

糖尿病性ケトアシドーシスと 高血糖高浸透圧症候群の管理

Wan-Chu Hung, DVM, MS, DACVECC

whung@ufl.edu

3/16/2024

概要



定義



病態生理



診斷



管理

定義

- **糖尿病性ケトアシドーシス (DKA)**
 - ALIVE基準に基づく糖尿病の診断
 - 代謝性アシドーシス
 - ケトン血症
- **高血糖高浸透圧症候群 (HHS)**
 - 重度の高血糖
 - 高浸透圧血症
 - ケトーシスはほとんど無い

定義

- **混合型 DKA/HHS**
 - 重度の高血糖 + 高浸透圧
 - ケトーシスのエビデンス

病態生理

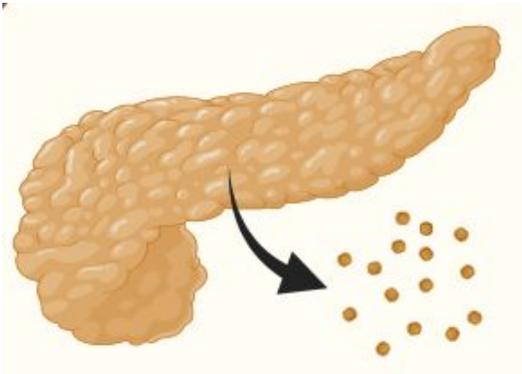
- 体内のインスリン活性の持続的な欠乏または欠如

絶対的または相対的
インスリン分泌不全

拮抗調節ホルモンの増加

病態生理

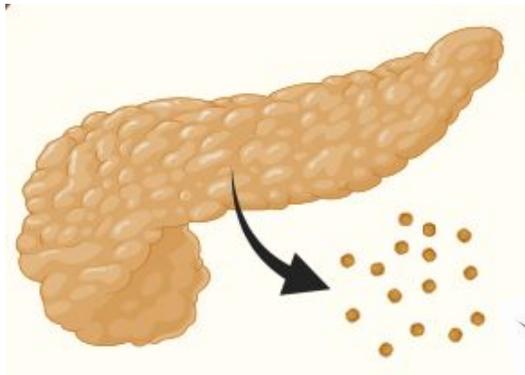
正常な状態



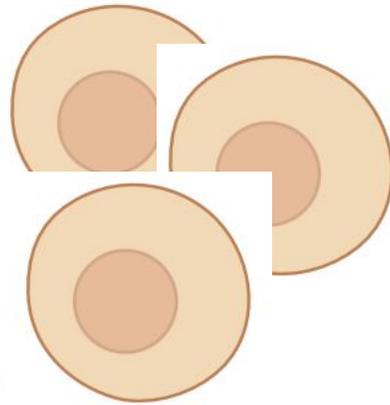
膵臓から分泌された
インスリン

病態生理

正常な状態



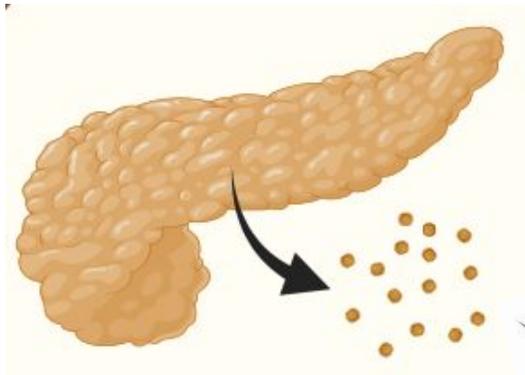
膵臓から分泌された
インスリン



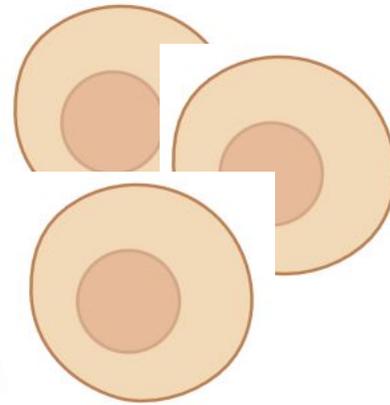
細胞内に輸送された
グルコース

病態生理

正常な状態



膵臓から分泌された
インスリン



細胞内に輸送された
グルコース

解糖系



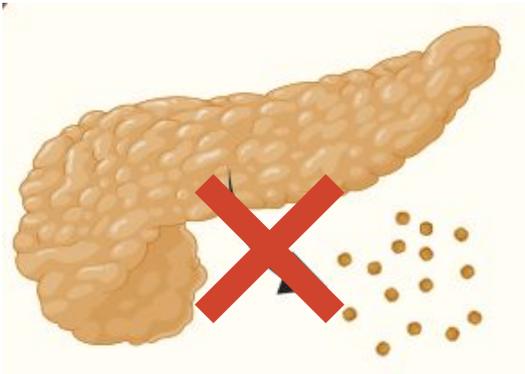
TCA 回路



酸化的リン酸化

病態生理

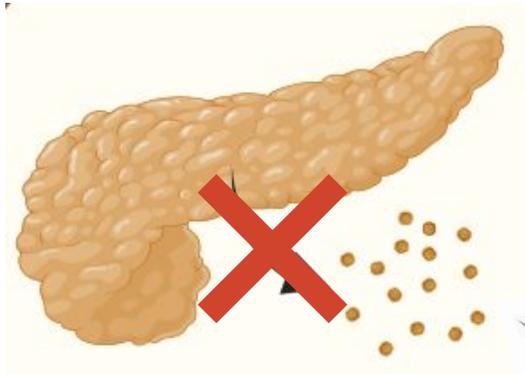
糖尿病



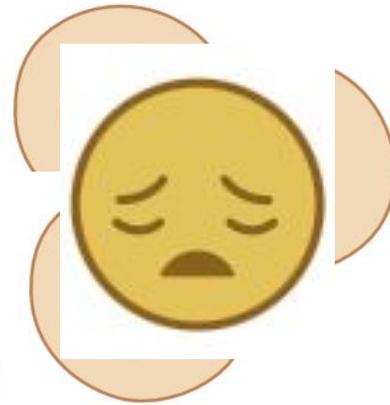
膵臓から分泌された
インスリン

病態生理

糖尿病



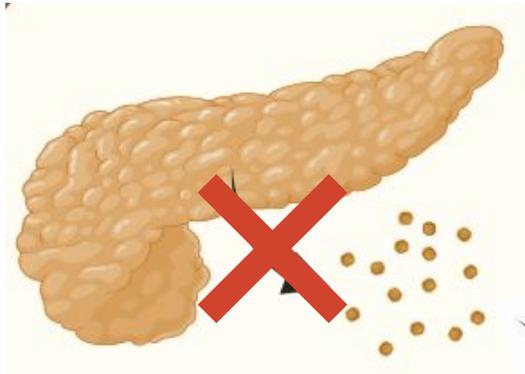
膵臓から分泌された
インスリン



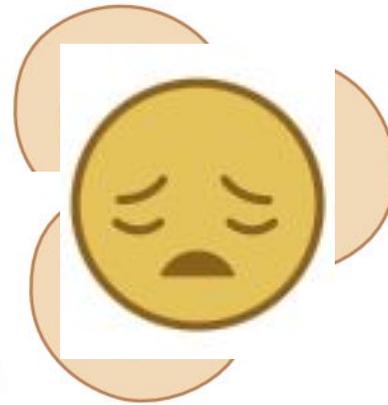
細胞の飢餓

病態生理

糖尿病

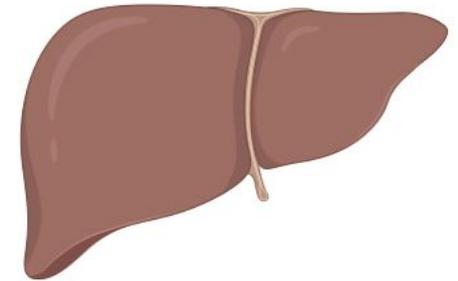


膵臓から分泌された
インスリン



細胞の飢餓

ケトン体



肝ケトン生成

ケトン体

- アセト酢酸
- β -ヒドロキシ酪酸
- アセトン

肝ケトン生成時に生産されるケトン体と $[H^+]$ イオンはどちらも代謝性アシドーシスを引き起こす可能性がある。

拮抗調節ホルモン

- 一般的にストレスや病気に反応して増加
 - グルカゴン
 - カテコラミン
 - コルチゾール
 - 成長ホルモン

拮抗調節ホルモン

インスリン拮
抗薬

糖新生と
グリコーゲン分解
を刺激

タンパク質の
異化を促進

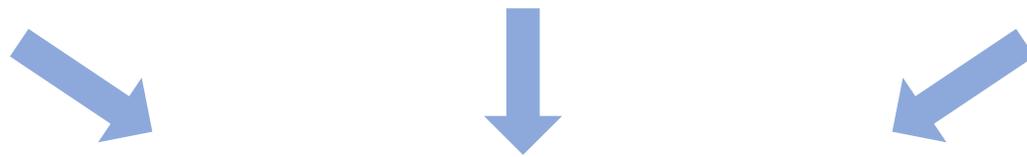
拮抗調節ホルモン

インスリン拮
抗薬

糖新生と
グリコーゲン分解
を刺激

タンパク質の
異化を促進

高血糖の悪化



合併症



- 膀胱炎
- 尿路感染症
- 腫瘍
- 副腎皮質機能亢進症



- 膀胱炎
- 慢性腸炎
- 感染症
- 腫瘍

HHSの病態生理

- DKAに類似
- 少量の循環するインスリンが存在
 - ケトン体生成を抑制
 - ケトン体形成はほとんど無い

HHSの病態生理

高血糖

HHSの病態生理

高血糖



糖尿

HHSの病態生理

高血糖

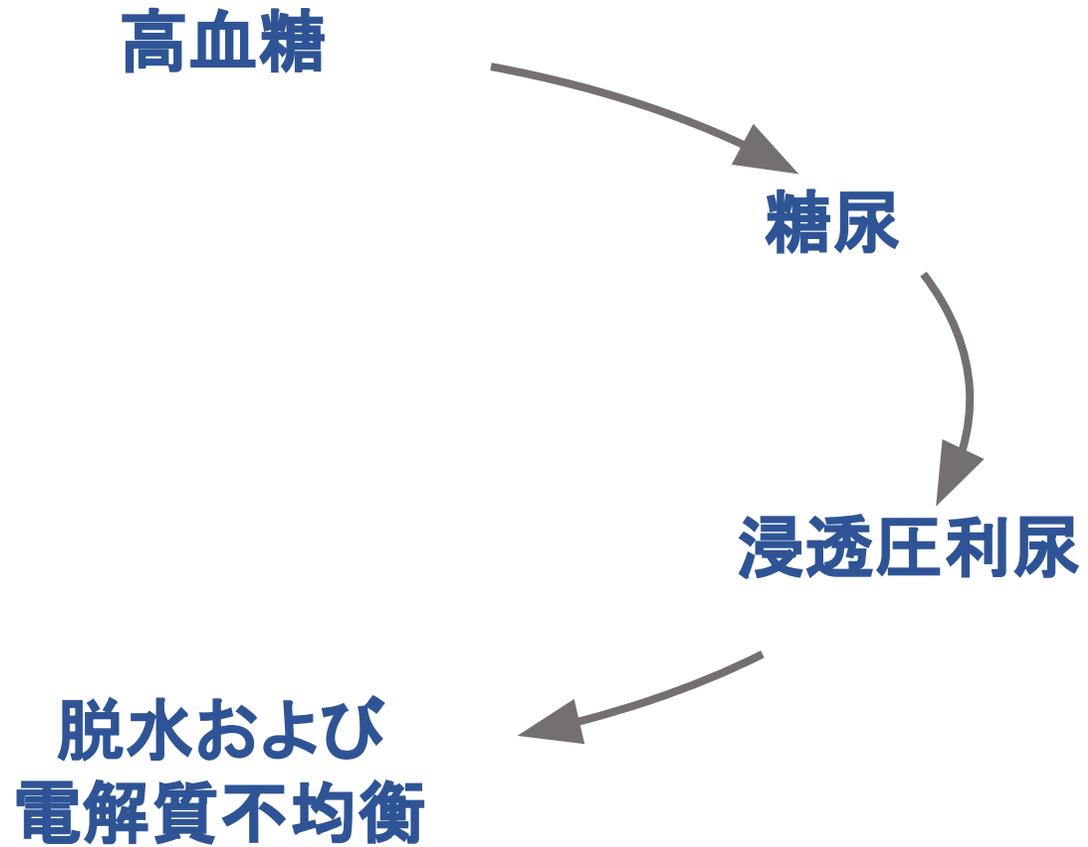


糖尿

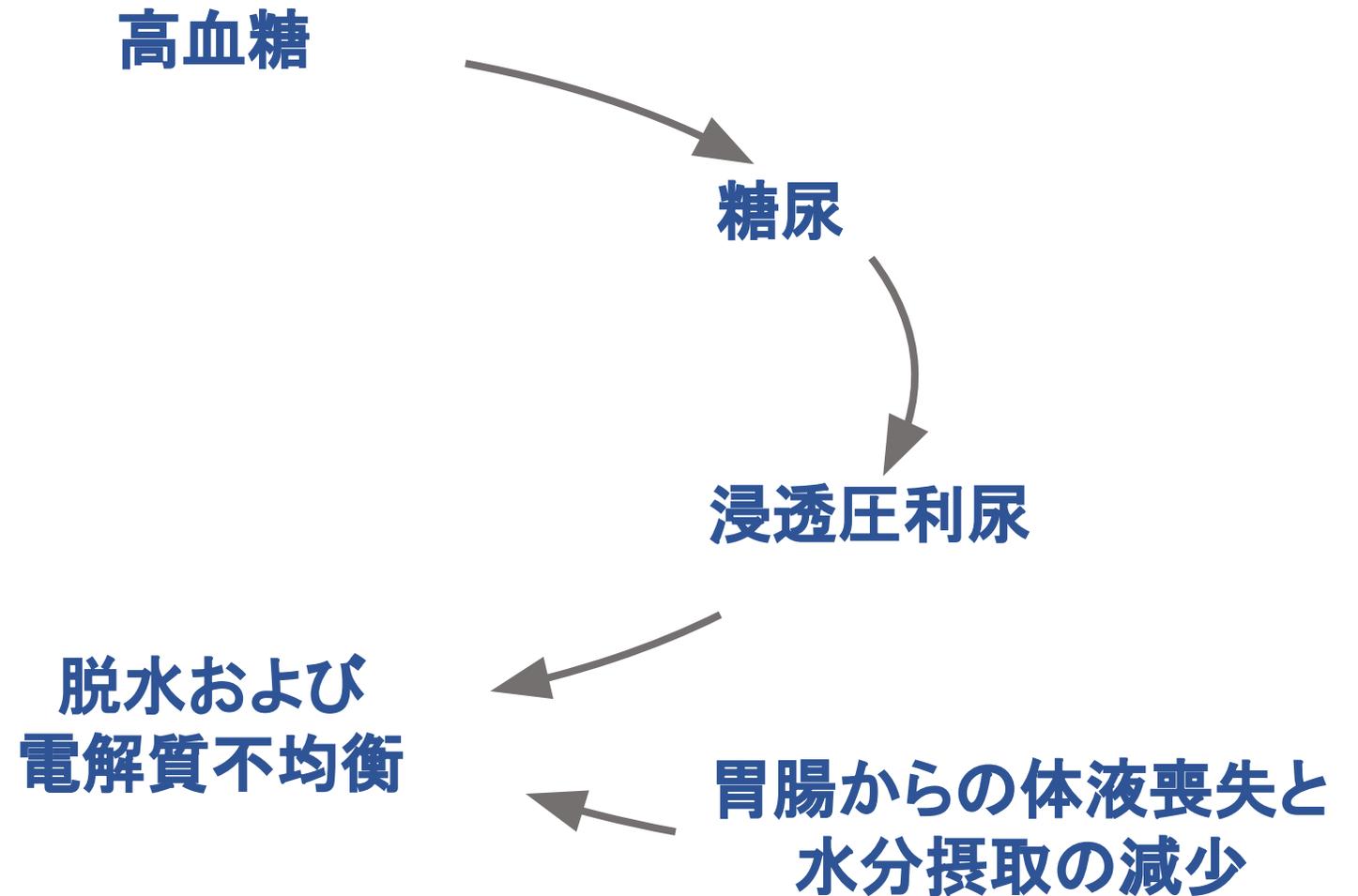


浸透圧利尿

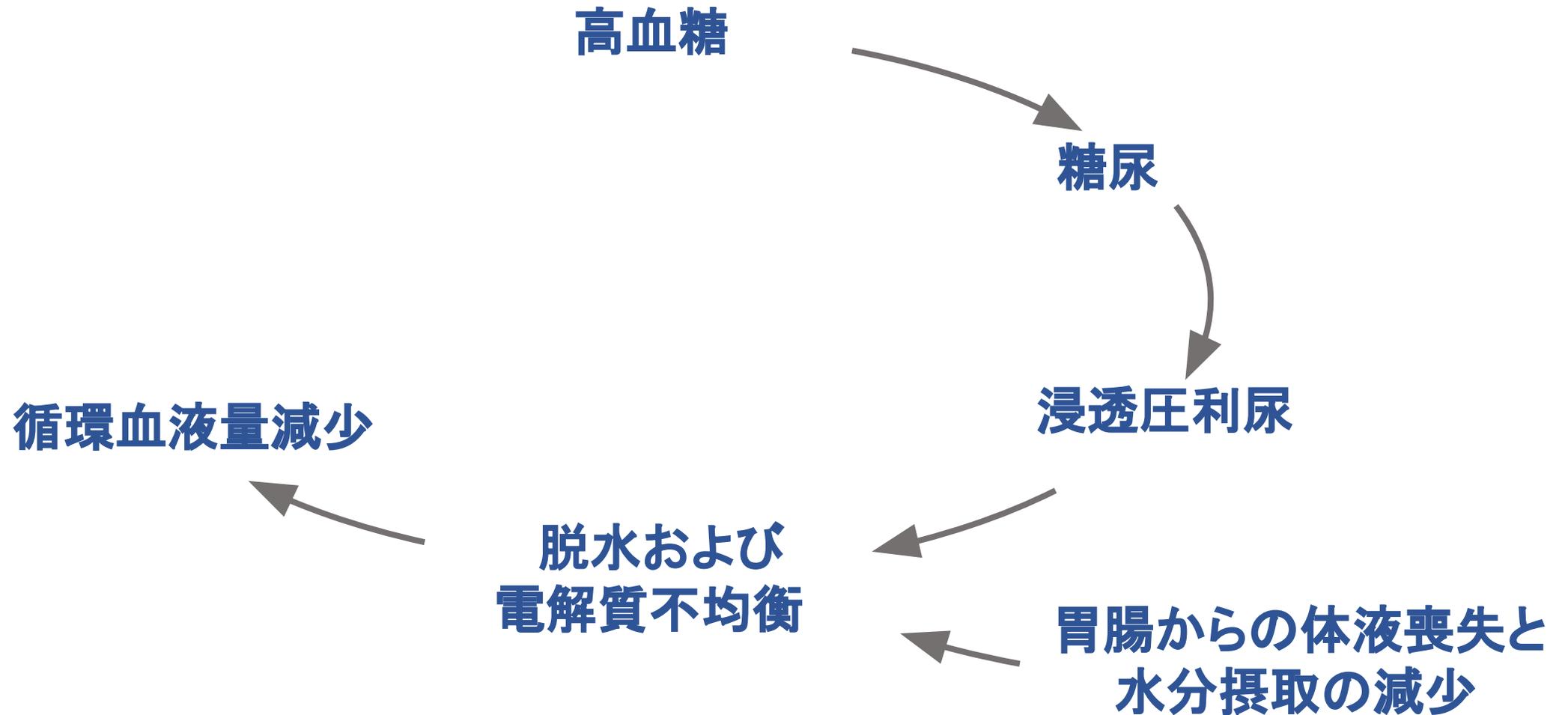
HHSの病態生理



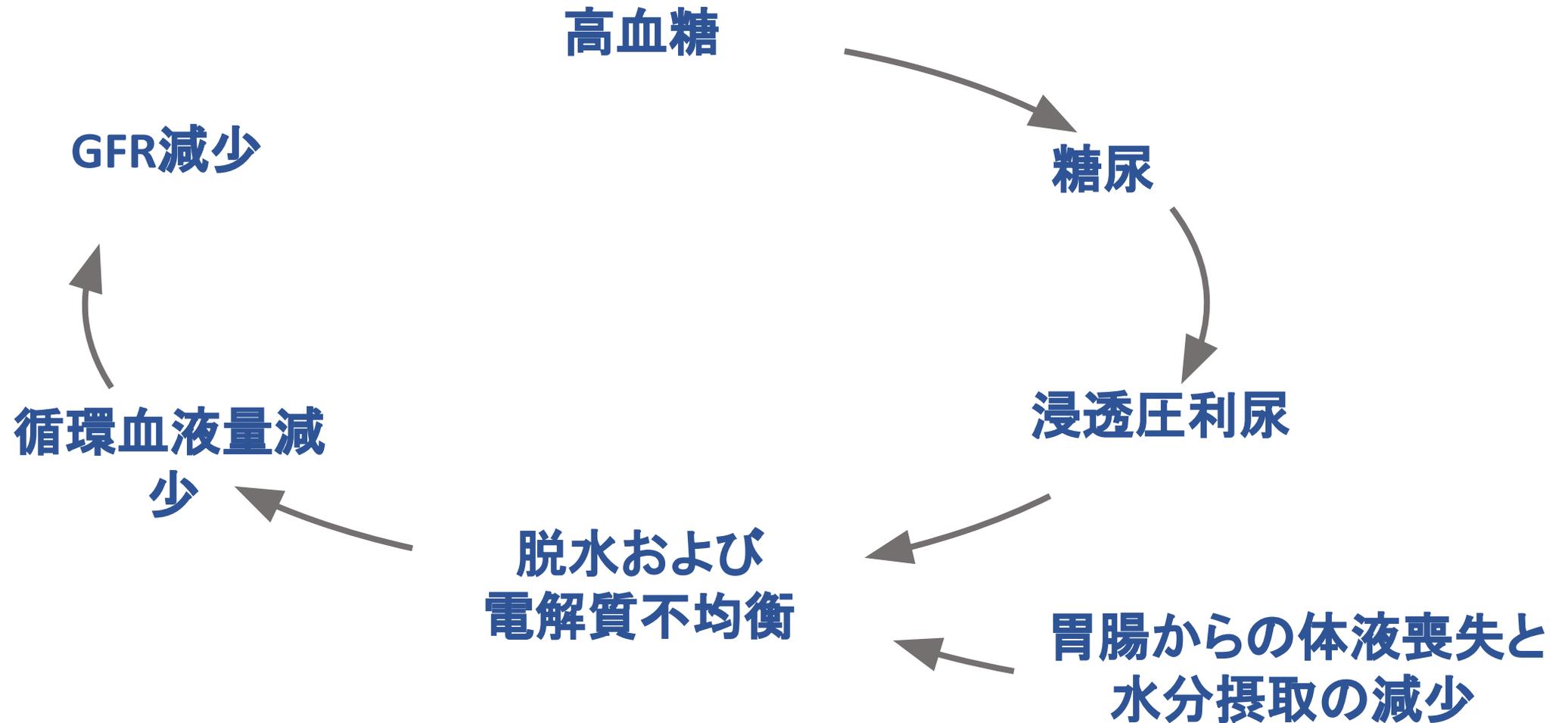
HHSの病態生理



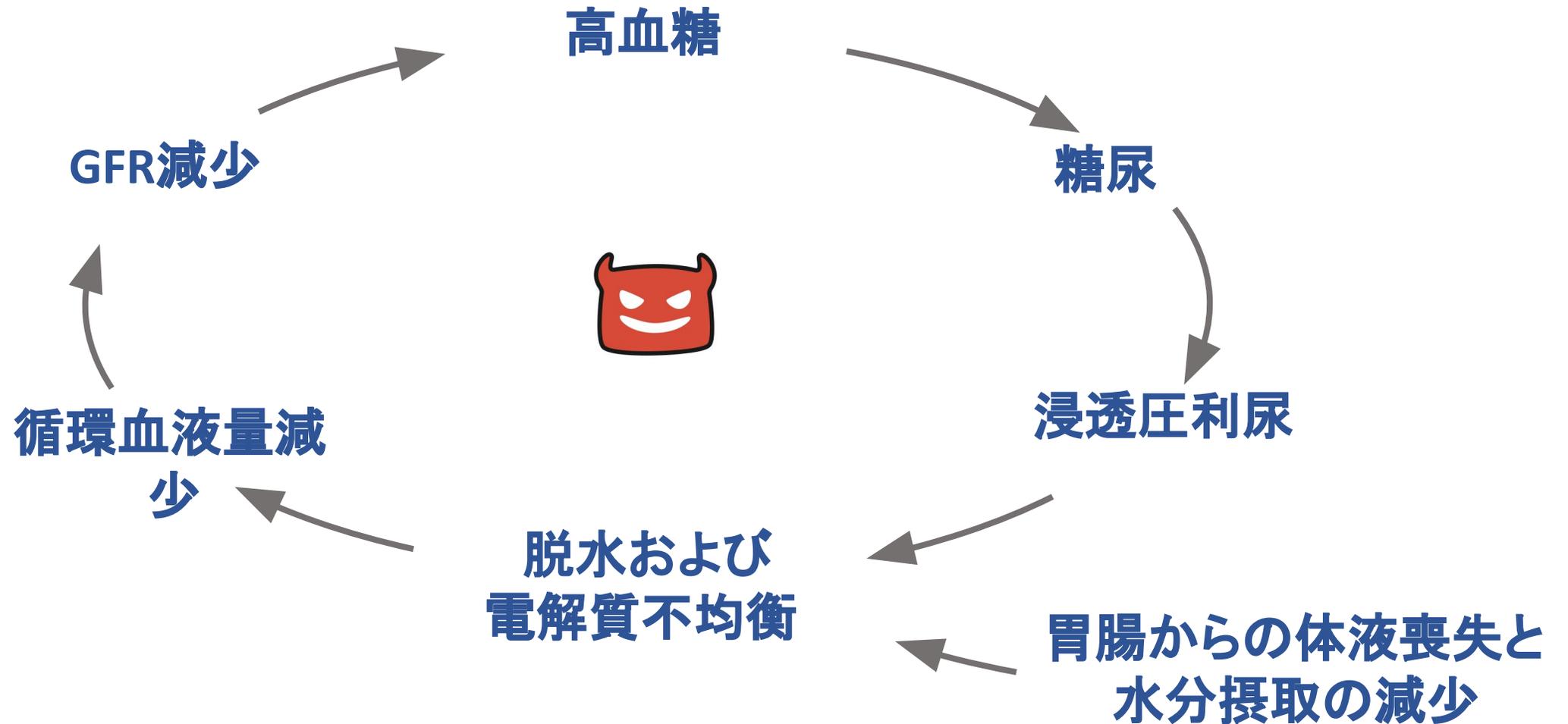
HHSの病態生理



HHSの病態生理



HHSの病態生理



DKAの診断

- 病歴
- 身体検査
- 臨床検査
 - DMの確定診断 (ALIVE 基準)
 - 代謝性アシドーシス (静脈または動脈 pH <7.35 + [HCO₃⁻]の低下)
 - ケトン血症

ALIVE 基準

- 犬

- ランダム (空腹時または非空腹時) **血糖値 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)**
+ 高血糖または高血糖クリーゼの臨床症状

ALIVE 基準

- 犬

- ランダム (空腹時または非空腹時) **血糖値 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)**
+ 高血糖または高血糖クリーゼの臨床症状

- 猫

- ランダム (空腹時または非空腹時) **血糖値 ≥ 15 mmol/L (270 mg/dL)**
+ 高血糖または高血糖クリーゼの臨床症状 + 以下の基準のうち
少なくとも一つ:

ALIVE 基準

- 犬

- ランダム (空腹時または非空腹時) **血糖値 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)**
+ 高血糖または高血糖クリーゼの臨床症状

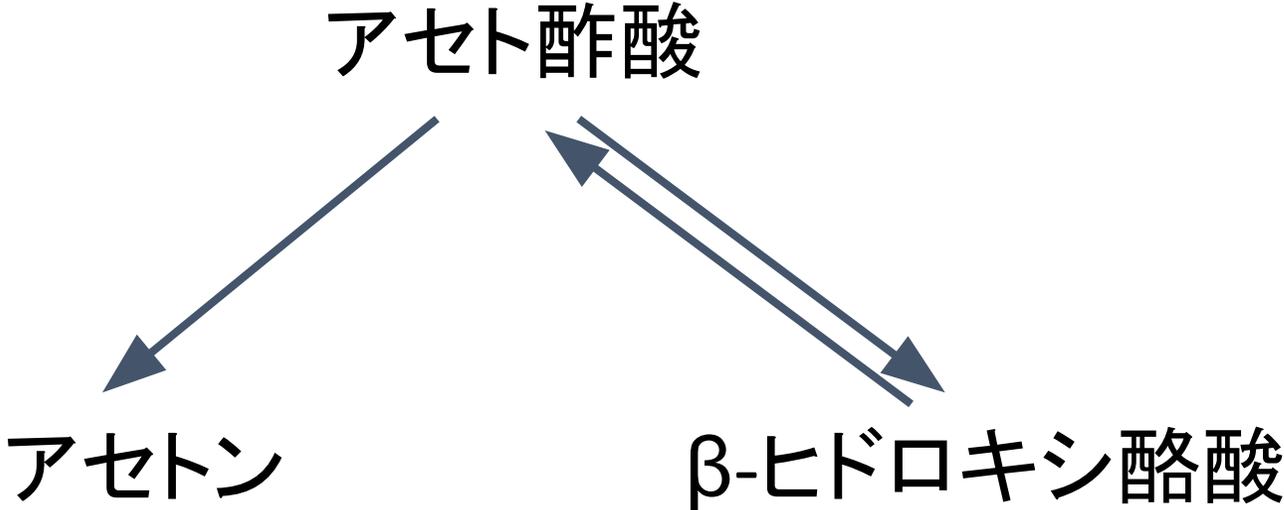
- 猫

- ランダム (空腹時または非空腹時) **血糖値 ≥ 15 mmol/L (270 mg/dL)**
+ 高血糖または高血糖クリーゼの臨床症状 + 以下の基準のうち

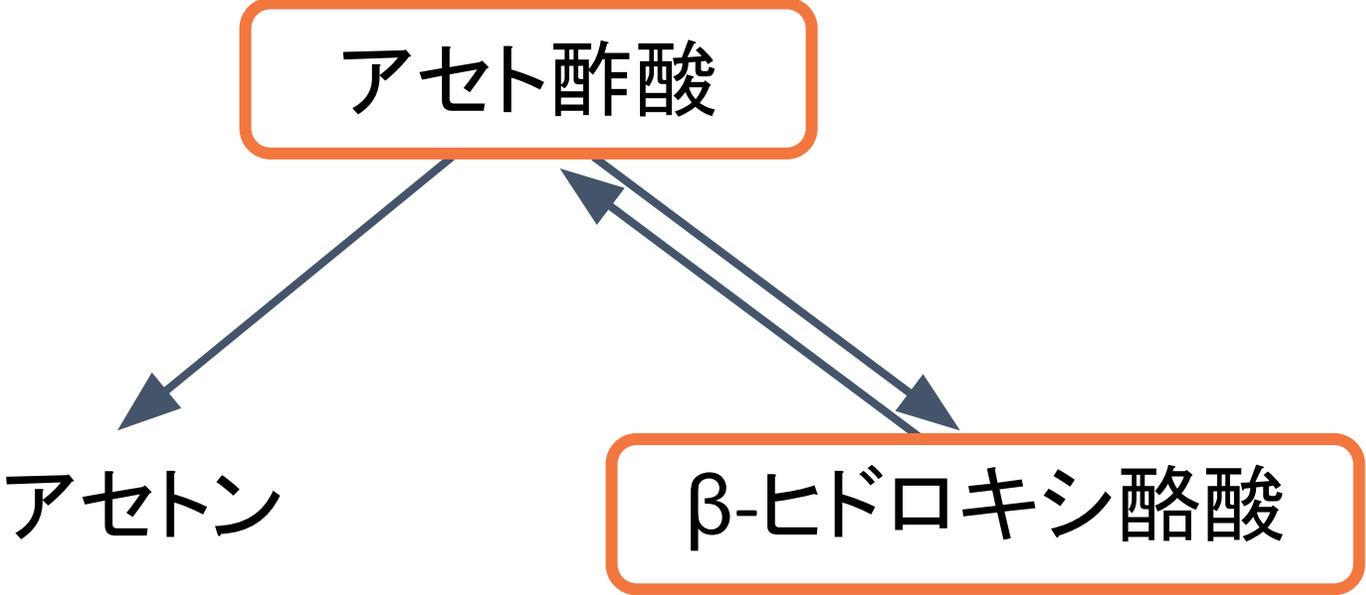
少なくとも一つ:

- 糖化タンパクの増加
- 糖尿 > 1 回 (ストレスの多い出来事の少なくとも2日後に自宅で採取した自然排尿検体)

ケトン体の検出



ケトン体の検出



ケトン体の検出



尿ディップステック

- 主に**アセト酢酸**を検出
- 血漿 / 血清検体を用いると感度と特異度が高まる



血中ケトン測定器

- 主に **β -ヒドロキシ酪酸**を検出
- 尿ディップスティックよりも全体的に感度が高いと考えられている

血中ケトン体



犬

- 正常: 0.02 – 0.15 mmol/L
- DKAの診断: >3.8 mmol/L



猫

- 正常: 0 – 0.1 mmol/L
- DKAの診断: >2.5 mmol/L

HHSの診断

- **重度高血糖**
 - > 600 mg/dL [33.3 mmol/L]
- **高浸透圧血症**
 - 犬: 血清浸透圧 > 325 mOsm/kg
 - 猫: > 350 mOsm/kg
- **ケトーシスはほとんど無い**

HHSの診断

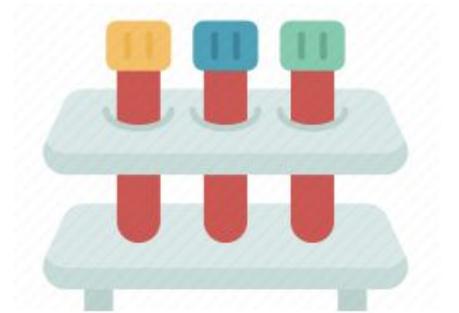
- 血清浸透圧の測定法
 - 測定値
 - 計算値

Calculated Osmolality (mOsm/kg)

$$= 2 \times [\text{Na}^+ (\text{mEq/L})] + \left[\frac{\text{Blood glucose (mg/dL)}}{18} \right] + \left[\frac{\text{BUN (mg/dL)}}{2.8} \right]$$

他の診断検査

- 全血球計算
- 血清生化学
- 尿検査
- 尿培養
- 胸部レントゲン検査
- 腹部画像検査



DKAの管理

体液量不足の回復と
脱水への対処

電解質と酸塩基の
不均衡の是正

インスリン療法

基礎疾患の治療

輸液療法

- 循環血液量減少に対する輸液蘇生
- 水分補給、維持必要量、持続的な喪失に合わせた輸液療法
- 定期的な再評価と再調整が重要!

輸液の選択

Balanced crystalloid solutions
(例, ラクトリンゲル液, ノルモ
ソール-R, Plasma-Lyte 148)

VS

等張食塩水
(例, 0.9% NaCl)

輸液の選択

Balanced crystalloid solutions
(例, ラクトリンゲル液, ノルモ
ソール-R, Plasma-Lyte 148)

VS

等張食塩水
(例., 0.9% NaCl)

Balanced crystalloid solutionsは
等張食塩水と比較して DKAの消失を早めた

電解質異常

- ナトリウム – しばしば低ナトリウム血症
 - 高血糖による希釈効果
 - 低浸透圧による抗利尿ホルモン放出
 - 糖尿誘発浸透圧利尿 (高ナトリウム血症につながる)
 - 胃腸液喪失

電解質異常

- 補正ナトリウム
 - 高血糖が解消した後のナトリウム値の推定
 - 浸透圧利尿による低張性体液喪失の可能性を評価
 - 補正ナトリウム値の上昇 → 過度の低張性体液喪失

Corrected Sodium (mEq/L)

$$= \text{Measured Sodium (mEq/L)} + 1.6 \times \left[\frac{\text{Measured blood glucose (mg/dL)} - 100}{100} \right]$$

電解質異常

- 補正ナトリウム
 - 治療開始後、値は変動
 - 頻繁な再計算は重大な変化の検出に役立つ
 - 補正ナトリウムが高値の場合、いつ治療すべきか？

電解質異常

- カリウムとリン – 全身の枯渇が予想される
 - 腎排泄の増加
 - 胃腸液喪失
 - $[H^+]$ の細胞外への移動 (主にカリウム)
 - レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系 (RAAS)
(主にカリウム)

電解質異常

- カリウム補給
 - 公表されているスライディングスケールに基づくCRI
 - 0.5 mEq/kg/hrを超えないこと
- リンの補給
 - 0.03 から 0.12 mmol/kg/hr



電解質異常

- マグネシウム – 通常、尿量減少により低下
- 臨床症状
 - 難治性低カリウム血症
 - 低血圧
 - 神経学的徴候 (例, てんかん発作), 脱力感
 - 不整脈

電解質異常

- 低マグネシウム血症の診断
 - 低血清総マグネシウム + 欠乏症の既知のリスク
 - 低イオン化マグネシウム(より正確)
 - 犬 0.43 – 0.6 mmol/L
 - 猫 0.43 – 0.7 mmol/L
- CRI: 0.25–1 mEq/kg/day

インスリン療法

- **タイミング**

- 十分な水分補給を行うまでインスリン療法を遅らせることは推奨されない
- インスリン療法を開始する前に著しい循環血液量減少または低リン血症を安定化させて治療
- ヒト: 輸液療法開始後1時間以内に開始
- 小動物: 輸液療法開始後6時間以内に開始

インスリン療法

- **インスリンレジメン**
 - インスリンCRI プロトコール
 - 速効型インスリン(犬と猫)
 - リスプロインスリン(猫)
 - IM/SC Glargine protocol (猫)
 - 速効型インスリンIMプロトコール
 - リスプロインスリンIMプロトコール (犬)

Gal A, Odunayo A. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2023.
Zeugswetter FK, et al. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2021.

Malerba E, et al. *Front Vet Sci.* 2020.

Malerba E, et al. *J Feline Med Surg.* 2019.

Malerba E. Chapter 290. In: *Ettinger's Textbook of Veterinary Internal Medicine. 9th ed.* Elsevier; Year:2024.

併発疾患の治療と支持療法

- 広域抗生物質 (適応のある場合)
- 胃腸サポート (例. 制吐剤、消化管運動機能改善薬)
- 栄養サポート
- 疼痛管理

モニタリング

- 頻繁に採血が必要になることが多い
 - 可能であれば中心または末梢血ラインを使用する
- 医原性貧血に注意する

検査パラメーター	頻度 (hrs)
血糖値	2 - 4
静脈血ガス リン	4 - 6
補正ナトリウム	4 - 6



持続グルコースモニタリングシステム (CGMS)

- 間質グルコースレベルを測定
 - 皮膚の厚さと水分補給の状態が測定値に影響することがある
- 血糖値が < 90 mg/dL (5 mmol/L) の場合は精度が低い
- 定期的な校正が必要
- 臨床症状と測定値が一致しない場合は血糖値で確認



長時間作用型インスリンへの移行

基準

- ケトーシスとアシドーシスが消失
- 水分補給状態が適切
- 血清電解質が正常化
- 消化器症状の無い一貫した食欲

HHSの管理

迅速だが慎重な
輸液蘇生

電解質不均衡の
是正

血清浸透圧の
正常化

インスリンは後回し！

HHSの管理



血糖値



血清
浸透圧



ナトリウム



HHSの管理



血糖値



血清
浸透圧



ナトリウム



浸透圧利尿も
[Na⁺]の上昇に寄与

HHSの管理

浸透圧利尿も
[Na⁺]の上昇に寄与



血糖値



血清
浸透圧



ナトリウム



Corrected Sodium (mEq/L)

$$= \text{Measured Sodium (mEq/L)} + 1.6 \times \left[\frac{\text{Measured blood glucose (mg/dL)} - 100}{100} \right]$$

HHSの管理

安全な血糖値低下率 : $\leq 50 \text{ mg/dL per hour (2.8 mmol/L/hour)}$

安全な血清浸透圧低下率 : $3 - 8 \text{ mOsm/kg/h}$

安全なナトリウム上昇率 : $\leq 10 \text{ mmol/L per 24 hours}$

HHSの管理



HHSの管理

- 循環血液量減少を治療するための輸液蘇生
 - 等張晶質輸液



HHSの管理

- 循環血液量減少を治療するための輸液蘇生
 - 等張晶質輸液
- 血糖値、静脈血液ガス、補正 $[\text{Na}^+]$ 、血清浸透圧を再検査



HHSの管理

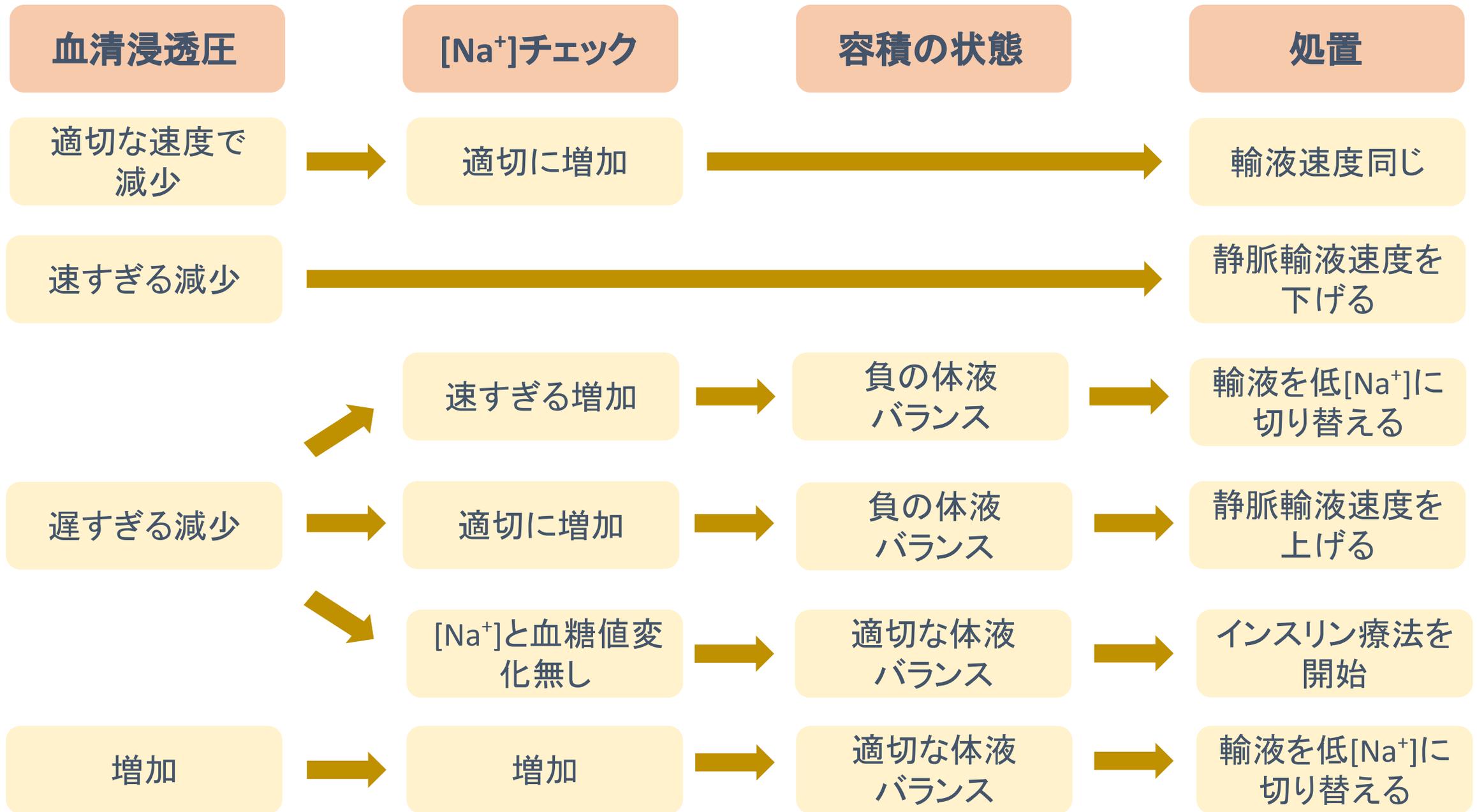


- 循環血液量減少を治療するための輸液蘇生
 - 等張晶質輸液
- 血糖値、静脈血液ガス、補正 $[\text{Na}^+]$ 、血清浸透圧を再検査
- 24-48時間かけて脱水を補正
 - 患者の $[\text{Na}^+]$ に近い $[\text{Na}^+]$ の等張晶質液
 - ヒト: 初期輸液として0.9% NaCl

HHSの管理



- 循環血液量減少を治療するための輸液蘇生
 - 等張晶質輸液
- 血糖値、静脈血液ガス、補正 $[\text{Na}^+]$ 、血清浸透圧を再検査
- 24-48時間かけて脱水を補正
 - 患者の $[\text{Na}^+]$ に近い $[\text{Na}^+]$ の等張晶質液
 - ヒト: 初期輸液として0.9% NaCl
- 血糖値、静脈血液ガス、補正 $[\text{Na}^+]$ 、血清浸透圧を 1-2 時間毎に再検査
 - 適応があればカリウムまたはリンを補給



混合型 DKA/HHS

- インスリン療法は典型的なHHSよりも早期に開始する必要あり
 - 輸液蘇生後ただし脱水が完全に改善される前に
- インスリン療法を低速で開始
- 血糖値、静脈血液ガス、リン、補正 $[\text{Na}^+]$ 、血清浸透圧を注意深くモニター

Take Home Messages

- DKAとHHSの病態生理
- DKAとHHSの診断基準
- 臨床評価における補正ナトリウムの活用
- 適切なインスリン治療戦略
- 集中的な患者モニタリング計画



Thank you!

ケトン体

- アセト酢酸
- β -ヒドロキシ酪酸
- アセトン

絶対的または相対的
インスリン分泌不全

- 肝ケトン生成時に生産されるケトン体と $[H^+]$ イオンの両方が代謝性アシドーシスを引き起こす可能性がある。

電解質異常

- 低カリウム血症の臨床症状
 - 筋力低下
 - 心臓不整脈
 - 溶血
 - しゃ行姿勢
 - 呼吸筋麻痺による低換気



