

京都市立病院における 糖尿病性ケトアシドーシス治療プロトコル導入効果と安全性

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 集中治療科)

田畑 雄一 下新原 直子

要 旨

院内に糖尿病性ケトアシドーシス標準治療がなく離脱遷延や低カリウム血症が頻発したため、欧米ガイドラインを参考に診療プロトコルを導入し、その導入前後の効果と安全性を後方視的に検証した。離脱時間は若干の延長傾向を認めたものの、低カリウム血症や中心静脈カテーテル留置の頻度は減少を認めた。本プロトコルは一定の有効性と安全性を示唆するが、少数例のため症例蓄積による継続検証が必要である。

(京市病紀 2025; 45: 13-17)

Key words : 糖尿病性ケトアシドーシス, プロトコル, 集中治療室, 安全性

諸 言 方 法

糖尿病性ケトアシドーシス (diabetic ketoacidosis : DKA) は、糖尿病患者における高血糖、ケトシスおよび代謝性アシドーシスを特徴とする重篤な急性代謝合併症である。DKA は1型糖尿病患者の初発症状として認められるほか、インスリン治療中の患者が感染や消化器症状などを契機にインスリン投与を中断した際にも発症することがある。また、2型糖尿病患者においてもDKA は発症し、いくつかの報告によれば、DKA 患者の約30から70%が2型糖尿病患者であったとされている¹⁻³⁾。我が国では1型糖尿病の有病率はヨーロッパ諸国、北米、オセアニア地域と比較して低い傾向にあるものの、約半数程度の糖尿病性ケトアシドーシスは2型糖尿病患者で発症することを考慮すると糖尿病性ケトアシドーシス治療の改善は当院においても重要な取り組みと考えられた⁴⁾。

DKA の背景には絶対的または相対的なインスリン作用不足による生体内での糖利用障害がある。細胞内への糖取り込みが障害されることにより血糖値が上昇し、生体内でのエネルギー産生のため脂肪酸代謝が誘導されることにより体内でのケトン体産生が促進され代謝性アシドーシスを引き起こす。また尿中に多量の糖が排泄される際に同時に体液や電解質排泄が生じ、著明な体液喪失並びに電解質喪失がおこる。これらの病態を背景としDKA 治療に関する治療ガイドラインが報告されている^{5),6)}。過去、当院では重症DKA 患者は集中治療室に入室、治療が行われていたが院内標準治療はなく、治療担当医により管理が一定せずDKA 離脱までの時間が遷延し、低カリウム血症による補充療法も頻回に行われていた。これらの背景を踏まえ、先述のガイドラインを参考に、専従の集中治療室並びに糖尿病専門医が常駐しない体制でも安定した管理が行われる様に、「糖尿病性ケトアシドーシス診療プロトコル」を糖尿病専門医と作成し導入した。本研究は、当院において2023年4月より導入した「糖尿病性ケトアシドーシス診療プロトコル」(図1)の効果並びに安全性を評価することを目的に行なった。

本研究は診療録を用いた後方視的記述的研究である。研究対象は2021年1月から2024年6月までの間にDKA の診断で当院ICUに入室した20歳以上の成人患者とした。なお、維持透析を要する患者や血液浄化を要する急性腎障害を合併した症例は本研究の対象から除外した。DKA の診断は、血液ガスでpH 7.3未満、尿ケトン2+以上の陽性 (もしくは同時採血の β -ヒドロキシ酪酸3800 $\mu\text{mol/l}$ 以上)、血糖値200 mg/dl以上もしくは既知の糖尿病患者の3項目を満たした患者とした^{5),6)}。また、DKA 離脱は以下3項目 (pH7.3以上または HCO_3^- 15 mmol/l以上、尿ケトン陰性) を満たした状態と定義した。

評価項目は、ICU入室からDKA 離脱までの時間 (時間)、ICU滞在日数 (日)、血清カリウム値3.5 mEq/l未満の低カリウム血症、血糖値80 mg/dl未満の低血糖、呼吸補助を要する呼吸不全、中心静脈カテーテル留置の有無とした。連続変数については中央値と四分位範囲 (第1四分位数-第3四分位数)、カテゴリカル変数については症例数と割合で示した。本研究では、症例数が少ないため統計学的解析は行わず記述的研究のみとした。なお、本研究は京都市立病院倫理委員会の承認を得た (受付番号866)。

結 果

対象症例は計17名、DKA 治療プロトコル導入前13例 (導入前群)、導入後4例 (導入後群)であった。患者背景 (表1) は以下の通り、入室時年齢は導入前群60歳 (51-67)、導入後69歳 (52-81)。入院時体重は導入前群55 kg (43-63)、導入後群53 kg (50-60)。入室時の検査値は、pHが導入前群7.13 (7.08-7.21)、導入後群7.03 (6.99-7.07)。 HCO_3^- が、導入前群8.2 mmol/l (6.6-8.8)、導入後群5.6 mmol/l (3.5-7.8)。血糖値が、導入前群588 mg/dl (554-801)、導入後群484 mg/dl (451-600)。血清カリウム値が、導入前群4.8 mmol/l (4.5-

糖尿病性ケトアシドーシス治療プロトコール（京都市立病院版）

目的

当院ICUにおける糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）治療の標準化を行い、DKAからの速やかな離脱と合併症予防を目的とする。

診断基準

- 血糖値 200 mg/dl 以上^{*1}
- 尿ケトン体 2+ 以上または血中 β -ヒドロキシ酢酸ケトン値 3,800 μ mol/l 以上
- 動脈血液ガス pH \leq 7.3, $\text{HCO}_3^- \leq$ 15 mmol/l

治療目標

- HCO_3^- 3.0 mmol/l/時の改善
- 正常範囲のカリウムの維持 4.0-5.5 mmol/l
- 血糖降下 50 mg/dl/時

重症DKA患者で推定される水分・電解質欠乏量

- 体液：約 100 ml/kg（約 24 時間程度での補正を目指す）
- カリウム（K）：3-5 mmol/kg
- ナトリウム（Na）：7-10 mmol/kg

ERでの管理（0分～60分）

- 輸液
 - ・生理食塩液^{*2} 1L を 30分～1時間で投与（収縮期血圧 90 mmHg 以下の場合は追加投与を考慮）
- インスリン
 - ・生理食塩液投与後再度血液ガスを採取し持続インスリン開始：0.05 単位/kg/時（ヒューマリン R 50 単位/生食 50 ml）
 - ・注記：低カリウム血症（K < 3.5 mmol/l）の場合には、塩化カリウム（KCl）を添加した輸液を開始し、K > 3.5 mmol/l を確認した後に持続インスリン療法を開始する。
- モニタリング
 - ・血糖測定：1 時間毎
 - ・血液ガス測定（静脈血ガスで代用可）：2 時間毎（治療開始後 6 時間まで）

60分～6時間の管理

- 輸液
 - 1) 生理食塩水（または細胞外液補充液）+ 塩化カリウム（KCl）（下記参照）
 - ・500 ml/時で 2 時間（計 1L）
 - ・その後、125 ml/時で 8 時間（計 1L）
 - 2) 血糖値 < 250 mg/dl の場合：10% ブドウ糖液を 100 ml/時で追加投与
 - 3) カリウム補充の目安
 - K > 5.5：添加なし
 - 5.5 > K > 3.5：KCl 20 mmol を 500 ml のバッグに添加
 - K < 3.5：KCl 20 mmol を 500 ml のバッグに添加、かつ糖尿病内科に相談
- インスリン
 - 0.05 単位/kg/時を DKA 離脱まで継続
- モニタリング
 - バイタルサイン（意識レベル含む）：1 時間毎
 - 血糖測定：1 時間毎
 - 血液ガス（静脈血ガス可）：2 時間毎

6時間～12時間の管理

- 輸液
 - 1) 生理食塩水（または細胞外液補充液）+ 塩化カリウム（KCl）（下記参照）
 - ・500 ml/時で 2 時間（計 1L）
 - ・その後、125 ml/時で 8 時間（計 1L）
 - 2) 血糖値 < 250 mg/dl の場合：10% ブドウ糖液を 100 ml/時で追加投与
 - 3) カリウム補充の目安：上記「60分～6時間」の管理に準ずる。
- インスリン
 - ・0.05 単位/kg/時を DKA 離脱まで継続
 - ・注記：低血糖、または低カリウム血症（K < 3.5 mEq/l）の場合には 0.025 単位/kg/時もしくは一時的に中断を考慮
- モニタリング
 - ・バイタルサイン（意識レベル含む）：1 時間毎
 - ・血糖測定：1 時間毎
 - ・血液ガス（静脈可）：4 時間毎（DKA 離脱するまで）

DKA 離脱基準

- 動脈血ガスまたは静脈血ガス pH > 7.3
 - $\text{HCO}_3^- >$ 15 mmol/l
 - 尿ケトン体 < +1 もしくは陰性
 - 患者が経口摂取可能であること
- 以上を満たせば、インスリン皮下注射への移行を検討する。

（備考）

- *1 SGLT2 阻害薬内服中や妊娠中は、血糖値が 200 mg/dl 未満でも DKA（euglycemic DKA）を呈することがあり注意を要する。
- *2 生理食塩水、細胞外液補充液どちらを使用してもよい。

図1 治療プロトコール

表1 入室時患者背景

プロトコール	全体 n = 17 ¹	導入前群 n = 13 ¹	導入後群 n = 4 ¹
年齢 (歳)	60 (51, 68)	60 (51, 67)	69 (47, 83)
性別			
女性	6 (35%)	5 (38%)	1 (25%)
男性	11 (65%)	8 (62%)	3 (75%)
体重 (kg)	54 (45, 63)	55 (43, 63)	53 (49, 66)
Type of DM			
1型	7 (41%)	5 (38%)	2 (50%)
2型	9 (53%)	7 (54%)	2 (50%)
不明	1 (5.9%)	1 (7.7%)	0 (0%)
pH	7.10 (7.06, 7.18)	7.13 (7.08, 7.21)	7.03 (6.99, 7.08)
pCO ₂ (mmHg)	23.4 (16.3, 27.0)	23.4 (18.0, 27.0)	21.4 (13.7, 27.9)
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	7.90 (4.80, 8.80)	8.20 (6.60, 8.80)	5.55 (3.20, 8.20)
Base Excess	-20.5 (-23.4, -17.5)	-18.9 (-20.9, -17.4)	-24.1 (-26.7, -20.4)
血清カリウム (mmol/l)	4.90 (4.50, 6.04)	4.83 (4.50, 6.00)	5.90 (4.85, 6.40)
血糖値 (mg/dl)	576 (516, 801)	588 (554, 801)	485 (449, 683)
HHS	7 (41%)	6 (46%)	1 (25%)
血清浸透圧 (mOsm/l)	310 (300, 337)	322 (293, 337)	310 (305, 325)
ショック	7 (41%)	5 (38%)	2 (50%)
意識障害	7 (41%)	5 (38%)	2 (50%)

¹Median (Q1, Q3) ; n (%)

6.0), 導入後群 5.9 mmol/l (5.1-6.4). 1型糖尿病患者が, 導入前群 5例 (38%), 導入後群 2例 (50%)であった. 高浸透圧高血糖状態の合併は導入前群 6例 (46%), 導入後群 2例 (50%).

治療効果に関して (表2), DKA 離脱に要した時間は導入前群 19時間 (17-25), 導入後群 25時間 (8-43)であった. ICU 滞在日数は導入前群 2.0日 (2.0-3.0), 導入後群 2.0日 (2.0-2.8)であった. 治療開始時のインスリン投与量は導入前群 0.030単位/kg/時間 (0.020-0.035),

導入後 0.041単位/kg/時間 (0.034-0.046). 対象患者は全てDKAから離脱し, ICUを生存退室した. なお, プロトコール群 4例に関しては詳細を表3に記載した.

治療関連合併症に関しては (表2), 低カリウム血症は導入前群 9例 (69%), 導入後群 0例 (0%)で発現. DKA 離脱までの血清カリウム最低値は導入前群 3.3 mmol/l (3.2-3.7). 導入後群 4.2 mmol/l (4.1-4.4). 低カリウム血症に対する血清カリウムの補正は, 導入前群 6例 (46%), 導入後群 0例 (0%)で必要であった. 低血糖は導入前群 1例 (7.7%), 導入後群 0例 (0%)で発現した. 中心静脈カテーテル留置は導入前群 8例 (62%), 導入後群 0例 (0%)で必要とされた. 呼吸補助を必要とした患者は導入前後で認められなかった.

表2 治療結果, 合併症

プロトコール	導入前群 n = 13 ¹	導入後群 n = 4 ¹
DKA 離脱時間 (時間)	19 (17, 25)	25 (8, 43)
ICU 滞在 (日)	2.00 (2.00, 3.00)	2.00 (2.00, 3.50)
インスリン開始投与量 (単位/kg/時間)	0.030 (0.020, 0.035)	0.041 (0.031, 0.048)
低カリウム血症	9 (69%)	0 (0%)
血清カリウム最低値 (mmol/l)	3.30 (3.20, 3.70)	4.25 (3.95, 4.55)
カリウム補正	8 (62%)	0 (0%)
低血糖	1 (7.7%)	0 (0%)
中心静脈カテーテル留置	8 (62%)	0 (0%)

¹Median (Q1, Q3) ; n (%)

考 察

我々の導入したDKA治療プロトコールはDKA離脱時間短縮を示すことはできなかったが, 従来約半数で必要であったカリウム補充や中心静脈カテーテル留置を必要とせず一定の効果を示唆した. また, 導入に伴う本研究で調査範囲では明らかな合併症の増加も認めなかった.

我々の作成した治療プロトコールはDKAによる水分

表3 プロトコール導入後群詳細

症例	年齢 (歳)	性別	体重 (kg)	ICU 滞在 (日)	DKA 離脱時間 (時間)	Type of DM	pH	HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	血清カリウム (mmol/l)	血糖値 (mg/dl)	血清浸透圧 (mOsm/l)	血清カリウム最低値 (mmol/l)	インスリン開始投与量 (単位/kg/時間)
1	85	男性	45	2	7	2型	7.063	7.4	4.3	453	340	4.2	0.045
2	58	男性	78	2	44	1型	6.968	3.7	6.4	516	310	3.7	0.025
3	35	女性	54	2	8.5	1型	7.104	9	5.4	444	300	4.3	0.037
4	80	男性	52	5	42	2型	7.003	2.7	6.4	850	309	4.8	0.05

注) 血清カリウム最低値を除く検査値は治療開始前の値

喪失，血糖上昇，電解質異常の是正を目的として既に報告された治療ガイドラインを元に作成した。参照した報告ではインスリンの開始用量に関しては0.1単位/kg/時間を推奨^{5),7)}していたが，過去の当院でのインスリン投与量などを鑑み急激な血糖低下の可能性を懸念し0.05単位/kg/時間を開始用量とした。日本人を対象としたインスリン投与に関する0.1単位/kg/時間と0.05単位/kg/時間の優位性に関する研究はないが，Hishida et al.の日本のDKA患者を対象とした後方視的研究によると，18時間以内の早期DKA離脱群では有意にインスリン開始投与量（早期離脱群：0.053単位/kg/時間，遅延群：0.031単位/kg/時間）が多かったと報告とされている⁸⁾。後ろ向き観察研究であることは考慮すべきではあるが，0.05単位/kg/時間より少ないインスリン投与量では離脱延長の可能性があり，インスリン開始投与量の減量は必要ないと考ええる。

我々の調査では日本人患者を対象としたDKA治療プロトコルの効果と安全性に関する研究はなく，本研究では導入前後で糖尿病性ケトアシドーシス離脱期間の短縮，ICU滞在日数の短縮等の傾向を認めることはできなかった。しかしながら，Bull et al.が行なった単施設でのDKA治療プロトコル導入による前後比較研究では，DKA治療プロトコルは有意にICU滞在期間，入院日数およびDKA離脱時間を短縮したと報告されている⁹⁾。本研究では少なくとも，導入前は比較的少量のインスリン投与を行われていた患者がいたことを鑑みると，インスリンの開始投与量のばらつきが小さくなったことは今後離脱までの時間短縮に寄与する可能性はあるが，依然としてプロトコルで示した推奨量に比してインスリン開始投与量は少なく，本研究では離脱時間短縮効果は示せなかった可能性がある。離脱基準に関しては治療開始から12時間以降は検査の頻度が任意となるため，真に離脱が遅延したのか検査のため離脱の時期が遅延したかに関して判別することはできない。今後，より詳細な離脱時期を検証するためには，現行のプロトコル以上の検査頻度が必要であると考えられるが，患者への負担と研究の意義について十分に検証する必要がある。ICU滞在日数に関しても当院では明確なICU退室基準がないため，その解釈には注意が必要である。また，本研究は少数例での前後比較研究で背景因子，測定できていない交絡因子の影響など排除できておらず結果の解釈には注意が必要である。

電解質異常はDKAの治療において重要な要素である。カリウムは一見すると検査上正常範囲もしくは高値であっても，細胞内から細胞外にカリウムの分布が移動しており体全体ではカリウムは不足していると考えられる。低カリウム血症はDKA治療において重要な合併症であり，時に重篤な不整脈を誘発する可能性があり既出のガイドラインなどでもその管理の重要性が強調されている。我々のプロトコルでも既出のガイドラインを参考にし，血清カリウム値に基づいて輸液中にカリウムを加注し低カリウム血症の予防を行なった。統計学的な検討は行なっておらず，断定的な言及は困難ではあるが導入前は

頻回に必要であったカリウムの補正が導入後には不要となった。また，経過中の血清カリウム値も補正を必要とする3.5mmol/lを下回らない範囲に維持することが可能であった。血糖値に関しては，導入後ではインスリン投与量が増加し血糖値が低下する懸念があったが，血糖低下時にはブドウ糖液が投与開始され低血糖を生じる患者を発生しなかった。中心静脈カテーテル留置は6割程度の患者でカリウムの補正などの必要性から行われていたと推測されるが，導入後は中心静脈ルートを要する薬剤投与が不要となり少数例ではあるが留置は不要となったと考えられた。

本研究は極めて少数例の前後比較研究であり，既に記述したように治療効果に関連する背景因子の調整は困難であり，導入の効果を統計学的に示すことは困難である。まず，導入前の治療に関しても治療担当医によりばらつきがある為，我々の治療プロトコルと類似した治療が行われたものから，全く異なる治療方法がなされているものまで正確に把握することはできなかった。また，導入後の症例数もわずかに4例であり合併症に関して，今後プロトコル使用患者が増加するとともに今回調査対象とした合併症が発生する可能性は十分に考慮される。さらに，今回の対象患者には正常血糖ケトアシドーシス患者は含まれておらず，近年使用が増加するSGLT2阻害薬を使用した患者や妊婦の患者においても安全に同様の効果が得られるかについては検証することはできなかった。本プロトコルでは治療開始時よりブドウ糖投与を併用することにより，正常血糖ケトアシドーシス症例においても同様の治療効果が得られることは想定してはいるが，今後の注意深い検証が必要であると考ええる。

結 語

当院に導入したDKA診療プロトコルは一定の効果を認めた。本研究は少数例での検証であったため，症例を蓄積し効果並びに安全性の検証を継続する。

引 用 文 献

- 1) Kamata Y, Takano K, Kishihara E, et al: Distinct clinical characteristics and therapeutic modalities for diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2017; 31: 468-472.
- 2) Davis TME, Davis W: Incidence and associates of diabetic ketoacidosis in a community-based cohort: the Fremantle Diabetes Study Phase II. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8: e000983.
- 3) Shahid W, Khan F, Makda A, et al: Diabetic ketoacidosis: clinical characteristics and precipitating factors. *Cureus* 2020; 12: e10792.
- 4) Ogle GD, Wang F, Haynes A, et al: Global type 1 diabetes prevalence, incidence, and mortality estimates 2025: Results from the International

- diabetes Federation Atlas, 11th Edition, and the T1D Index Version 3.0. *Diabetes Res Clin Pract.* 2025 ; 225 : 112277.
- 5) UK Dhatariya KK : Joint british diabetes societies for inpatient care. The management of diabetic ketoacidosis in adults-An updated guideline from the joint british diabetes society for inpatient care. *Diabet Med* 2022 ; 39 : e14788.
- 6) 日本糖尿病学会 編・著：糖尿病診療ガイドライン 2024. 南江堂, 2024. 447-465.
- 7) Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, et al: Hyperglycemic crises in adults with diabetes : a consensus report. *Diabetes Care* 2024 ; 47 : 1257-1275.
- 8) Hishida Y, Nakamura Y, Tsukiyama H, et al : A retrospective cohort study for the treatment of Asian diabetic ketoacidosis : optimizing initial doses of insulin. *Acute Med Surg* 2021 ; 8 : e721.
- 9) Bull SV, Douglas IS, Foster M, et al : Mandatory protocol for treating adult patients with diabetic ketoacidosis decreases intensive care unit and hospital lengths of stay : results of a nonrandomized trial. *Crit Care Med* 2007 ; 35 : 41-46.

Abstract

The Efficacy and Safety of Diabetic Ketoacidosis Treatment Protocol in Kyoto City Hospital

Yuichi Tabata and Naoko Shimonihara
Department of Critical Care, Kyoto City Hospital

Due to the lack of a standardized in-hospital protocol for diabetic ketoacidosis (DKA), DKA resolution was delayed and hypokalemia occurred frequently at our hospital. A new clinical protocol, based on Western guidelines, was initiated to address these issues. We retrospectively evaluated the efficacy and safety of the protocol by comparing pre- and post-implementation patient data. While the time to DKA resolution was slightly prolonged after the implementation, the incidences of hypokalemia and central venous catheter placement were decreased. The protocol demonstrated reasonable efficacy and safety. However, due to small sample size, further validation with larger sample size is warranted.

Key words: Diabetic ketoacidosis, Treatment protocol, Intensive care unit, Safety

(J Kyoto City Hosp 2025; 45:13-17)