

# 当院における Hyperglycemic Crisis の検討

鈴木 裕美・宗田 聡

新潟市民病院内分泌代謝科

田村 紀子

万代内科クリニック

## Clinical Feature of Hyperglycemic Crisis

Hiromi SUZUKI and Satoshi SODA

*Division of Endocrinology and Metabolism*

*Niigata City General Hospital*

Noriko TAMURA

*Bandai Clinic of Internal Medicine*

### 要 旨

2007年厚生労働省の糖尿病実態調査によると糖尿病もしくはその予備軍は推定2210万人で、現在では更に増加傾向にあると考えられる。高血糖に起因する急性合併症（Hyperglycemic crisis）は依然として死亡率も高く、早期診断・早期治療が重要である。その対策は臨床上重要な課題であるが本邦における疫学的検討報告が少なく、今回当院において経験したHyperglycemic crisisについて臨床的特徴を検討した。2000～2006年の7年間、当院で経験した糖尿病ケトアシドーシス（以下DKAと略す）、高血糖性高浸透圧性症候群（以下HHSと略す）計63例を対象に年齢・性別、受診時の症状、誘因、血液生化学的検査成績、患者背景と糖尿病治療歴、予後について診療記録に基づいてRetrospectiveに調査した。その結果DKAが42例、HHSが21例で、平均年齢はDKA49.6才（22-89才）、HHS72.9才（47-91才）であった。意識障害を認めたのは32例（DKA13例、HHS19例）で、JCS（Japan Coma Scale）3桁の高度意識障害はDKA4例、HHS11例であった。意識障害以外の症状はDKAでは消化器症状・高血糖症状が多く、HHSでは「動けない」「歩行困難」などの脱力症状や血圧低下・けいれんが多かった。誘因として感染症54.0%、治療中断36.5%と多かった。DKAでは感染症18例（42.9%）、治療中断19例（45.2%）、HHSでは感染症16例（76.2%）、治療中断4例（19.0%）であった。死亡率はDKA7.1%、HHS28.6%と高く全例感染症を併発した。今回の調査からDKA・HHSともに感染症を主体とした多臓器不全により死亡が顕著であった。死亡者のうち66.7%は糖尿病未診断例であり、糖尿病未診断は予後不良とする危険因子であると考えられた。

キーワード：糖尿病ケトアシドーシス、高血糖性高浸透圧性症候群

Reprint requests to: Hiromi SUZUKI  
Division of Endocrinology and Metabolism  
Niigata City General Hospital  
463-7 Shumoku Chuo-ku,  
Niigata 950-1197 Japan

別刷請求先：〒950-1197 新潟市中央区鐘木463-7  
新潟市民病院内分泌代謝科 鈴木 裕美

## はじめに

2007年厚生労働省の糖尿病実態調査により糖尿病もしくはその予備軍は推定2210万人、その頻度は40歳以上の3人に1人とされ<sup>1)</sup>、現在では更に増加傾向にあると考えられる。高血糖に起因する急性合併症(Hyperglycemic crisis)の死亡率は患者教育や治療法の普及により近年改善傾向にある<sup>2)3)</sup>が、HHSでは10-50%<sup>4)5)</sup>、5-20%<sup>6)</sup>と依然として高く、早期診断・早期治療が重要である。その対策は臨床上重要な課題であるが、本邦における疫学的検討報告が少ない。

実態調査では糖尿病が強く疑われる人のうち、実際治療を受けていない人は約45%と1992年・1997年に比して減少傾向ではあるが依然として約半数を占めている<sup>1)</sup>。受診率が低いことが問題とされているが、Hyperglycemic crisisとの関連に注目して我々は調査を行った。

## 対象と方法

**対象：**2000～2006年の7年間、当院に入院した糖尿病ケトアシドーシス(以下DKAと略す)、高血糖性高浸透圧性症候群(以下HHSと略す)計63例

**方法：**診療記録をもとに1)年齢・性別、2)受診時の症状、3)誘因、4)血液生化学的検査成績、5)患者背景と糖尿病治療歴、6)予後についてRetrospectiveに検討した。DKA・HHSは担当医が糖尿病学会の定めるガイドラインに基づいて診断した。意識障害はJCS(Japan Coma Scale)を用いて評価した。血漿浸透圧値は $2Na(mEq/l) + BUN(mg/dl)/2.8 + PG(mg/dl)/18$ で計算した。統計解析にはWelchのt検定もしくはStudentのt検定を用いて二群間を比較した。有意水準 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

## 結 果

## 1. 年齢・性別について

63例中DKAが42例、HHSが21例、平均年齢

表1 受診時の意識障害の程度

意識障害	なし	あり	JCS-1	JCS-2	JCS-3
DKA	29	13	4	5	4
HHS	2	19	4	4	11

はDKA 49.6才(22-89才)、HHS 72.9才(47-91才)で男女比はDKA 25 : 17、HHS 14 : 7であった。

## 2. 受診時の症状について(表1・2)

受診時意識障害を認めたのは32例(DKA 13例、HHS 19例)で、JCS 3桁の高度意識障害はDKA 4例(DKAの9.5%)、HHS 11例(HHSの52.4%)であった。意識障害以外の症状はDKAでは消化器症状・高血糖症状が多く、HHSでは「動けない」「歩行困難」などの脱力症状や血圧低下・けいれんが多かった。

救急搬送される症例がDKA 17例(40.5%)、HHS 12例(57.1%)で、そのうち他院からの転院搬送がそれぞれ12例、7例であった。

## 3. 誘因として(表3)

感染症54.0%、治療中断36.5%と多かった。DKAでは感染症18例(42.9%)、治療中断19例(45.2%、全例インスリン自己中断)であった。HHSでは感染症16例(76.2%)、治療中断4例(19.0%)であり、またステロイド、ホルモン療法など薬物が誘因と考えられる例が3例(14.3%)であった。

複数回入院例はDKA 16例(6名)、HHS 2例(1名)で平均入院回数は2.6回/人であった。DKAでの複数回入院例は4回1名、3回2名、2回3名であったが、1名を除き1型糖尿病で全例インスリン療法中であり、インスリン中断が12/16と半数以上に認められた。

## 4. 血液生化学的検査成績について

救急搬送された既治療症例を除外したDKA 29例、HHS 13例の計42例で検討した。表4のよう

表2 受診時の症状（カッコ内はDKA・HHSにそれぞれにおける割合）

	DKA	HHS		DKA	HHS
嘔気・嘔吐	25 (59.5)	2	全身倦怠感	9 (21.4)	2
食欲不振	15 (35.7)	6 (28.6)	口渇	7 (16.7)	2
腹痛	3	0	体重減少	3	0
血圧低下	1	5 (23.8)	脱力	6 (14.3)	6 (28.6)
発熱	4	4 (19.0)	けいれん	2	3

表3 誘因

	DKA 42例	HHS 21例
治療中断 23/63 (36.5%)	19例 (45.2%)	4例 (19.0%) 薬物療法患者6例中4例 (66.7%)
感染症 34/63 (54.0%)	18例 (42.9%) 呼吸器感染症 7例 (16.7%)、 尿路感染症 5例 (11.9%)、 急性膵炎 2例、細菌性腸炎 1例、 蜂窩織炎 1例、乳腺炎 1例、focus 不明 1例	16例 (76.2%) 呼吸器感染症 7例 (33.3%)、 尿路感染症 5例 (23.8%)、 菌血症・全身膿瘍 1例、 顎下腺炎 1例、focus 不明 2例
その他		関連が否定できない薬剤 3例 (14.3%) ステロイド ホルモン療法(リュープリン、プロスタール)

に血糖値・血漿浸透圧値はHHSで有意に高く、pH・B.E.はDKAで有意に低かった。WBC・CRPは両者で有意差は認めなかった。

### 5. 患者背景と糖尿病治療歴について

発症時の糖尿病の病型別では、DKAは1型糖尿病（以下T1DMと略す）26例（平均年齢51.9才）、2型糖尿病（以下T2DMと略す）5例（平均年齢53.6才）、糖尿病と診断されているが型不明のものが4例（平均年齢58.3才）、これまで糖尿病と診断されていないもの（未診断）が7例（平均年齢40.4才）であり、HHSはT1DM 1例（71才）、T2DM 6例（平均年齢82.5才）、型不明 5例（平均年齢67.2才）、未診断 9例（平均年齢69.9才）であった。

発症時の治療法は、DKAではT1DM全例と

T2DM 3例の計 29例はインスリン注射を行っていた。型不明の糖尿病のうち3例は放置例であり未診断例を合わせて10例は無治療だった。HHSではT1DM全例とT2DM 3例の計4例はインスリン注射を行っていた。その他2例が内服治療、4例が食事療法のみであり、2例の放置例と未診断例を合わせて11例は無治療だった。未診断例を無治療（中断・放置例）に加えると、治療歴ではDKAは治療中79.2%、無治療23.8%に対し、HHSでは治療中47.6%、無治療52.4%であった。DKAでの未診断7例中、4例が今回T1DMの発症、1例が清涼飲料水多飲によるもの（T2DM）、2例は死亡例であり詳細は不明である。HHSでの未診断9例中、今回T1DMの発症はなく、1例が清涼飲料水多飲によるものであった。

表4 受診時の検査所見

	DKA (n=29)	HHS (n=13)	P 値
血糖値 (mg/dl)	685.1±243.0	1210.6±462.2	P<0.01
血漿浸透圧 (Osm/kgH <sub>2</sub> O)	310.3±18.0	377.8±54.6	P<0.001
pH	7.169±0.143	7.290±0.118	P<0.05
Base excess (mEq/l)	-17.1±7.7	-6.6±6.1	P<0.001
WBC (×10 <sup>3</sup> /μl)	18.0±8.0	13.7±5.9	N.S.
CRP (mg/dl)	5.69±10.11	7.36±14.54	N.S.

表5 入院前の治療法, 感染症の有無, 脳梗塞の既往について生存例と死亡例の比較  
(カッコ内はDKA・HHSでの生存例・死亡例における割合)

	DKA			HHS		
	全例	生存例	死亡例	全例	生存例	死亡例
症例数	42	39	3	21	15	6
平均年齢	49.6才	50.3才	58.0才	72.9才	74.3才	69.3才
これまでの治療						
未診断	7	5	2	9	5	4
無治療	3	3	0	2	1	1
食事療法	0	0	0	4	3	1
内服	3	2	1	2	2	0
インスリン	29	29(74.4%)	0	4	4(26.7%)	0
感染症合併	18	15(38.5%)	3(100%)	16	10(66.7%)	6(100%)
脳梗塞合併	2	1(2.6%)	1(33.3%)	7	4(26.7%)	3(50.0%)

## 6. 予後について (表5)

死亡はDKAで3例(7.1%), HHSで6例(28.6%)であった。死亡9例はすべて感染症を併発し, 敗血症も2例認めた。治療法別の予後としてはインスリン療法中の症例に死亡例はなく, 死亡9例中これまで糖尿病と診断されていない例が6例で, 無治療例および食事療法のみを加えた8例が薬物療法なしであった。

## 考 察

糖尿病患者は世界的に増加の一途をたどってい

る。我が国でも若年～高齢者まであらゆる世代で糖尿病患者が増加している。一般的にDKAではT1DMの若年者で発症することが多く, HHSではT2DMの高齢者に多いと言われており, 当院での63例においても同様の傾向が認められた。意識障害を呈している例が全体の50.8%と多く, 特にHHSにおいて多く認められ(19/21; 90.5%), 意識障害の程度も高度であった(JCS3桁が11/21; 52.4%)。DKAでは消化器症状が多かったが, HHSにおいては特徴的な症状はなく, かつ多彩な神経症状を呈するために初期診断に苦慮することがあり, 脳炎・心筋梗塞が疑われ転院

表 6 複数回入院例の特徴 年齢は初回入院時の年齢を表示

症例	年齢	性別	病型	前治療	入院回数(中断/感染合併)	備考
1	61	男	1型	インスリン	DKA 4回(4回/0回)	慢性膵炎 アルコール依存
2	50	男	1型	インスリン	DKA 3回(2回/0回)	コンプライアンス不良
3	47	女	1型	インスリン	DKA 3回(3回/2回)	Basedow 病合併 コンプライアンス不良
4	63	男	2型	インスリン	DKA 2回(1回/1回)	
5	54	男	1型	インスリン	DKA 2回(2回/2回)	
6	40	女	1型	CSII	DKA 2回(0回/0回)	
7	91	男	2型	ナテグリニド	HHS 2回(*2回)	認知症 *中断評価不能

搬送された例もあった。

誘因では感染症，治療中断が多く，治療中断は全例インスリンの自己中断であった。複数回入院例の特徴を表 6 に示したが，18 例中治療中断 12 例，感染症 7 例で，感染症併発時を含めて Sick day 時の対応が不十分であった。症例 6 は T1DM 患者でインスリン持続皮下療法のためインスリン中断はなかったが，嘔気時の基礎インスリン減量および高血糖が続いた場合の追加インスリンの不足により DKA をきたしたものと考えられた。インスリン自己分泌の低下した症例では「基礎インスリンは中断しない」ということだけでなく，細かな指導が必要と考えられた。入院の度に十分な療養指導が行われていたが，症例 1-3 は年 1 回以内のペースで入院を繰り返していた。3 例とも通院不定期でインスリン注射のコンプライアンスは不良であった。T1DM の受け入れや疾患に対する理解が不十分であることが根底にあり，アドヒアランス向上のため T1DM 判明時の心理的アプローチ・初期教育が重要と考えられた。症例 3 は Basedow 病合併で，服薬コンプライアンス不良により 2 回目の入院時は甲状腺機能亢進状態であった。症例 7 は感染を契機に重症化したが集団治療により救命できた。退院時には速効型インスリン分泌刺激薬にて血糖コントロール可能な症例であるが，認知症が背景にあり家人不在時の過食が発症の誘因になっていた。

感染症は多岐にわたったが，呼吸器感染症・尿路感染症が多かった。月別では 12-3 月の 4 ヶ月で 34 例（4-7 月 17 例，8-11 月 12 例）と全体の約半数を占めた。感染症合併が 4-11 月 37.8 %（11/29 例）に比して 12-3 月 67.6 %（23/34 例）と高く，血糖コントロールや易感染性には季節性の影響があるように考えられた。

HHS 症例の 1/3 程度では糖尿病の既往歴がなく，HHS が糖尿病の初発症状であることが報告されている<sup>7)8)</sup> が，今回も HHS において糖尿病未診断例が 25.4 % と多く，未診断例を含む無治療例が 36.5 % と全体の約 1/3 を占めていた。

DKA の死亡率は 5 % 以下，HHS の死亡率は 15 % 以下と言われている<sup>9)</sup> が，我々の結果では DKA 7.1 %，HHS 28.6 % と高かった。その臨床的特徴として多臓器不全による死亡，JCS 3 桁の高度意識障害（77.8 %）や糖尿病未診断（66.7 %）であった。また，死亡例の平均年齢は生存例に比して高く，一般的に高齢者ほど死亡率が高いとされている<sup>10)</sup>。高齢者は自覚症状が乏しく，臓器機能が低下しており，発見や診断・治療の遅れが予後不良の要因となると考えられる。Kuo らの報告によれば 65 歳以上の高齢者の自己血糖測定率の上昇とともに Hyperglycemic crisis の発症は低下している<sup>11)</sup>。普段の血糖値に対する関心の向上が発症予防となりえることを示唆した。一方，非高齢者の予後不良因子は多彩で明確ではない。今

回我々の報告では30-50歳台の死亡が4例あった。受診の遅れ(33歳男性DKA未診断例JCS200)、アルコール依存で引きこもり(52歳女性DKA未診断例JCS2)、一人暮らしで低体温状態での発見(54歳男性HHS未診断例JCS300)、ステロイドの使用(47歳HHS無治療例JCS300)が予後不良に関連したと考えられた。いずれも未診断例であることが共通事項である。我が国では治療を受けていない糖尿病患者は60歳以上に比べ40-59歳で多いとされており<sup>1)</sup>、若年者での受診率を上げることは予後改善に寄与すると考えられる。

インスリン治療を受けていた33例では死亡例を認めず、初診時にインスリン使用者である情報を医療サイドで把握できたことから、Hyperglycemic crisisを鑑別診断に挙げることができ、ひいては早期診断・早期治療につながったと思われる。食事療法のみを含め薬物療法を受けていない患者は発見が遅れやすく、意識障害・高度の脱水を見たときは本症を疑うべきである。

DKA・HHSともに感染症を主体とした多臓器不全により死亡が顕著であり、糖尿病未診断は予後不良とする危険因子である<sup>12)13)</sup>と考えられた。早期診断・早期治療は予後改善に寄与するものと考えられる。未診断例を減らすためには、医療機関と行政が一体となって啓蒙活動を推進する必要がある。

## 引用文献

- 1) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室 平成19年度糖尿病実態調査
- 2) Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB and Stentz FB: Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1541-1552, 2008.
- 3) Wang J, Williams DE, Narayan KM and Geiss LS: Declining death rates from hyperglycemic crisis among adults with diabetes, U.S., 1985-2002. *Diabetes Care* 29: 2018-2022, 2006.
- 4) Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beaugard H, Ekoé JM, Fournier H and Havrankova J: Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 168: 859-866, 2003.
- 5) Stoner GD: Hyperosmolar hyperglycemic state. *Am Fam Physician* 71: 1723-1730, 2005.
- 6) Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM and Fisher JN: Hyperglycemic crisis in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 32: 1335-1343, 2009.
- 7) 河西浩一, 新見道夫, 石田俊彦, 古元重光: 高浸透圧性非ケトン性糖尿病昏睡症例の臨床所見-本邦報告例316例の集計より-. *最新医学* 39: 2347-2357, 1984.
- 8) Chu CH, Lee JK, Lam HC and Lu CC: Prognostic factors of hyperglycemic hyperosmolar nonketotic state. *Chang Gung Med J* 24: 345-351, 2001.
- 9) American Diabetes Association. Hyperglycemic crisis in diabetes. *Clinical Practice Recommendation Diabetes Care (Suppl 1): s94-s102*, 2004.
- 10) Maclsaac RJ, Lee LY, McNeil KJ, Tsalamandris C and Jerums G: Influence of age on the presentation and outcome of acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies. *Intern Med J* 32: 379-385, 2002.
- 11) Kuo S, Fleming BB, Gittings NS, Han LF, Geiss LS, Engelgau MM and Roman SH: Trends in care practices and outcomes among Medicare beneficiaries with diabetes. *Am J Prev Med*. 29: 396-403, 2005.
- 12) 新藤英夫, 新津光廣, 三輪 勸, 渡辺恵美子, 雨宮和子, 伊藤 薫: 当院における糖尿病性昏睡の臨床的検討 過去9年間のデータより, 山梨中病年報 16: 13-18, 1989.
- 13) 勝又一夫, 大磯ユタカ, 中村二郎, 清水 学, 加藤活大, 大野恒夫, 河村孝彦, 今村修治, 米田正弘, 佐々木洋光, 堀田 饒: 愛知県における糖尿病性ケトアシドーシス昏睡, 高血糖性高浸透圧昏睡及び意識障害のない重症高血糖の実態調査について. *糖尿病* 47: 931-938, 2004.

(平成21年8月18日受付)