

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：菱田 吉明

専攻分野：生活習慣病プロフェッショナル養成コース

指導教授：曾根 正勝

主論文の題目：

A Retrospective Cohort Study for the Treatment of Asian Diabetic Ketoacidosis: Optimizing Initial Doses of Insulin

(インスリン初期投与量の適正化に向けた、アジア人の糖尿病性ケトアシドーシス治療に対する後ろ向きコホート研究)

共著者：

Yuta Nakamura, Hidekazu Tsukiyama,
Tomoko Nakagawa, Masakatsu Sone

緒言

糖尿病性ケトアシドーシス (Diabetic ketoacidosis: DKA) は、糖尿病領域における最も重症な急性代謝失調の一つである。DKA 治療では集学的な管理が必要であり、インスリン投与および輸液による脱水の補正が必須である。現行の欧米における成人 DKA では初期投与量 0.1 U/kg/時の持続インスリン静注療法が推奨される。しかしながら近年の小児 DKA では、高用量のインスリン治療による脳浮腫や低血糖リスクのため、0.05 U/kg/時の少ないインスリン投与量が推奨されてきている。また、成人の日本人糖尿病患者は、白人糖尿病患者よりもインスリン抵抗性が低いため、小児同様に 0.1 U/kg/時未満の投与量で治療した報告が散見される。さらに血糖改善後のグルコース投与についても至適量は定まっ

ていない。このように、欧米人より体格の小さいアジア人種の DKA 患者の治療ガイドラインは完全には確立されていない。そこで我々は、当院での DKA 患者の治療経過を後ろ向きに検討することで、インスリン量、輸液量、およびグルコース投与量などの評価を通じて、アジア人 DKA 患者の至適治療の再考を試みた。

方法・対象

対象は、2016 年 5 月から 2021 年 4 月までの期間で、代謝・内分泌内科で初期治療を行った成人 DKA 患者 42 名。DKA は、血糖値 ≥ 250 mg/dL、 $\text{HCO}_3^- < 18$ mmol/L、かつ pH < 7.30 と定義した。SGLT-2 阻害薬の内服患者 (n=6) と、他施設で初期治療をされた患者 (n=2) は除外し、34 名を研究に登録した。DKA 寛解の平均時間は 10~18 時間程度であるとの報告から、治療開始 18 時間以内に DKA の寛解が得られた群を早期寛解群、寛解に 18 時間超を要した群を遅延寛解群とし、2 群に分けた。DKA 寛解は $\text{HCO}_3^- > 15$ mmol/L かつ、pH > 7.30 かつ、Anion gap ≤ 12 mmol/L と定義した。ベースライン特性の他、治療関連パラメータとしてインスリン投与量・輸液量・グルコース投与量を各群で比較検討した。統計解析では、ステューデントの t 検定、マンホイットニー検定、および χ^2 検定を用いた。さらに、ロジスティック回帰分析を用いて多変量解析を行い、受信者動作特性 (Receiver operating characteristic; ROC) 曲線分析では Youden インデックスを用いて DKA 寛解を得るための変数の最適カットオフポイントを決定した。本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認 4606 号) の承認を得たものである。

結果

ベースライン特性において、遅延寛解群では早期寛解群に比べ β -ヒドロキシ酪酸は有意に高く ($p = 0.024$)、 HCO_3^- は有意に低かった ($p = 0.014$)。他の項目において有意差は認めなかった。次に治療関連パラメ

一タにおいて、遅延寛解群では早期寛解群に比べ初期インスリン投与量は有意に少なかった(0.031 ± 0.014 vs 0.053 ± 0.021 U/kg/時、 $p = 0.003$)。また、遅延寛解群でのグルコース初期投与量は有意に多かったが($p = 0.039$)、体重あたりの初期投与量においては有意差を認めなかった($p = 0.170$)。その他の治療関連パラメータにおいては有意な差を認めなかった。次に、DKA 早期寛解に影響を与える要因を特定するために多変量ロジスティック回帰分析を行った。ベースライン特性と治療関連パラメータのうち、2群間で有意に異なっていた初期インスリン投与量と HCO_3^- を説明変数に設定した。 β -ヒドロキシ酪酸も2群間で有意差を認めていたが、 HCO_3^- と有意に相関していたため(ピアソンの積率相関係数 = 0.695、 $p < 0.001$)、多重共線性を回避するために説明変数から外した。結果、初期インスリン投与量のみがDKA 早期寛解と有意に相関していた(オッズ比 1.80、95%信頼区間 1.05-3.10、 $p = 0.034$)。次に Youden インデックスを用いたROC 曲線分析を行ったところ、初期インスリン投与量の至適カットオフポイントは0.051 U/kg/時であった。遅延寛解群の92.3%において初期インスリン投与量が約0.05 U/kg/時未満と少なく、また初期インスリン投与量が約0.05 U/kg/時以上の場合、DKA 患者の92.9%において早期寛解を得られていた。

考察

我々の研究結果では、当院の日本人のDKA治療において、0.05 U/kg/時以上の初期インスリン投与量があれば多くの症例でDKAは早期寛解されていた。一方、0.05 U/kg/時未満の投与量ではDKA寛解が遅延する可能性があることも示された。これは欧米で一般的に推奨される投与量よりも少ないが、これまでの海外の報告では、患者にほとんどアジア人が含まれていない。また、日本人糖尿病患者は白人患者よりもインスリン抵抗性が低いとされており、欧米で推奨される初期インスリン投与量はアジア人にとって過剰である可能性がある。最近の臨床研究は、DKA

初期治療での血糖値の急激な低下が脳浮腫にきたす可能性を述べており、アジア人 DKA 患者では欧米推奨より少ない初期インスリン投与量が適切な可能性が示唆された。

結論

高用量のインスリン治療では合併症が増加することが知られている。アジア人 DKA 患者の治療では、インスリン初期投与量 0.05 U/kg/時未満では寛解が遅延する可能性がある一方で、0.05 U/kg/時以上の初期投与量があれば DKA の早期寛解が得られることが示唆された。本研究の結果は、アジア人 DKA の適切な急性期治療において、重要な役割を果たすと考えた。