | U-Alb | 2.6 mg/day |
| RBC | 402 \times 10 ⁴ / μ L | Cre | 1.02 mg/dL | | |
| Hb | 12.9 g/dL | | | | |
| Ht | 38.7 % | | | | |
| Plt | 42.2 \times 10 ⁴ / μ L | | | | |

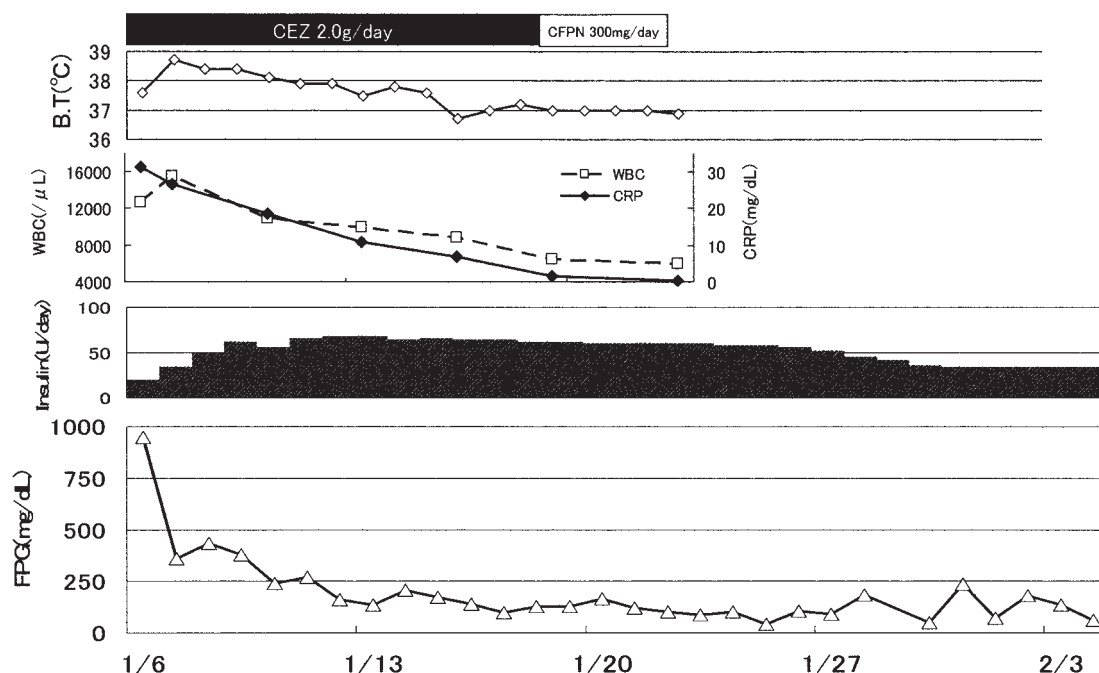


図1 入院経過

表2 第2回目入院時検査所見

| | | | | | |
|--------------------------------|--------------|----------------------|----------------------------|---------|------------|
| <血液ガス> (room air) | | <血液一般> | | | |
| pH | 6.921 | WBC | 10400 /μL | BUN | 25.7 mg/dL |
| pCO2 | 11.0 mmHg | RBC | 380 × 10 ⁴ /μL | Cre | 1.14 mg/dL |
| pO2 | 127.8 mmHg | Hb | 13.7 g/dL | Na | 135 mEq/L |
| HCO3 | 2.2 mmol/L | Ht | 43.0 % | K | 5.8 mEq/L |
| BE | -28.9 mmol/L | Plt | 24.2 × 10 ⁴ /μL | Cl | 90 mEq/L |
| SO2 | 96.1 % | | | Ca | 10.1 mg/dL |
| <検尿> | | <血清生化学> | | CRP | 0.12 mg/dL |
| pH | 5.0 | TP | 7.4 g/dL | PG | 894 mg/dL |
| Glc | (4+) | Alb | 4.6 g/dL | Lactate | 86.5 mg/dL |
| Pro | (+) | T-Bil | 0.4 mg/dL | | |
| Bi | (+-) | AST | 62 IU/L | | |
| Ket | (3+) | ALT | 27 IU/L | | |
| Bil | (-) | LDH | 248 IU/L | | |
| Uro | (N) | ALP | 362 IU/L | | |
| | | Amy | 70 IU/L | | |
| | | CK | 266 IU/L | | |

mg/dl, 乳酸 86.5 mg/dl と高値であった (表2)。第2回目入院後から死亡当日までの経過：輸液, 炭酸水素ナトリウム投与, インスリン静脈内投与により乳酸アシドーシスは速やかに改善した。アルコールの問題に対し断酒教育入院を勧めたが同意が得られず, インスリン調整を行い退院となった。退院後も完全な断酒には至らなかったが, 以

前に比べて飲酒量も減り, HbA_{1c}は9%前後で推移するようになった。平成21年5月下旬に入ってから体調不良で食事が摂れなくなり, インスリン療法を自己中断した。5月30日職場内で倒れているところを家人が発見し救急要請, 救急隊到着時は既に心肺停止状態であった。当院へ救急搬送, 蘇生措置を行うも回復せず永眠された。代謝性ア

シドーシス, 高血糖の他, 心肺停止後を反映して様々な異常所見を認めた (表3)。死後に行った全身CTでは, 死因となるような器質的病変を認めなかった。

考 察

本症例は, 2型糖尿病として経過観察中に, 劇症1型糖尿病を発症した。劇症1型糖尿病は2000年にImagawaらによって提唱された1型糖尿病の亜型で, ケトアシドーシスを伴って非常に急激に発症する, 発症時に著明な高血糖を認めるにもかかわらずHbA_{1c}値は正常範囲または軽度上昇にとどまる, 発症時にすでにインスリン分泌は枯渇している, 発症時に血中膵外分泌酵素の上昇を認める, といった特徴を有する¹⁾。

劇症1型糖尿病の診断基準は, ①糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る (初診時尿ケトン体陽性, 血中ケトン体上昇のいずれかを認める), ②初診時の (随時) 血糖値 ≥ 288 mg/dl (16.0 mmol/l), かつHbA_{1c}値 $< 8.5\%$, ③発症時の尿中Cペプチド < 10 μ g/日, または空腹時血清Cペプチド < 0.3 ng/ml, かつグルカゴン負荷後 (または食後2

時間) 血清Cペプチド < 0.5 ng/mlとされており²⁾, 本症例は①~③の全てを満たしていた。

劇症1型糖尿病の成因として, ウイルス感染の関与が推測されており, 約70%の症例では発熱, 咽頭痛などの感冒症状が認められる。本症例は感染源不明であったが, 発熱, WBC増多, CRP上昇などの炎症所見を認めており, 何らかの感染を契機として劇症1型糖尿病を発症した可能性が考えられた。

劇症1型糖尿病は内因性インスリン分泌が枯渇しているが故に強化インスリン療法を行っても血糖値が不安定となりやすい。本症例はそれに加えてアルコールなど食生活上の問題もあり, 血糖コントロールが不良のまま経過した中で, アルコール多飲により乳酸アシドーシスを併発した。

乳酸アシドーシスは糖尿病の急性代謝失調の一つで, 一度発症すると重篤な病態を呈し死亡率が50%以上にもなると報告されている³⁾。乳酸アシドーシスの診断基準については, 血中尿酸値は全血で45~54 mg/dl (5~6 mmol/l) 以上, 血液pH 7.35以下とするものが一般的であり, 本症例もこれに合致した。

糖尿病患者では, 肝での乳酸の取り込みの亢進

表3 救急搬送時検査所見

| <血液ガス> | | | <血清生化学> | | |
|------------------|--------------------|-----------|---------|------|-------|
| pH | 6.638 | | TP | 6.4 | g/dL |
| pCO ₂ | 73.7 | mmHg | Alb | 3.5 | g/dL |
| pO ₂ | 32.1 | mmHg | T-Bil | 0.9 | mg/dL |
| HCO ₃ | 7.7 | mmol/L | AST | 202 | IU/L |
| BE | -31.0 | mmol/L | ALT | 35 | IU/L |
| SO ₂ | 20.2 | % | LDH | 512 | IU/L |
| | | | ALP | 463 | IU/L |
| | | | Amy | 413 | IU/L |
| <血液一般> | | | BUN | 62.2 | mg/dL |
| WBC | 13300 | / μ L | Cre | 2.50 | mg/dL |
| RBC | 372 $\times 10^4$ | / μ L | Na | 117 | mEq/L |
| Hb | 12.9 | g/dL | K | 9.3 | mEq/L |
| Ht | 40.6 | % | Cl | 68 | mEq/L |
| Plt | 25.8 $\times 10^4$ | / μ L | Ca | 9.1 | mg/dL |
| | | | CRP | 2.24 | mg/dL |
| | | | PG | 963 | mg/dL |

と糖新生の増加を反映して、血中乳酸は正常かあるいはわずかに上昇しているにすぎないが、骨格筋中の乳酸利用が低下しているといった状態に加え、大血管障害や細小血管症などの糖尿病性血管合併症や2,3-diphosphoglycerateの減少によるヘモグロビンの酸素親和性の変化、グリコヘモグロビンの増加、血小板機能の異常や血液粘度の変化などから血流異常を起し、組織の酸化が十分に行われなくなっている状態であり、乳酸アシドーシスのリスクを高めるものと考えられる⁴⁾。

糖尿病に合併した乳酸アシドーシス50例の検討において、最も多い誘因はアルコール多飲であったとの報告がある⁴⁾。アルコール飲用によって高乳酸血症が生じるのは、肝での乳酸利用の低下のためである。エタノールはNADH/NAD比を増加させ、そしてphosphoenol pyruvate carboxylase活性を低下させることによって肝での糖新生を抑制する。

乳酸アシドーシスの予後に関する指標としては、①重篤な基礎疾患を有する、②乳酸高値、③高血糖、④アニオンギャップ高値、⑤血液ガス分析で

pH<7.0、などが挙げられている^{3,5-7)}。本症例もこれらに該当したが、治療が奏効し乳酸アシドーシスから救命し得た。

しかし、その約2年後に食欲不振からインスリン療法を自己中断、心肺停止状態となり救急搬送されるも、治療の甲斐なく死亡した。我々の経験でも糖尿病ケトアシドーシスの誘因として、シックデイ時における自己判断でのインスリン減量・中断が多く見られており⁸⁾、こうした急性代謝失調を防ぐ上でも患者教育の重要性を再認識する必要がある。

結 語

ケトアシドーシスにより急死した血糖コントロール不良劇症1型糖尿病の1例を経験した。糖尿病患者において、アルコール多飲やシックデイ時の誤った対応は、乳酸アシドーシスやケトアシドーシスなど、時として致命的となる急性代謝失調を呈するため注意が必要である。

尚、本論文の要旨は日本糖尿病学会中国四国地方会第47回総会(2009)において発表した。

参 考 文 献

- 1) 花房俊昭ほか：劇症1型糖尿病．内科91：81-84，2003
- 2) 花房俊昭ほか：劇症1型糖尿病調査研究委員会報告－疫学調査の解析と診断基準の策定－．糖尿病48 (Suppl 1)：A1-A13，2005
- 3) 河西浩一ほか：乳酸アシドーシスの臨床的検討(I)－基礎疾患，誘因および主な臨床検査所見の生存例と死亡例との比較．糖尿病33：875-881，1990
- 4) 河西浩一ほか：乳酸代謝と乳酸アシドーシス．臨床病理46：804-812，1998
- 5) Cohen RD, et al: Lactic acidosis revisited. Diabetes 32: 181-191, 1983
- 6) Stacpoole PW, et al: Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. DCA-Lactic Acidosis Study Group. Am J Med 97: 47-54, 1994
- 7) 高桑美咲ほか：糖尿病に合併した乳酸アシドーシス4症例の検討．トヨタ医報17：142-146，2007
- 8) 垣羽寿昭ほか：当科に入院した重症高血糖20例についての検討．診断と治療96：1373-1376，2008