

第6章 糖尿病性ケトアシドーシスの初期治療に関する検討

: NaHCO₃使用の影響

A:目的

糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)は代謝性アシドーシスの代表例である。代謝性アシドーシスの中でも陰イオンギャップ(anion gap)の値の増加によるが、これは主に3-OHBとAcAcの血漿濃度の増加による。アシドーシスの生体に対する影響として、pHが7.1以下の場合には分時換気量の低下、心筋の収縮力の低下、不整脈、末梢血管の拡張による低血圧や細胞代謝の低下、インスリン抵抗性などがあげられる⁵⁷⁾。そこでこの代謝性アシドーシスの改善にNaHCO₃などのアルカリの投与が必要となる。しかしDKAの治療でNaHCO₃の使用については議論が多い。それはその使用にて次の副作用が挙げられているからである。第1にacidosisの急激な是正によってヘモグロビンからの酸素解離曲線を左方移動させ、そのために組織の低酸素状態が誘発されlactic acidosisを引き起こすこと。第2にアルカローシスにより細胞内へKが流入し低K血症あるいはそれによる不整脈を引き起こすこと。第3に血液ガスの成績よりHCO₃⁻欠乏量を計算し投与するが、過剰の投与により逆にアルカローシスとなること。第4に血液pHは上昇するにもかかわらず、脳脊髄液のpHは逆に低下し脳のacidosisが助長される危険がある。その理由としてはHCO₃⁻がH⁺と結合しCO₂とH₂Oになるが、HCO₃⁻は血液-脳関門をゆっくり通過するが、CO₂は自由に通過し血液pHの上昇とは逆にCSFのpHが低下するparadoxical acidosisを惹起するためである⁵⁸⁾。しかし実際にDKAの治療でNaHCO₃を使用し、ケトン体代謝について調べた報告は少ない。そこでこの点についてDKAで入院した患者を対象として臨床的、またラット肝灌流を用い基礎的検討を行った。

B: 方法

1) 臨床的検討; 糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)で本院へ入院した6例について調べた。DKAは高血糖($>300\text{mg/dl}$)、高ケトン血症($\text{AcAc}+3\text{-OHB}>3\text{mM}$)、アシドーシス($\text{pH}<7.30$)、 $\text{HCO}_3^- <15\text{mEq/l}$ を参考に診断した⁵⁷⁾。すべての患者について生理食塩水の点滴(500ml/hr) およびインスリンの投与〔即効型インスリン 0.1U/kg を one shot 静注し、続いて少量持続点滴(0.1U/kg/hr)〕を開始した。そして血糖値が $250\text{-}350\text{mg/dl}$ 以下となった所でグルコース含有電解質液に変更した。輸液中のグルコース 5g あたり 1U のインスリンを基準としたが、血糖値の推移により適宜増減した。入院時、血糖、血中ケトン体、動脈血ガス、血漿浸透圧、lactate測定用に採血を行った。また入院後より1時間おきに治療経過中、採血し、血糖とともに血中ケトン体濃度を測定した。これらの患者の中でretrospectiveに NaHCO_3 (50mEq/hr)を使用した患者(2例)と使用しなかった患者(4例)にて比較検討した。血糖値、血中ケトン体、lactate濃度は前述したglucose oxidase法、ジアゾニウム塩法²²⁾、酵素法にてそれぞれ測定した。

2) 基礎的検討; 24時間絶食にした8週令正常Wistar系雄ラットを用いpento-barbitar麻醉下(50mg/kg , i. p.) 前述したMortimoreら¹⁷⁾の方法に準じた¹⁸⁾非再灌流式肝灌流を行った。灌流液は 20mM Krebs-Ringer-Tris bufferにIntrafat® (10% soy bean oil emulsion; linoleic acid 52.2%, oleic acid 22.1%, palmitic acid 12.7%, linoleic acid 8.2%, stearic acid 4.8%)を添加し、その濃度が0.01%となるようにした。灌流液のpHは7.15とし実験を行った。毎分 20ml の灌流速度で30分間の前灌流後、10分間灌流液のみ、その後の10分間は 80mM NaHCO_3 を添加し灌流を行った。灌流液中のAcAc、3-OHB濃度はMellanby法²¹⁾にて測定した。

C: 成績

1) DKA入院患者の検査成績 (Table 5)

入院患者6例の入院時平均血糖値は 645 ± 105 mg/dlと高血糖で、血中ケトン体濃度は、総ケトン体で 7.5 ± 1.5 mMと高ケトン血症を呈し、また平均動脈血pHは 7.16 ± 0.11 、B.E -18.1 ± 6.7 、血漿浸透圧は 330 ± 19 mOsm/lであった。NaHCO₃使用群と非使用群とで血糖、血中ケトン体および血漿浸透圧に有意差はみられなかった。しかし動脈血pH、HCO₃⁻濃度、B.EはいずれもNaHCO₃使用群では有意に低値であった。また血中lactateはNaHCO₃使用群で有意に高値であった。

2) DKA治療中の血糖及び血中ケトン体に及ぼすNaHCO₃の影響

Fig.21はDKAで入院した典型的な患者の治療経過を示したものであるが、この症例ではNaHCO₃は使用しなかった。生理食塩水の輸液及び少量のインスリン持続療法にて、最初の4時間で血糖値は250mg/dl以下まで低下した。血中ケトン体は入院時3-OHB優位であった。血中ケトン体は治療開始後徐々に低下し6時間で1mM以下の値になった。

Fig.22はNaHCO₃を使用した症例であるが、来院時のpHが7.0と強いアシドーシスのためNaHCO₃を50mEq/hr使用した。Fig.21の症例と同じインスリン少量持続療法で治療したが、血糖値は、Fig.21の症例と同じに4時間で250mg/dlまで低下した。しかしながら、血中ケトン体はNaHCO₃添加後、AcAcの上昇がみられ、また中止後は3-OHBの増加もみられ、ケトーシスの改善がFig.21の症例に比し遅延した。次に全6症例の治療経過時間に伴う血糖値の推移をFig.23に示した。NaHCO₃使用群と非使用群で比較したが、入院時の血糖値は両群で特に有意差を認めなかった。7時間の経過をみるとNaHCO₃を使用中及び使用後に血糖値の降下の推移に両群で有意な差はみられなかった。同様に血中ケトン体濃度の低下を示したのがFig.24であるが、AcAcはNaHCO₃非使用群では時間とともに低下し、8時間でプラトーとなったが、NaHCO₃使用群ではAcAcはNaHCO₃使用により逆に増加し使用中後低下した。一方、3-OHBはやはりNaHCO₃を使用しなかった群では、時間とともにほぼ直線的に低下し、ほぼ7時間でプラトーに達した。しかしNaHCO₃使用群では3-OHBは、NaHCO₃使用中後に増加し4時間で最大となりその後徐々に低下した。そしてケトーシスの改善はNaHCO₃使用群では6時間程遅延していた。以上よりNaHCO₃がケトーシスに対して増悪させた結果が得られた。

Table 5 DKA入院患者の検査成績

	Total	NaHCO ₃ (+)	NaHCO ₃ (-)
Subjects (M/F)	6 (4/2)	2 (1/1)	4 (3/1)
Age (Yr)	29 ± 7	15 ± 4	34 ± 7
Plasma glucose (mg/dl)	645 ± 105	617 ± 195	511 ± 102
Plasma ketone body (mM)			
Total	7.5 ± 1.5	7.6 ± 0.8	7.4 ± 0.7
AcAc	3.0 ± 1.0	2.9 ± 0.5	3.5 ± 0.8
3-OHB	4.5 ± 0.8	4.6 ± 0.4	3.9 ± 0.5
Blood gas analysis			
pH	7.16 ± 0.11	7.00 ± 0.08	7.27 ± 0.12
HCO ₃ ⁻	10.1 ± 8.8	2.0 ± 0.4	14.2 ± 4.1
BE	-18.1 ± 6.7	-21.1 ± 4.8	-12.0 ± 4.6
Plasma osmolarity (m Osm/l)	330 ± 19	335 ± 3	326 ± 12
Plasma lactate (mg/dl)	28.6 ± 5.7	39.2 ± 5.3	21.5 ± 6.1

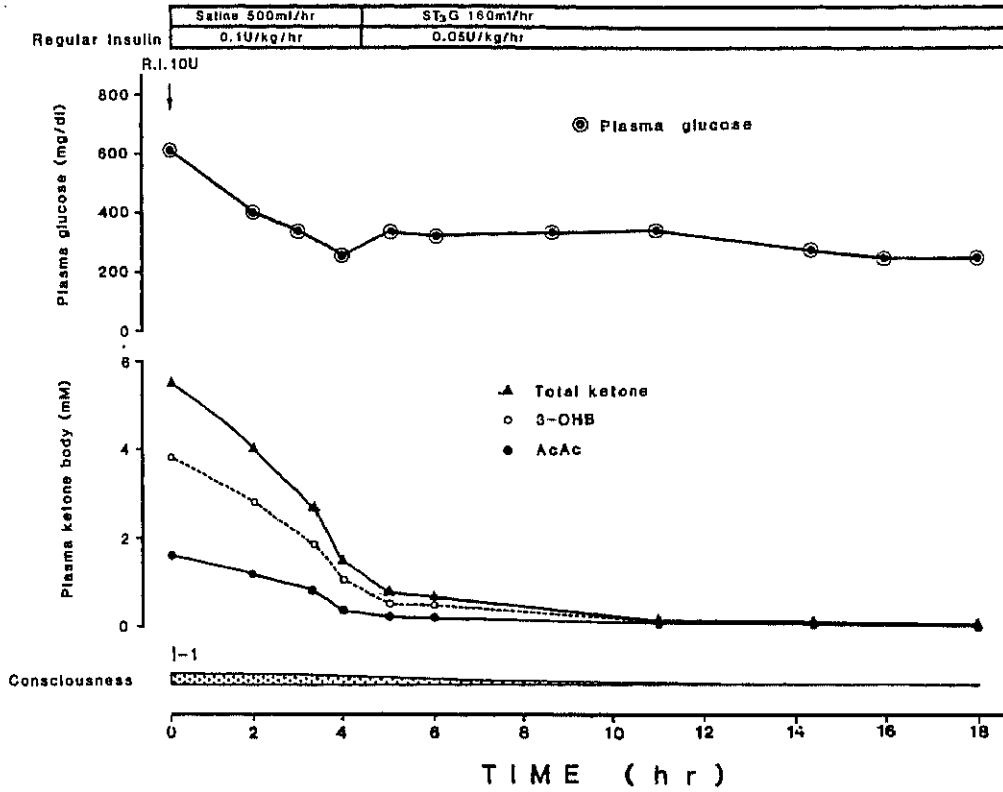


Fig. 21 DKA入院患者の治療経過 (NaHCO₃ 非使用例)

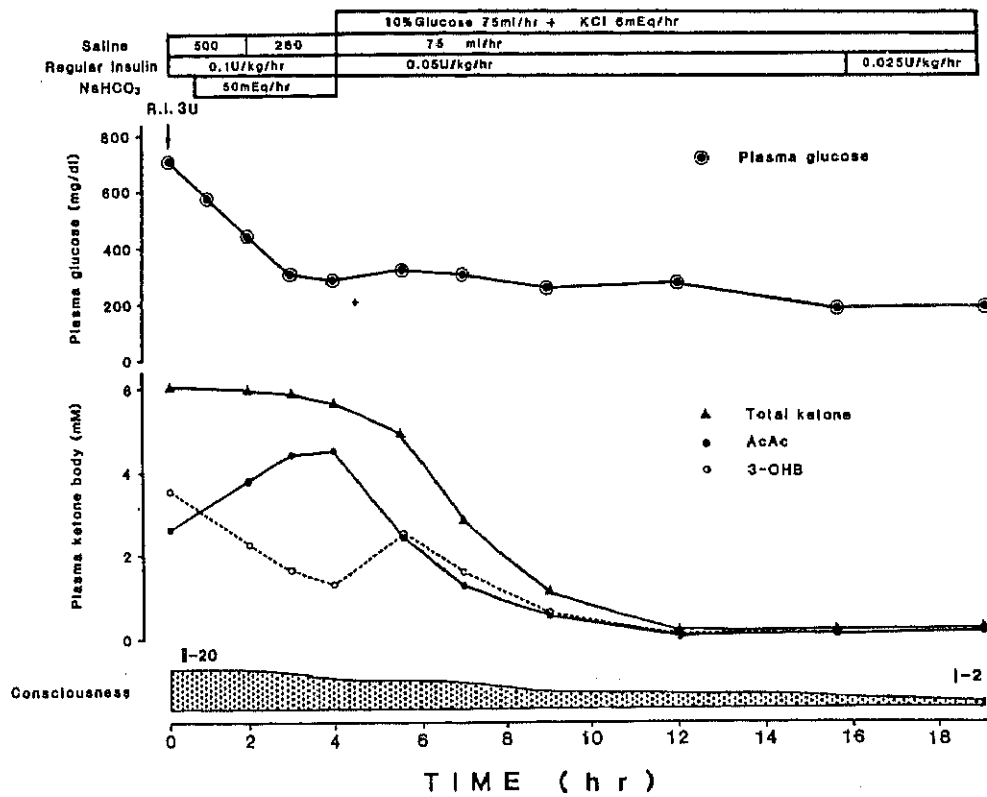


Fig. 22 DKA入院患者の治療経過 (NaHCO₃ 使用例)

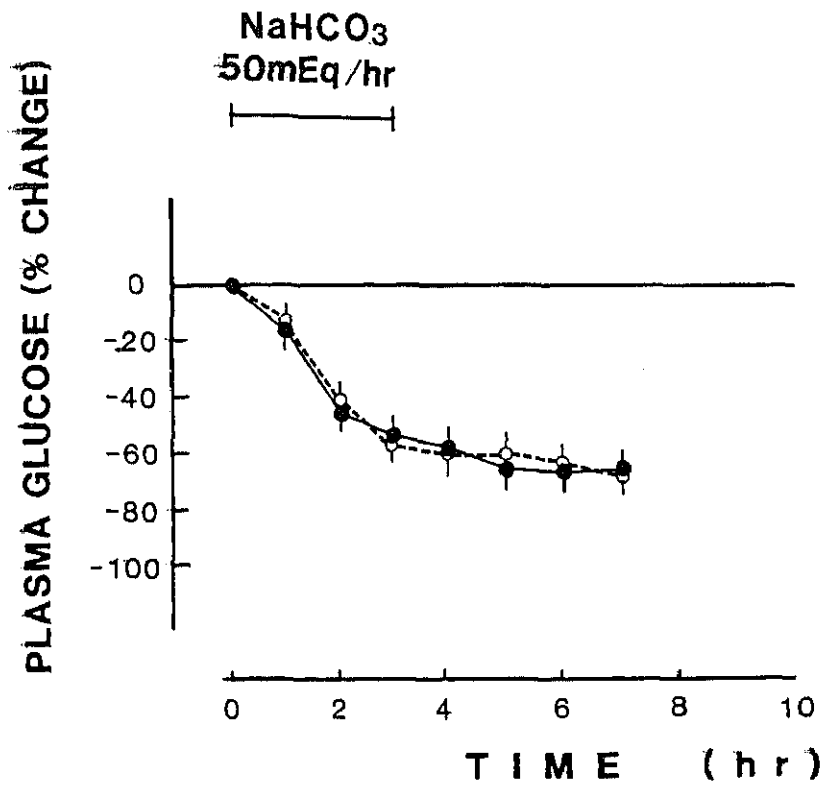


Fig. 23 Change in plasma glucose with or without treatment of NaHCO₃ ○ NaHCO₃(+) ● NaHCO₃(-)

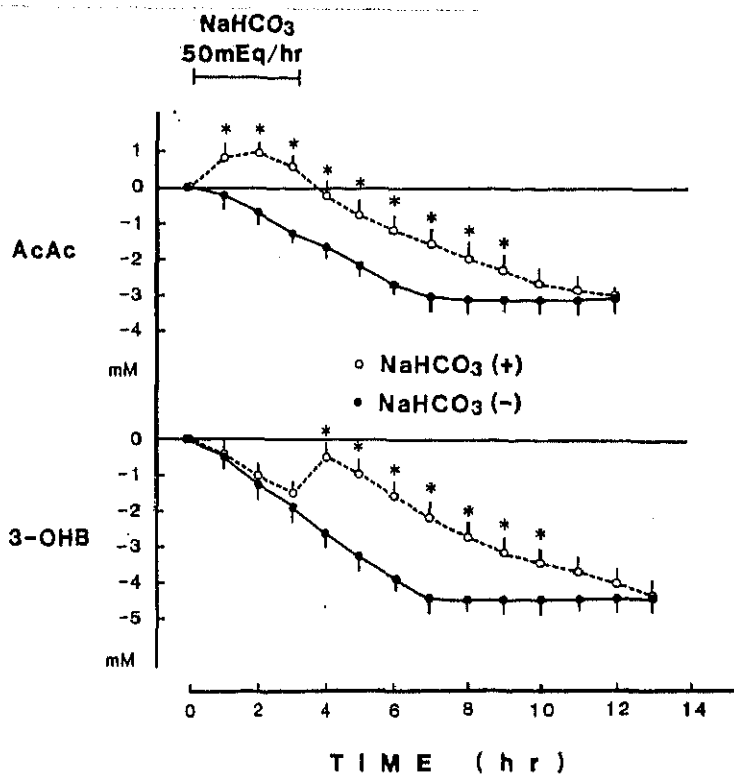


Fig. 24 Changes in ketone body with or without treatment of NaHCO₃
* $p < 0.05$, NaHCO₃(+) vs. NaHCO₃(-)

3) 肝ケトン体生成に及ぼすNaHCO₃の影響

アシドーシスの条件(pH7.15)で灌流したところ、ケトン体の肝よりの基礎放出量は AcAc 48.4 ± 5.0 , 3-OHB 18.4 ± 7.0 n moles/g liver/min であった。Fig.25 のようにNaHCO₃を80mM添加したところ添加後5分でAcAcの、添加中止後1分で3-OHBのそれぞれ有意な増加が得られた。3-OHBの増加は添加中止後も続き、9分後には3-OHB、総ケトン体は各々前値の3倍、2倍以上に達した。また3-OHB/AcAc比を求めてみるとNaHCO₃の添加にて 0.4 ± 0.1 から 1.0 ± 0.2 と有意($p < 0.05$)な増加が得られた。

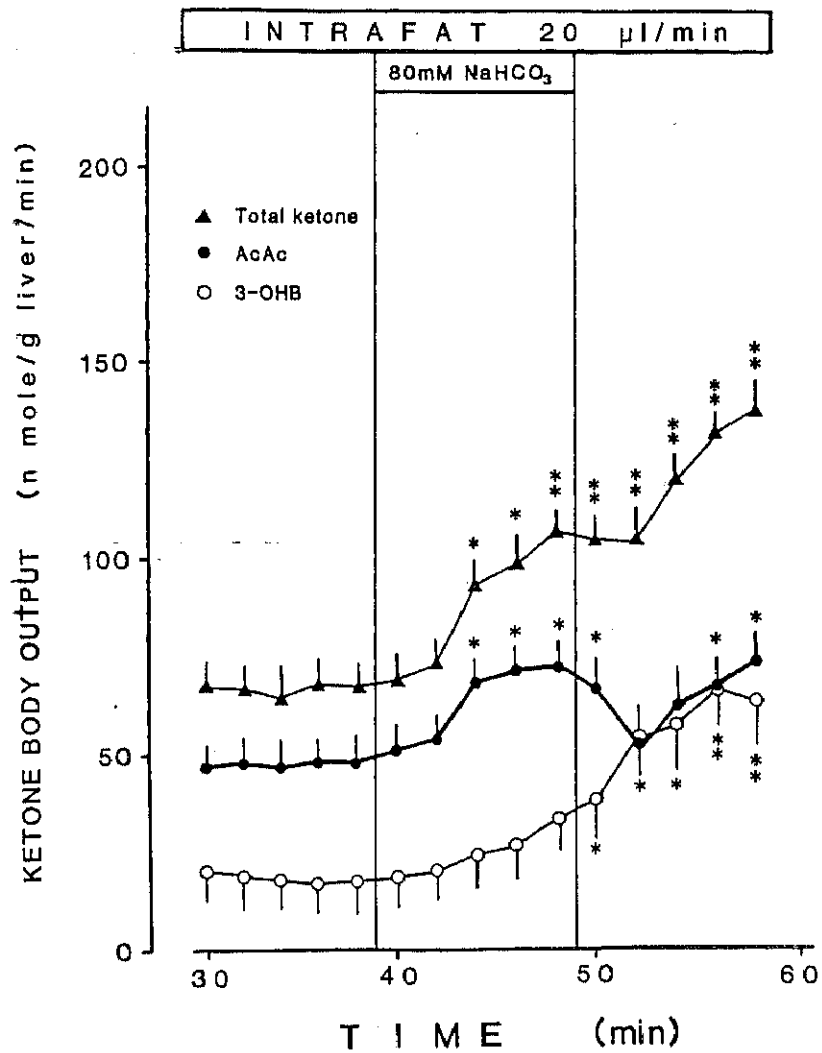


Fig.25 Effect of NaHCO₃ on ketone body output in the isolated rat liver perfusion. N=5, mean \pm SEM

* p < 0.05, * p < 0.01 Significantly different from the mean of basal values (30-40 min)

D: 考察

本研究の臨床例の検討においてTable 5に示すようにDKA入院患者の血中ケトン体濃度は高値を示し、動脈血pHは平均 7.16 ± 0.11 と低下して代謝性アシドーシスを呈していた。代謝性アシドーシスは、陰イオンギャップ(anion gap)の値によつて、正常のものと増加しているものに分れる。DKAは後者に属するが、この型のアシドーシスでは、 H^+ の過剰生産があり対応した陰イオンギャップの増大があるがCl値の増加はない。増加する陰イオンの内容はDKAではケトン体であるが、lactic

acidosisではlactateの増加、尿毒症はリン酸、硫酸、クレアチンの増加がみられる⁵⁹⁾。このようにDKAではケトン体(AcAc, 3-OHB)の血漿濃度の増大として現われ、それと同時に増えた H^+ は HCO_3^- と反応して H_2O と CO_2 を作るので HCO_3^- は減少する。

$NaHCO_3$ 使用群と非使用群で血中ケトン体は有意差がみられなかったが、動脈血pHの差が生じたのは血中の乳酸値は $NaHCO_3$ 使用群で有意に高値であったこと、更に CO_2 は換気によって排出されるが、高度のアシドーシスの場合患者は過換気によって代償するが、患者が疲労してこれ以上激しい過換気をすることができなかったことなどが原因として考えられた。

DKAの症例について、その治療経過をretrospectiveに検討したが、 $NaHCO_3$ 添加群では、有意にケトーシスを増悪させ、その改善に時間を要した。そして血中ケトン体の分画を見てみると、AcAcは $NaHCO_3$ の使用にて増加し、3-OHBは $NaHCO_3$ 使用中後に増加する傾向を示した。一方、血糖値の改善には両者で有意な差は得られなかった。この $NaHCO_3$ のケトーシスを増悪させた原因として、 $NaHCO_3$ による 1) FFAの肝への供給の増加 2) 肝でのケトン体生成の亢進 3) ケトン体の末梢での利用の低下 4) ケトン体の腎での排泄、再吸収への影響などが考えられる。このうち1)については Haleら⁶⁰⁾はlipolysisへの影響について $NaHCO_3$ はlipolysisを亢進させなかったと報告している。

$NaHCO_3$ と肝ケトン体生成に関して、この研究でラット肝灌流を用いた実験では、pH7.15のacidosisの状態では $NaHCO_3$ の添加により添加後AcAcの有意な増加がみられ、更に添加中止後は3-OHBが有意に増加するという臨床でみられたのと同様な所見を得た。このことより臨床でみられた $NaHCO_3$ によるケトーシスの増悪作用が主として $NaHCO_3$ の肝ケトン体生成亢進作用に基づくことが示唆された。Haleら⁶⁰⁾も臨

床的にDKAの患者に1時間にわたり NaHCO_3 を点滴し生理食塩水との比較を試みているが、やはりケトン体の降下度は NaHCO_3 の点滴群で有意に悪いことを報告している。但し、実際に彼等は *in vitro*の肝での NaHCO_3 によるケトン体生成については報告していない。 NaHCO_3 によるketogenesisの増加の原因として、pH7.15という細胞内の強いアシドーシスの状態が、 NaHCO_3 により肝のpHが改善し、ケトン体生成に必要なFFAの oxidation, 即ち β 酸化およびHMG CoA synthaseらの酵素の活性化によりketogenesisが亢進したと考えられる。

以上よりDKAの治療に NaHCO_3 を用いることによりケトーシスが増悪する所見を得たが、基礎的検討より、 NaHCO_3 による肝での Ketogenesis亢進が原因の一つであることが示された。更に NaHCO_3 による組織でのケトン体の利用の低下、或いは腎でのケトン体の排泄と再吸収に影響を及ぼしている可能性も挙げられる。従って

DKAの初期治療上、アシドーシスが強い場合には先に述べたように循環や細胞代謝がうまく働かないため、対症的にpHを矯正すべきであるが、pH7.15では逆に NaHCO_3 によりケトーシスを増悪させる結果となるため contraindicationと考えられた。

E: 小括

DKAの治療で NaHCO_3 の使用については議論が多い。そこでこの点について臨床的および基礎的検討を行った。

1) 臨床的検討; DKA入院患者の平均総ケトン体濃度は $7.5 \pm 1.5 \text{mM}$ と高ケトン血症を呈していた。インスリン少量持続療法にて治療したが NaHCO_3 使用群では使用中AcAc濃度の増加があり、使用後は3-OHBの増加もみられケトーシスの改善は非使用群に比し6時間の遅延がみられた。一方、血糖値の改善には両者で有意差を認めなかった。

2) 基礎的検討; ラット肝灌流にて NaHCO_3 を添加すると直後にAcAcの増加、添加中止後は3-OHB、及び3-OHB/AcAc比の増加が生じ、肝ケトン体生成は約2倍と有意に増加した。従って NaHCO_3 のケトーシスの増悪の機序として肝ケトン体生成の亢進によることが示された。