

SGLT2阻害薬，食事摂取不良，アルコール多飲により 正常血糖ケトアシドーシスをきたした2型糖尿病の一例

正木理沙子¹ 田中早津紀² 矢間翔大² 西浦綾乃²
杉岡真依子³ 文原大貴³ 新谷光世² 藤原竜童⁴

大阪府済生会中津病院 初期研修医¹，糖尿病内分泌内科²，消化器内科³，臨床教育部⁴

抄録

正常血糖ケトアシドーシス（EDKA）は，血糖値が顕著に上昇せず，診断が困難なことがあり，治療の遅れは死亡につながる。今回，SGLT2阻害薬，アルコール多飲，食事摂取不良を背景としたEDKAを経験した。SGLT2阻害薬は血糖管理がしやすく，心保護，腎保護作用もあるが，EDKAの発症に注意が必要であり，SGLT2阻害薬服用中でAG開大性アシドーシスを認めた場合は血糖が正常範囲内でもEDKAを疑い，迅速βヒドロキシ酪酸の測定が有用であることを学んだ。

Key word：SGLT2阻害薬 アルコール多飲 正常血糖ケトアシドーシス

はじめに

正常血糖ケトアシドーシス（Euglycemic diabetic ketoacidosis: EDKA）は，血糖値が顕著に上昇しないため，時に診断が困難なことがある。糖尿病性ケトアシドーシスDKAの診断・治療の遅れは死亡につながりうる。本稿では，SGLT2阻害薬の使用，アルコール多飲，食事摂取不良を背景に発症したEDKAを経験したので一例を報告する。

【主訴】腹痛

【現病歴】大酒家の60歳男性。約30年前から2型糖尿病があり，近医で経口血糖降下薬により治療されていた。4年前にアルコール性または胆石性による重症急性膵炎のため入院加療歴があった。1ヶ月前，経口セマグルチドを処方開始され食欲が低下したが，飲酒は続けていた。受診2日前より心窩部痛が出現し食事が摂れなくなった。このため内服薬を中止し飲酒も止めたが，腹痛が増悪するため救急外来を受診した。

【既往歴】2型糖尿病，喘息，高血圧，アルコール性または胆石性の重症急性膵炎，総胆管結石，前立腺肥大症，アルコール使用障害

【家族歴】父，兄：糖尿病

【生活歴】喫煙：80本/日 58歳まで，飲酒：焼酎5合/日

【内服薬】

セマグルチド（3mg）1錠分1朝起床時

ダバグリフロジン錠（5mg）1錠分1

テルミサルタン・アムロジピン配合錠1錠分1

グリチルリチン・グリシン・DL-メチオニン配合剤錠
3錠分3

ウルソデオキシコール酸錠（100mg）3錠分3

加味帰脾湯エキス顆粒1包分1

【身体所見】

身長175cm，体重60kg，BMI 19.6kg/m²，意識清明，体温36.9℃，脈拍87回/分整，血圧157/76mmHg，呼吸20回/分，SpO₂：99%（室内気），心窩部に圧痛あり，反跳痛・筋性防御なし，腸蠕動音正常。

【検査所見1（入院当日）】

血液検査：Na 134mEq/L，Cl 97mEq/L，K 5.6mEq/L，BUN 10.8mg/dL，Cr 0.62mg/dL，AST 55U/L，ALT 44U/L，LDH 197U/L，γ-GTP 171U/L，T-AMY 65U/L，Alb 4.7g/dL，血糖 159mg/dL，CRP 0.48mg/dL，eGFR 101.1ml/min/1.73m²，Dダイマー 1.0以下μg/ml，H-トロポニンI<10.0pg/ml，CK-MB 4U/L，白血球 4800/μL，赤血球 454×10⁴/μL，Hb 15.1g/dL，血小板 14.6×10⁴/μL
血液ガス分析（静脈血）：pH 7.183，pCO₂ 29.4mmHg，

受付け：令和7年3月13日

pO₂ 23.9mmHg, HCO₃⁻ 10.8mmol/L, BE -16.0mmol/L, Lactate 1.7mmol/L, Anion gap 26.2

心電図：特記所見なし。

尿検査：未施行。

腹部CT検査：脾臓に微小石灰化みとめるが急性脾炎所見なし。他に異常所見なし。

【検査所見2（入院翌日）】

血液検査：Na 132mEq/L, Cl 101mEq/L, K 6.4mEq/L, BUN 9.9mg/dL, Cr 0.68mg/dL, AST 57U/L, ALT 46U/L, LDH 215U/L, γ -GTP 172U/L, T-AMY 80U/L, Alb 4.8g/dL, 血糖 197mg/dL, HbA1c 7.7%, IRI 1.4 μ U/mL, CRP 0.49mg/dL, eGFR 91.3ml/min/1.73m², CK-MB 4U/L, 総ケトン体 15613 μ mol/L (基準値<131), アセト酢酸 3439 μ mol/L (基準値<55), 3-ヒドロキシ酪酸 12174 μ mol/L (基準値<85), 白血球 8400/ μ L, 赤血球 467 $\times 10^4$ / μ L, Hb 15.5g/dL, 血小板 15.9 $\times 10^4$ / μ L
血液ガス分析(静脈血)：pH 7.005, pCO₂ 26.8mmHg, pO₂ 29.4mmHg, HCO₃⁻ 6.5mmol/L, BE -23.5mmol/L, Lactate 2.4mmol/L, Anion gap 24.5

尿検査：GLU (3+), KET (4+), BLO (1+), 白血球 (-)

【臨床経過】

消化器内科に入院し、絶食下で酢酸リンゲル液の投与を開始した。腹痛の原因を調べたが採血・CTで脾炎を認めず、その他の異常所見も認めなかった。AG開大性アシドーシスを認めたが、血糖が159mg/dLであったことからDKAを想起できず、インスリンもブドウ糖液も投与しなかった。

第2病日になっても腹痛は改善せず、AG開大性の代謝性アシドーシスも進行した。尿ケトン強陽性であることからDKAまたはアルコール性ケトアシドーシスAKAを疑い糖尿病内分泌内科を紹介受診した。意識障害(JCS2)とクスマール呼吸(呼吸回数25/分)をみとめ、PH 7.005, HCO₃⁻ 6.5mmol/L, 迅速血中 β ヒドロキシ酪酸5.6mmol/LであることからEDKAと診断した。ブドウ糖液とインスリンの持続静注を開始するとともに、Wernicke脳症予防にチアミン投与、アルコール離脱予防のためジアゼパム投与を開始した。

第3病日、治療開始後17時間後には迅速 β ヒドロキシ酪酸 1.6mmol/Lまで低下しEDKAを離脱し(図1)、腹痛も消失した。治療開始後25時間後に食事を開始し、インスリン皮下注射に切り替えた。のちに判明した第

2病日の血中ケトン体値は総ケトン体 15613 μ mol/L (基準値<131), アセト酢酸3439 μ mol/L (基準値<55), 3-ヒドロキシ酪酸12174 μ mol/L (基準値<85), 3-ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸比=3.53であった。

第6病日にインスリン分泌能の評価を行ったところ、尿中Cペプチドは9.0 μ g/dayでありインスリン分泌能の低下が示唆された。抗GAD抗体は陰性であり、これまでの臨床経過も合わせ、2型糖尿病または膵性糖尿病であると診断した。インスリンの調整を行い第16病日に退院した。退院後はグラルギン昼14単位、リスプロ朝14単位、昼10単位、夕10単位、メトホルミン500mg、シタグリプチン50mgで治療継続している。

考 察

EDKAの診断基準は、血糖250mg/dL未満かつケトアシドーシス(PH 7.3以下, HCO₃⁻ 18mEq/L以下, 血中総ケトン 3mmol/L以上)である¹⁾。EDKAでは血糖が正常範囲にとどまるため、時にDKAの診断が困難なことがある。DKAは内因性インスリン分泌能の低下した糖尿病患者において、インスリン療法中止などの不適切な血糖マネジメント、急性感染症・心筋梗塞などのシックディ、SGLT2阻害薬などの薬剤によって誘発されるが、これに食事摂取不良・アルコール多飲などが加わり血糖が正常範囲にとどまると、EDKAを呈する。SGLT2阻害薬非服用下に発症したDKAの死亡率は0.4%であるのに対し、SGLT2阻害薬服用中に発症したDKAの死亡率は1.54%であり、SGLT2阻害薬に起因するDKAは死亡率が高い可能性がある^{2, 3)}。このようにDKAの診断・治療の遅れは予後不良につながるため注意を要する。

本例では内因性インスリン分泌能の低下した2型糖尿病または膵性糖尿病を背景に、食事摂取不良・アルコール多飲・SGLT2阻害薬を誘因にEDKAを発症したと考えられた。以下にこれらの因子がEDKA発症に関与する機序について概説する。SGLT2阻害薬は尿糖排泄増加を介して血糖を下げインスリン分泌低下とグルカゴン分泌増加を引き起こし、脂肪分解を経てケトン体産生を促進する(図2)⁴⁾。また、SGLT2阻害薬は尿細管でのケトン体再吸収亢進にも関与する⁵⁾。本例では1ヶ月前にGLP-1受容体作動薬である経口セマグルチド追加により食事摂取量が低下したことも高ケトン血症を増長させたと思われる。GLP-1受容体作動薬は血糖依存性にインスリン分泌を増強かつグルカゴン分泌を抑制して血糖を降下させる。その薬理効果

ゆえにケトアシドーシスはきたしにくい⁶⁾が、同薬は食欲抑制効果を有するため、食事摂取量が減るとSGLT2阻害薬併用中においては高ケトン血症をもたらす可能性がある⁷⁾。SGLT2阻害薬使用中の2型糖尿病患者の摂取エネルギー1800kcalに占める炭水化物比率を55%から40%に減らしたところ、1週間後に血中総ケトン体値は異常高値を示した⁸⁾。このようにSGLT2阻害薬服用下では比較的短期間の糖質制限食でも高ケトン血症をきたすことから、SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬の併用にはDKA発症に留意する必要があるかもしれない。さらに、本例ではアルコール使用障害がありアルコール多飲が続いたこともEDKA発症に寄与した可能性がある。アルコールは肝臓でアセトアルデヒドを経て酢酸へ酸化されアセチル-CoAになる。通常アセチル-CoAはTCA回路で代謝されるが、飲酒下ではNADH/NAD比上昇によりTCA回路が抑制されているため、アセチル-CoAはアセト酢酸を経てβ-ヒドロキシ酢酸に代謝されβ-ヒドロキシ酢酸優位の高ケトン血症を来す⁹⁾。さらに飲酒下ではNADH/NAD比上昇により肝糖新生が抑制されるため血糖が上昇しにくく、DKA合併の際は

EDKAを呈しやすいと考えられる。

EDKAの治療には、インスリン投与だけでなく十分な糖質負荷が必要である。一般にケトン体産生を抑制するのに必要な糖質負荷量は50-130g/日である^{10, 11)}。SGLT2阻害薬服用下では約100g/日の糖が尿から排出され、SGLT2阻害薬中止後も尿糖排泄亢進は数日続く¹²⁾ため、SGLT2阻害薬使用に起因したEDKA治療に際しては、ケトン産生抑制に必要な糖質量に尿糖排泄分も加味した十分な糖質を投与することが重要である。本症例はEDKA診断後に十分な糖質(約300g/日)を負荷し、速やかにEDKAを離脱することができた。

結 語

SGLT2阻害薬は血糖マネジメントに有利であるだけでなく、心血管保護、腎保護作用があるため患者にメリットが大きい。しかし同薬は副作用として脱水、尿路・性器感染症に注意が必要であるほか、EDKA発症に注意する必要がある。SGLT2阻害薬服用中の患者でAG開大性アシドーシスを認めた場合は血糖が正常範囲内でもEDKAを疑う必要があり、診断には迅速βヒドロキシ酪酸の測定が有用である。

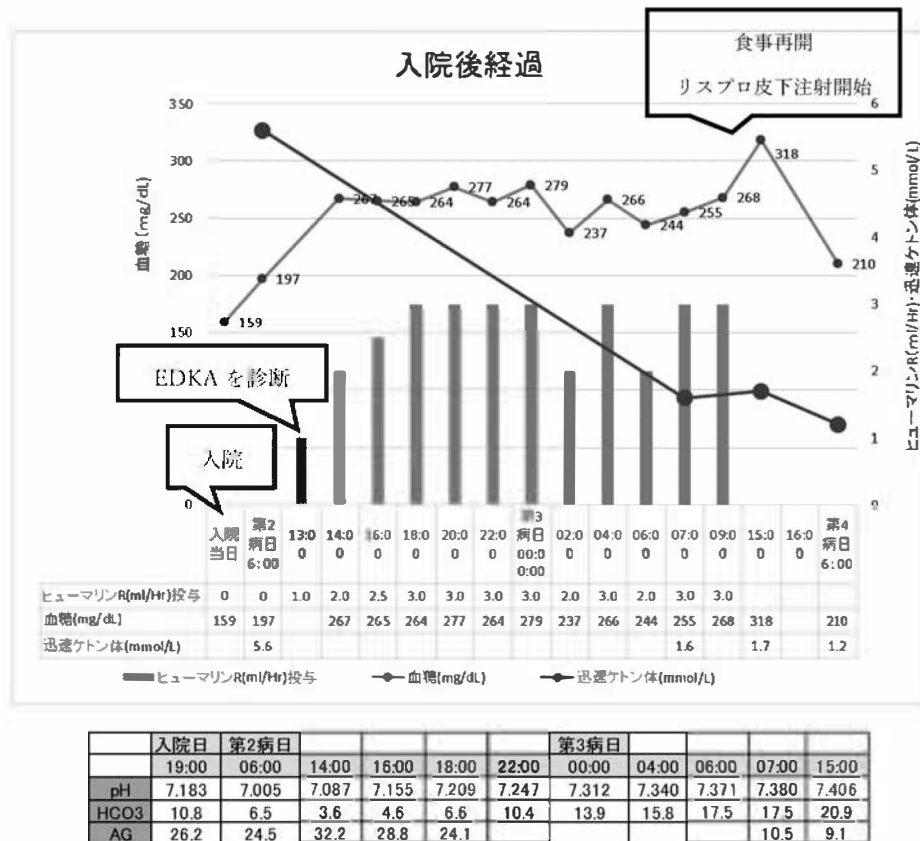


図1 入院後経過

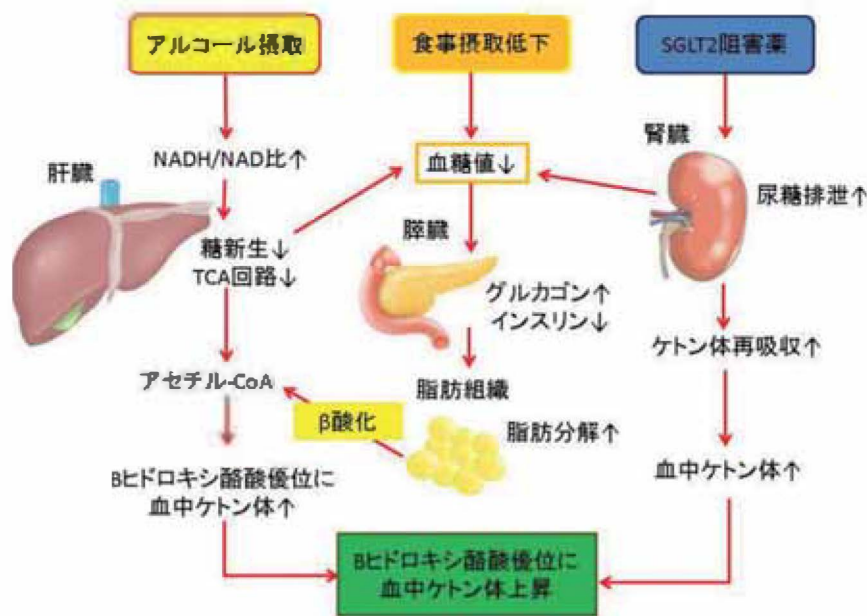


図2 本例における正常血糖ケトアシドーシスの発症機序

参考文献

- 1) 日本糖尿病学会. 2024. 糖尿病診療ガイドライン2024.
- 2) Fadini, G.P., Bonora, B.M., Zatti, G., Vitturi, N., Iori, E., Marescotti, M.C., Albiero, M., and Avogaro, A. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2017. 16: 42.
- 3) Benoit, S.R., Zhang, Y., Geiss, L.S., Gregg, E.W., and Albright, A. Trends in Diabetic Ketoacidosis Hospitalizations and In-Hospital Mortality - United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018. 67: 362-365.
- 4) Rosenstock, J., and Ferrannini, E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care* 2015. 38: 1638-1642.
- 5) Qiu, H., Novikov, A., and Vallon, V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. 2017. *Diabetes Metab Res Rev* 33.
- 6) Yang, Z., Yu, M., Mei, M., Chen, C., Lv, Y., Xiang, L., and Li, R. The association between GLP-1 receptor agonist and diabetic ketoacidosis in the FDA adverse event reporting system. 2022. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 32: 504-510.
- 7) Alduraibi, R.K., Alrebdi, Y.M., and Altowayan, Y.F. Euglycemic diabetic ketoacidosis after the initiation of dulaglutide in patient with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)* 2023. 102: e34027.
- 8) Yabe, D., Iwasaki, M., Kuwata, H., Haraguchi, T., Hamamoto, Y., Kurose, T., Sumita, K., Yamazato, H., Kanada, S., and Seino, Y. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use and dietary carbohydrate intake in Japanese individuals with type 2 diabetes: A randomized, open-label, 3-arm parallel comparative, exploratory study. *Diabetes Obes Metab* 2017. 19: 739-743.
- 9) 松崎公信, 白石渉, 岩永育貴, 山本明史. アルコール性ケトアシドーシスの急性期に著明な低血糖を呈した1例. *産業医科大学雑誌* 2015. 37: 43-47.
- 10) Oh, R., Gilani, B., and Uppaluri, K.R. Low-Carbohydrate Diet. In *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Brian Gilani declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Kalyan Uppaluri declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
- 11) Noakes, M., Foster, P.R., Keogh, J.B., James, A.P., Mamo, J.C., and Clifton, P.M. Comparison of isocaloric very low carbohydrate/high saturated fat and high carbohydrate/low saturated fat diets on body composition and cardiovascular risk. *Nutr Metab (Lond)* 2006. 3: 7.
- 12) 福岡大史, 蛭原健, 小西昭久. 高度の尿糖排泄が遷延したSGLT2阻害薬関連正常血糖ケトアシドーシスの1例. *日本救急医学会雑誌* 2023. 34: 189-194.