

糖尿病患者におけるケトン体血中濃度とその臨床的意義、 および糖尿病重症度の関係についての検討

日本赤十字社和歌山医療センター 糖尿病・内分泌内科部

廣島 知直, 小杉 大輔, 伊藤 沙耶, 井上 元

索引用語：糖尿病性ケトアシドーシス, 血中ケトン体, β ヒドロキシ酪酸, 代謝性アシドーシス, 遊離脂肪酸

要 旨

糖尿病性ケトアシドーシスはインスリン欠乏状態に起因して高血糖, 脱水, 代謝性アシドーシスをきたす病態であり, 高ケトン血症を呈することが特徴的であるが, 血中ケトン体濃度は通常診断基準としては用いられず, その臨床的意義を検討した報告も少ない. 種々の重症度の糖尿病症例で血中ケトン体濃度を血液ガス分析のデータと比較検討することで, 糖尿病の重症度判断における位置づけを考察した. 総ケトン体, アセト酢酸, β ヒドロキシ酪酸の血中濃度はいずれも pH および HCO_3^- と負の相関を示し, $\text{pH}7.3 \cdot \text{HCO}_3^- 18\text{mmol/L}$ に相当する β ヒドロキシ酪酸血中濃度はそれぞれ $4,565.8 \mu\text{mol/L}$, $4,624.4 \mu\text{mol/L}$ であった. また β ヒドロキシ酪酸血中濃度のカットオフ値推定のため ROC 曲線より感度- (1-特異度) が最大となる点を求めると, DKA の診断では $6,260 \mu\text{mol/L}$ (感度 81.5%, 特異度 100%), ICU への入院は $7,379 \mu\text{mol/L}$ (感度 90%, 特異度 87.1%), インスリンポンプを要した水準は $6,260 \mu\text{mol/L}$ (感度 79.2%, 特異度 93.7%) であった. 尚, 上記いずれも感度特異度ともに HCO_3^- には及ばなかった. 血中ケトン体濃度は糖尿病性ケトアシドーシスの診断, 重症度の判断において有用であるが, 既存の診断基準に対する優位性は見出せず, 重症糖尿病の診療における血液ガス分析の重要性は揺るぎないと考えられる.

はじめに

糖尿病性ケトアシドーシス (以下 DKA) はインスリン作用不足を背景に, 種々のストレス等が加わってインスリン拮抗ホルモン分泌が過剰となり, 脂肪分解・ケトン体産生が亢進することで代謝性アシドーシスをきたす重篤な病態である. DKA の診断は臨床症状 (消化器症状,

意識障害など) と検査所見 (高血糖, 脱水, 代謝性アシドーシス) を踏まえて総合的に判断されるが, 統一された診断基準はない. 一般的には血糖値 250mg/dL 以上, pH 7.30 未満, $\text{HCO}_3^- 18\text{mmol/L}$ 未満とされている¹⁾. ケトン体は脂質の代謝産物であるアセトン・アセト酢酸・ β ヒドロキシ酪酸の総称で, 呼気から排出されるアセトン以外の 2 者の血中濃度が臨床重要である. ケトン体はインスリンの脂肪分解抑制作用を反映しインスリン作用が不足すると血中濃度が上昇するため糖尿病の重症度判断のよい指標となりうるが, 現在 DKA における高ケトン血症の基準値についてのコンセンサスはない. β ヒドロキシ酪酸 $3,000 \mu\text{mol/L}$ 以上

(令和元年10月31日受付)(令和元年11月28日受理)
連絡先: (〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
糖尿病・内分泌内科部

廣島 知直

をDKAとする診断基準²⁾や, ケトン体の血中濃度と代謝性アシドーシスの相関についての報告³⁾はあるが, これまでに日本人を対象にDKAと血中ケトン体濃度の関係を調べた研究はない. 当院の基準値は総ケトン体 26-122 $\mu\text{mol/L}$, アセト酢酸 13-69 $\mu\text{mol/L}$, β ヒドロキシ酪酸 76 $\mu\text{mol/L}$ 以下であるが, 実際には健常人でも空腹・飢餓状態であれば基準値上限を上回することは珍しくなく, コントロール不良の糖尿病患者では数 100 $\mu\text{mol/L}$ 程度に上昇し, 1型糖尿病ではインスリン欠乏を反映してさらに高水準になるとの報告^{4,5)}があるが, どの程度の上昇を病的とするかについての詳細な検討はこれまでになく, 今回検討を加える次第である.

目 的

種々の重症度の糖尿病症例において, 代謝性アシドーシスの程度と血中ケトン体濃度を比較検討することによりDKAに相当する血中ケトン体濃度を推定するとともに, 重症度判断や治療方針決定に及ぼす影響度を考察し, 血中ケトン体濃度の臨床的意義を明らかにする.

方 法

2011年4月1日から2019年4月30日までに当科を受診し, 医師の判断で血中ケトン体分画を測定した糖尿病患者 202例・192名(一般外来 127例, 救急外来からの相談 75例)のうち, 同時に血液ガス分析を行った72例を対象とした. 高度の栄養不良, 低血糖およびアルコール性ケトアシドーシスの症例は除外した. また, 当科での治療介入前のデータが入手できないものも除外対象とした. 対象症例をアメリカ糖尿病学会(ADA)の診断基準¹⁾に準拠して, DKA群と非DKA群に分類し, それぞれの年齢・性別・BMI・病型・検査データ(血糖値, HbA1c, pH, HCO_3^- , 血中ケトン体分画; 総ケトン体・アセト酢酸・ β ヒドロキシ酪酸, 尿ケトン定性)・

転帰(外来, 一般病棟への入院, 救急病棟への入院, ICUへの入院)・初期治療(経口血糖降下薬, インスリン皮下注, インスリンと点滴, インスリン持続静注)を比較検討した. 次に全症例のpH・ HCO_3^- と血中ケトン体分画・血糖値との相関を求め, DKAに相当する血中ケトン体濃度を推定した. また一部症例ではあるが, 血中遊離脂肪酸濃度を同時測定している症例では同様にpH・ HCO_3^- との相関を検討した. DKAの診断および救急病棟・ICUへの入院, 初期治療を目的変数, 血中ケトン体濃度を説明変数として各々ROC曲線を作成して感度-(1-特異度)が最大となる点をカットオフ値として算出した.

結 果

72例のうちDKAに該当する症例は27例であった. 表1に示すとおりDKA例は非DKA例と比較して女性の割合が多く, 血糖値・総ケトン体・アセト酢酸・ β ヒドロキシ酪酸・遊離脂肪酸が有意に高く, pHと HCO_3^- は有意に低く, 7B病棟・ICUへの入院割合および初期治療でインスリン持続静注を要した割合が有意に高いという結果であった. 年齢, BMI, 1型糖尿病の割合, HbA1c, 尿ケトンは両群間で有意差を認めなかった. 図1-1, 1-2に示すとおり, 血糖値, 総ケトン体, アセト酢酸, β ヒドロキシ酪酸, 遊離脂肪酸はいずれもpH, HCO_3^- と負の相関を示したが, 血糖値と遊離脂肪酸は相関が弱く, β ヒドロキシ酪酸が最も相関が強いという結果であった. DKAの基準とされるpH 7.30に相当する血中濃度は総ケトン体で6,031.8 $\mu\text{mol/L}$, β ヒドロキシ酪酸で4,565.8 $\mu\text{mol/L}$, また HCO_3^- 18mmol/Lに相当する血中濃度は総ケトン体で6,105.2 $\mu\text{mol/L}$, β ヒドロキシ酪酸で4,624.4 $\mu\text{mol/L}$ であった. 図2に総ケトン体・ β ヒドロキシ酪酸血中濃度とDKAの診断および救急病棟・ICUへの入院, 初期治療とのROC曲線を示す. いず

	DKA 群(n=27)	非 DKA 群(n=45)	p value
年齢 ^{a)}	56.9±15.7	53.6±17.4	0.5376
性別：男/女	10/17	31/14	0.0082
BMI ^{a)}	22.1±6.3	24.3±5.5	0.0564
病型：1型糖尿病/それ以外	11/16	10/35	0.0942
血糖値 ^{a)}	684.1±268.2	417.8±183.3	<0.0001
HbA1c (%) ^{a)}	11.2±2.6	11.4±2.9	0.8477
pH ^{a)}	7.145±0.154	7.394±0.050	<0.0001
HCO ₃ ⁻ (mmol/L) ^{a)}	8.38±5.32	24.0±3.81	<0.0001
総ケトン体(μmol/L) ^{a)}	11459.0±4909.6	2730.5±2137.8	<0.0001
アセト酢酸(μmol/L) ^{a)}	2797.0±1461.8	656.9±528.8	<0.0001
βヒドロキシ酪酸(μmol/L) ^{a)}	8662.0±3972.8	2073.9±1657.3	<0.0001
遊離脂肪酸(μEq/L) ^{a)}	1601.7±915.4(n=21)	1055.1±479.4(n=41)	0.0147
尿ケトン定性：-/1+/2+/3+/4+	2/0/4/17/4	8/4/13/18/12	0.0579
転帰 ^{b)}	1/4/12/10	7/30/8/0	<0.0001
初期治療 ^{c)}	1/1/2/23	2/23/19/1	<0.0001

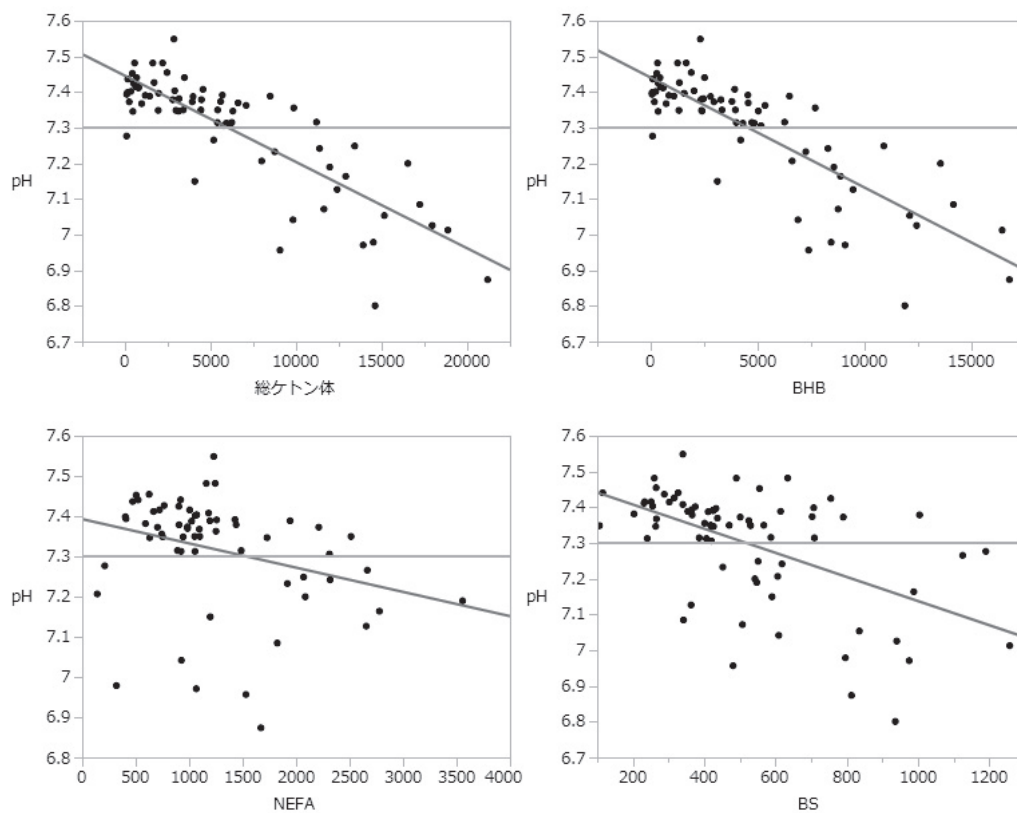
【表1】DKA 群と非 DKA 群の比較

連続変数は Wilcoxon 検定，名義変数は Pearson の χ^2 検定を用いて群間比較した。

a) 平均値±標準偏差

b) 外来/一般病棟への入院/救急病棟への入院/ICU への入院

c) 経口血糖降下薬/インスリン皮下注/インスリンと点滴/インスリン持続静注



【図1-1】総ケトン体，βヒドロキシ酪酸，遊離脂肪酸，血糖値と pH の相関

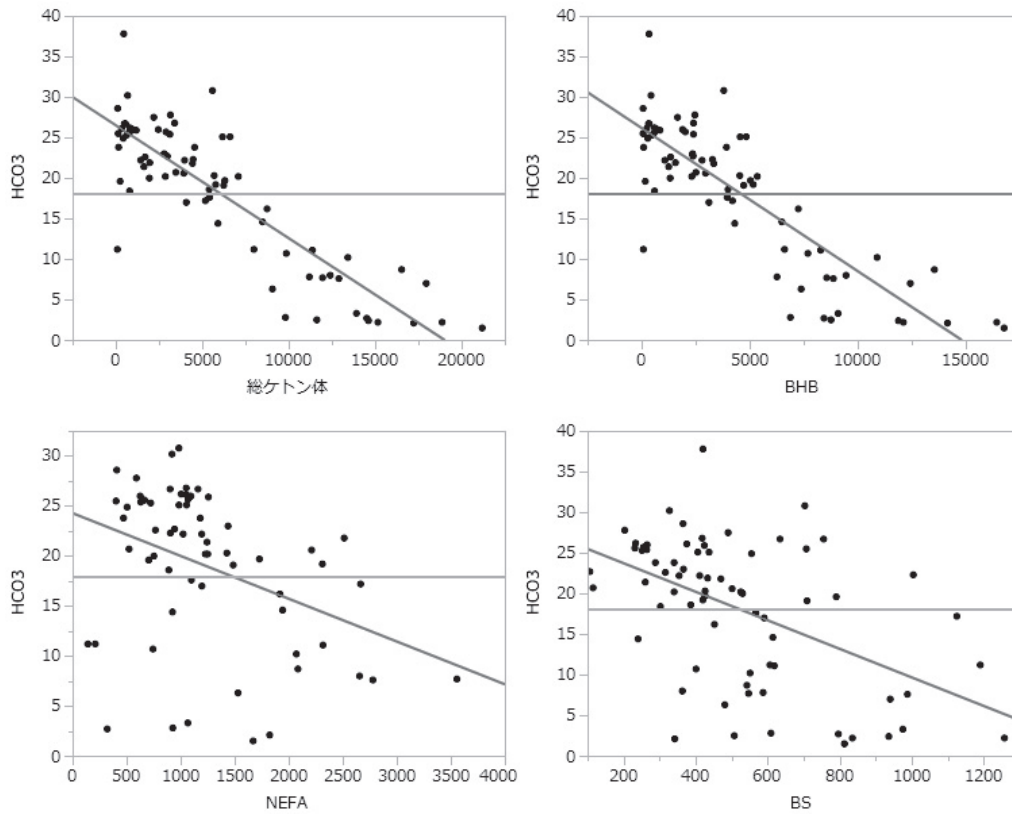
BHB：βヒドロキシ酪酸，NEFA：遊離脂肪酸，BS：血糖値

$pH = 7.4459694 - 2.42 \times 10^{-5} \times \text{総ケトン体}$ ，自由度調整 $R^2 = 0.690802$

$pH = 7.4408546 - 3.085 \times 10^{-5} \times \text{BHB}$ ，自由度調整 $R^2 = 0.670703$

$pH = 7.3930188 - 6.0356 \times 10^{-5} \times \text{NEFA}$ ，自由度調整 $R^2 = 0.077535$

$pH = 7.4754627 - 3.376 \times 10^{-4} \times \text{BS}$ ，自由度調整 $R^2 = 0.280815$



【図1-2】総ケトン体, β ヒドロキシ酪酸, 遊離脂肪酸, 血糖値と HCO_3^- の相関

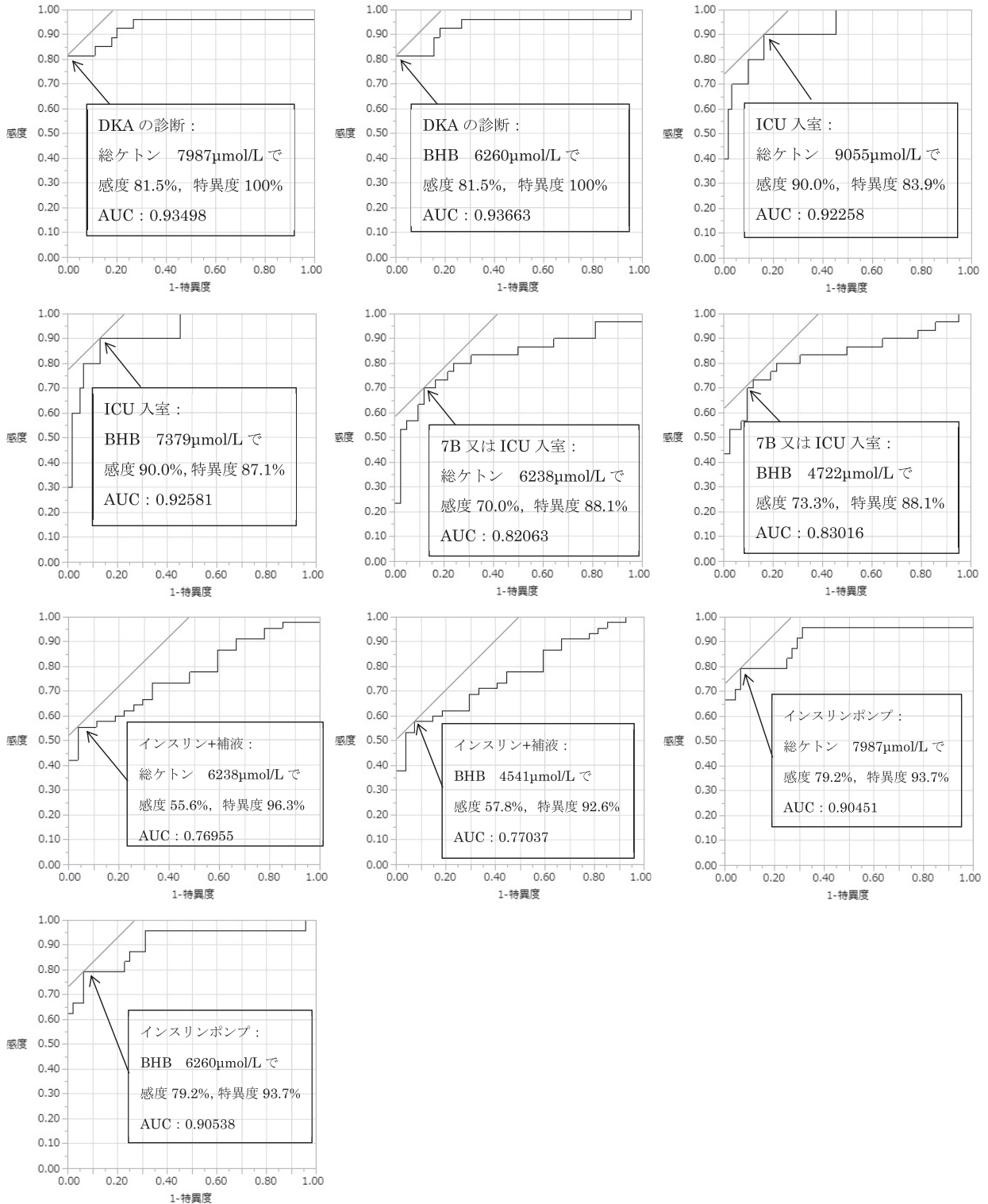
BHB: β ヒドロキシ酪酸, NEFA: 遊離脂肪酸, BS: 血糖値

$\text{HCO}_3^- = 26.50939 - 1.3938 \times 10^{-3} \times \text{総ケトン体}$, 自由度調整 $R^2 = 0.744013$

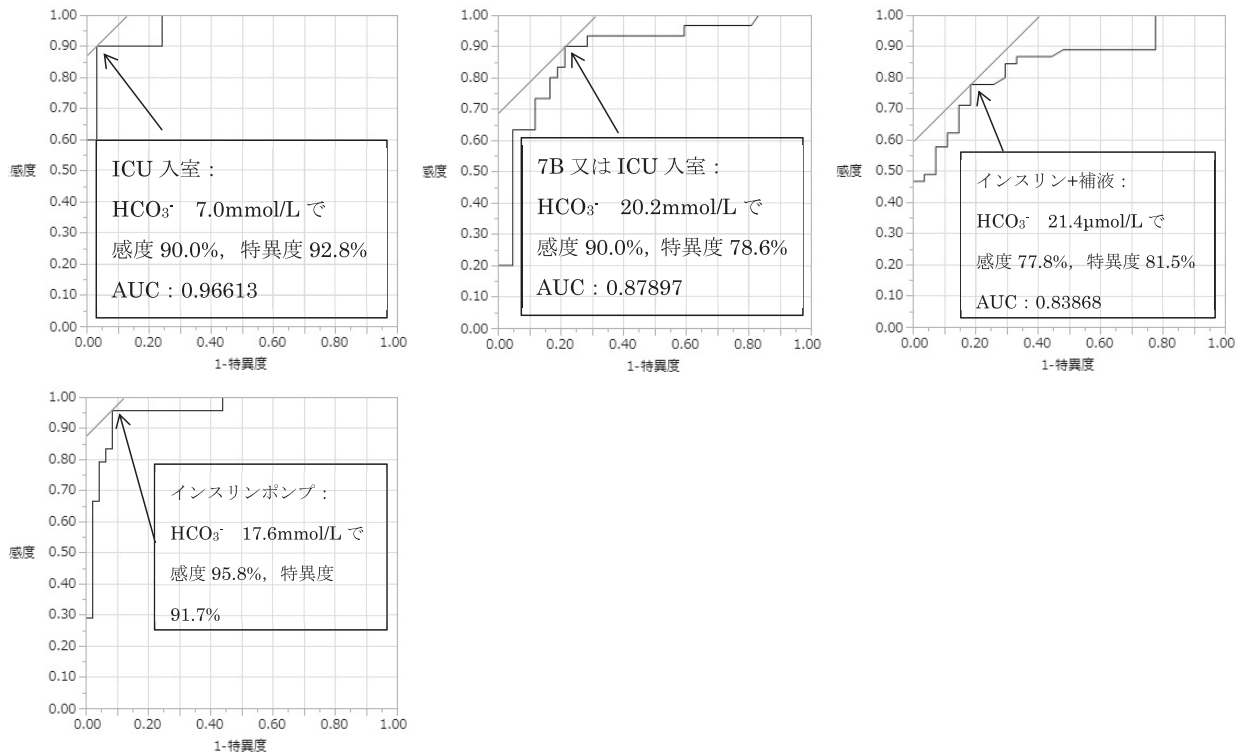
$\text{HCO}_3^- = 26.168123 - 1.7663 \times 10^{-3} \times \text{BHB}$, 自由度調整 $R^2 = 0.713895$

$\text{HCO}_3^- = 24.285025 - 4.2807 \times 10^{-3} \times \text{NEFA}$, 自由度調整 $R^2 = 0.133731$

$\text{HCO}_3^- = 27.242029 - 0.0175786 \times \text{BS}$, 自由度調整 $R^2 = 0.245105$



【図2】 総ケトン体・βヒドロキシ酪酸の血中濃度とDKAの診断、入院経路、初期治療のROC曲線

【図3】HCO₃⁻と入院経路、初期治療のROC曲線

れも AUC は 0.8-0.9 以上で感度・特異度とも高水準であったが、総ケトン体よりもβヒドロキシ酪酸においてよりその傾向が強かった。DKA の診断は、βヒドロキシ酪酸のカットオフ値を $6,260 \mu\text{mol/L}$ とすると感度 81.5%、特異度 100%、ICU への入院は同じく $7,379 \mu\text{mol/L}$ で感度 90%、特異度 87.1%、救急病棟への入院は $4,722 \mu\text{mol/L}$ で感度 73.3%、特異度 88.1%であった。またインスリン皮下注射に加えて補液を要するカットオフ値は $4,541 \mu\text{mol/L}$ で感度 57.8%、特異度 92.6%、インスリンポンプでは $6,260 \mu\text{mol/L}$ で感度 79.2%、特異度 93.7%であった。但し同様の検討を HCO₃⁻についても行うと、図3のとおり ICU への入院は 7.0mmol/L で感度 90.0%、特異度 96.8%、インスリンポンプを要する水準は 17.6mmol/L で感度 95.8%、特異度 91.7%であり、ケトン体血中濃度よりも有用であった。

考 察

今回の検討ではケトン体の血中濃度が高いほど代謝性アシドーシスを呈する傾向があり、その有用性では HCO₃⁻に及ばないものの ICU への入院やインスリンの持続静注の必要性とも強く相関した。DKA の病態に矛盾しない結果である一方、海外例での報告²⁾よりケトン体血中濃度は高水準であったが、この差が対象症例の違いなのか人種差によるものなのか今回は判断できなかった。一方で高血糖の程度と代謝性アシドーシスの重症度の相関はそれほど強くなく、簡易血糖測定器で測定不能となる血糖値 600 mg/dL を超える水準でも代謝性アシドーシスを生じない症例、反対に血糖値 200-300mg/dL 台でも DKA に相当する症例が一定数存在する。前者は高血糖高浸透圧症候群 (HHS) や重篤な感染症合併例などの重篤例であり過小診断、誤診が問題となることはほぼないと思われる。臨床問題となるのは後者であり所謂正常血糖ケトアシドーシスと称される病態であるが、特に

近年 SGLT-2 阻害薬の登場で発症の報告が増加している。一般的な DKA と異なり, SGLT-2 阻害薬を使用しているとインスリン欠乏状態でも高血糖とならないのが特徴であり, 高血糖の欠如を理由に重症度を判断することはできない。このような症例が消化器症状のみで救急受診した場合には, 本病態を疑って血液ガス分析を施行しない限り診断・治療に結びつけることはできず, 注意が必要である。

問題点・限界

糖尿病診療において血中ケトン体分画や血液ガスを測定する対象は, 血糖コントロールが非常に不良な症例やシックデイで受診した症例, 臨床的に DKA が疑われる症例に限定される。日常臨床で遭遇する大多数の軽症糖尿病症例や非糖尿病症例のデータは含まれておらず, 今回の検討は対照群のない観察研究である。また遊離脂肪酸の血中濃度も代謝性アシドーシスとの相関がみられ, インスリン作用欠乏による脂肪分解亢進を反映していると考えられるが, ケトン体と比較すると相関は弱い。DKA の発症には遊離脂肪酸からケトン体を生成する過程や末梢組織のケトン体利用の低下も関与するとされており, また遊離脂肪酸の水準は肥満, 脂肪肝, 過食, 単純糖質摂取等により上昇すると考えられるため, ケトン体ほどの相関が得られなかった可能性がある。DKA は急性発症 1 型糖尿病に代表される純粋な絶対的インスリン欠乏が主体のものと, インスリン相対的欠乏に単純糖質過剰摂取や感染症などのストレスが加わって発症するもの, いわゆるソフトドリンクケトosis など様々なタイプがあるが, 今回は特に区別せずに扱った。これら成因ごとの病態の差についても今後検討を加えることが望ましいと考える。

参考文献

- 1) Abbas E Kitabchi, Guillermo E Umpierrez, John M Miles, et al. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 1335-1343.
- 2) Savage MW, Dhataria KK, Kilvert A, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabetic Medicine* 2011 ; 28 : 508-515.
- 3) Mae Sheikh-Ali, Brad S Karon, Ananda Basu, et al. Can Serum Beta-hydroxybutyrate Be Used to Diagnose Diabetic Ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 643-647.
- 4) 小杉圭右, 日高秀樹, 青木孝彦ほか. 血中ケトン体測定の臨床的意義. *糖尿病* 1990 ; 33 巻 : 545-550.
- 5) Y Harano, K Kosugi, T Hyosu, et al. Ketone bodies as markers for Type 1 (insulin-dependent) diabetes and their value in the monitoring of diabetic control. *Diabetologia* 1984 ; 26 : 343-348.

Key words ; Diabetic ketoacidosis, Serum ketone body, beta-hydroxybutyrate, metabolic acidosis, free fatty acid

Serum Ktone Body in Diabetes, as Indicator of Severity.

Tomonao Hirobata, Daisuke Kosugi, Saya Ito, Gen Inoue.

Department of Diabetes and Endocrinology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

Abstract

Diabetic ketoacidosis is metabolic acidosis with hyperglycemia, dehydration due to severe insulin deficiency, and is related to hyperketonemia. However, serum ketone body levels are not clearly defined as diagnostic criteria of diabetic ketoacidosis, and reports that concerns are not available. We investigated the association of serum ketone body levels with blood gas analysis in diabetic patients, as to decide severity of diabetes. Serum levels of total ketone body, acetoacetate and beta-hydroxybutyrate were negatively correlated with pH and bicarbonate. 4565.8 $\mu\text{mol/L}$ of beta-hydroxybutyrate were equivalent to pH 7.3, and 4624.4 $\mu\text{mol/L}$ were 18mmol/L of bicarbonate. Then we made ROC curve to define cut-off value. 6260 $\mu\text{mol/L}$ of beta-hydroxybutyrate was best cut-off value in diagnose of diabetic ketoacidosis with 81.5% of sensitivity and 100% of specificity. Admission to intensive care unit was 7379 $\mu\text{mol/L}$, 90%, 87.1%, the use of insulin infusion 6260 $\mu\text{mol/L}$, 79.2%, 93.7%, respectively. Despite that, these values were overwhelmed by those of bicarbonate. In conclusion, though serum ketone body values are useful in diagnose and treatment of diabetic ketoacidosis, they does not replace conventional diagnostic criteria. Blood gas analysis is gold standard in assessment of severe diabetic patients.