

症例報告

SGLT2阻害薬使用時に高浸透圧高血糖状態と糖尿病性ケトアシドーシスを呈した高齢2型糖尿病の1例

山内 恵 史^{1,2}

要 旨

症例は80歳代前半, 女性。20年来の糖尿病で認知機能低下はあるが独居生活は可能であった。来院1カ月前に近医にてエンパグリフロジン10mg/日が開始された。開始10日後くらいから動きが鈍くなり食欲不振で家族と近医受診。意識障害があり救急搬送となった。来院時, 意識状態Japan Coma Scale III-100, 血糖値707mg/dL, BUN 70.8mg/dL, Cr 2.66mg/dL, 血漿浸透圧351mOsm/kgH₂O, 動脈血ガスpH 7.136, HCO₃⁻ 5.9mmol/L, アセト酢酸3654 μ mol/L, β -ヒドロキシ酪酸8831 μ mol/Lと高浸透圧高血糖状態と糖尿病性ケトアシドーシスを併発していた。CRP 12.1mg/dL, WBC 11800/ μ L (好中球92.0%), 胸部CTで両肺に浸潤影あり。補液およびインスリン投与, 抗菌剤投与を行い状態は改善した。SGLT2阻害薬はその有用性が報告され高齢者糖尿病でも使用頻度が増えている。一方, 脱水やケトアシドーシスの注意喚起もなされている。今回高齢2型糖尿病にSU薬を中止しSGLT2阻害薬投与後フレイルが悪化, 誤嚥性肺炎を契機に高浸透圧高血糖状態と糖尿病性ケトアシドーシスを併発したと考えられた症例を経験したので報告する。

緒 言

ナトリウム・グルコース共輸送体2 (sodium/glucose cotransporter 2: SGLT2) 阻害薬 (以下SGLT2阻害薬と略す) は近位尿細管に存在

するSGLT2を阻害することで尿糖の再吸収を抑制し, インスリンに依存しない血糖降下作用を持つ経口血糖降下薬である。その多面的な効果から近年SGLT2阻害薬の使用頻度は増加している。副作用として糖尿病性ケトアシ

1: 国際医療福祉大学塩谷病院 糖尿病・代謝・内分泌内科 2: JA長野厚生連 浅間南麓こもろ医療センター 内科
責任著者連絡先: JA長野厚生連 浅間南麓こもろ医療センター 内科

〒384-8588 長野県小諸市相生町3-3-21

Tel: 0267-22-1070 E-mail: keishi@sannet.ne.jp

ドーシス (diabetic ketoacidosis, 以下DKAと略す) が挙げられ注意喚起されている¹⁾。一方、主に高齢の2型糖尿病患者に発症しやすい急性合併症として高浸透圧高血糖状態 (hyperosmolar hyperglycemic state, 以下HHSと略す) があり、高血糖と高度脱水がある。SGLT2阻害薬投与で、浸透圧利尿によって尿量が増加するため、糖尿病コントロール不良時のSGLT2阻害薬投与がHHS発症を招いた高齢者糖尿病報告もある²⁾³⁾。今回、SGLT2阻害薬使用中にDKAにHHSを併発した高齢の2型糖尿病の1例を経験したので報告する。症例報告に関し患者および家族の同意を得ている。

I 症例提示

【症例】 80歳代前半, 女性

主訴: 意識障害

家族歴: 母; 糖尿病

既往歴: 胆石・胆嚢摘出

現病歴: 20年前に糖尿病を指摘され近医にて加療が開始された。X-4カ月からテネリグリプチン20mg/日, メトホルミン500mg/日およびグリメピリド1mg/日を内服していた。また2年前に認知症と診断され, メマンチン17.5mg/日を内服していた。家族が時々訪問, デイケアも受けていたが, 一人暮らしで日常生活に支障はなく, 内服は良好であった。X-23日, 理由は不明だがグリメピリドが中止となりエンパグリフロジン10mg/日が追加となった。X-10日位から動作緩慢, 活動低下となり食欲も低下してきた。もともと水分摂取は少なめであった。X-1日, 自宅玄関で転倒しているのを発見され, X日近医受診。意識障害があり, 血糖値733mg/dL, 静脈血ガスpH 7.032のため当院に救急搬送, 当科へ入院となった。

入院時現症: 身長140.5cm, 体重36.0kg, BMI 18.2, 体温37.1℃, 血圧134/72mmHg,

脈拍119/分・整, 呼吸30/分, SpO₂ 95% (室内気)。意識状態Japan Coma Scale III-100。頭頸部; 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし, 甲状腺腫大なし, 口腔内乾燥あり, ケトン臭あり。胸部; 心音整, 心雑音なし, 左右湿性ラ音あり。腹部; 平坦, 軟, 圧痛なし, グル音緩慢。四肢; 浮腫なし, 皮膚ツルゴール低下あり。

検査所見: 血液生化学検査 (表1) に示すように, 血糖値707mg/dL, BUN 70.8mg/dL, Cr 2.66mg/dL, 血漿浸透圧351mOsm/kgH₂O, 動脈血ガスpH 7.136, HCO₃⁻ 5.9mmol/Lと高浸透圧および代謝性アシドーシスを認め, 尿定性では尿糖, 尿ケトンともに強陽性であった。好中球優位の白血球数増加, CRP高値, 腎機能障害を認めた。抗GAD抗体は陰性であり, 尿中Cペプチドは3回施行し, 平均42.7μg/日だった。胸部CTで両肺浸潤影あり。

誤嚥性肺炎およびDKAとHHSの併発と診断し加療を開始した。

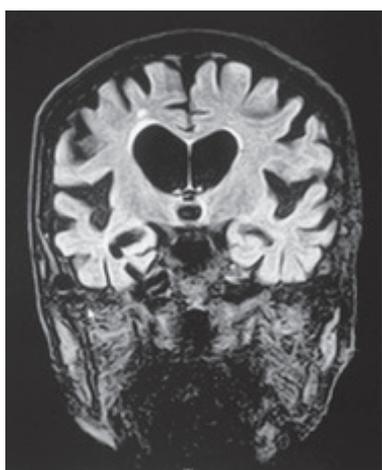
生理食塩水の大量輸液 (X日, 4L), インスリン少量持続注入 (0.1mg/kg/時間で開始) と抗菌剤 tazobactam/piperacillin 13.5g/日投与を行った。アシドーシスは速やかに改善。尿ケトン体は3日後陰性化し, 血中総ケトン体も1000μmol/L以下また血漿浸透圧も300mOsm/kgH₂O以下となった。X+4日, 血小板が7.3×10⁴/μLまで減少。FDPは43.1μg/mL, PTも延長したため disseminated intravascular coagulation (DIC) と診断。低分子ヘパリン投与 (75IU/kg/日) で改善した。肺炎も胸部レントゲン上次第に改善し, 白血球数も正常化したため, X+8日で抗菌剤を中止した。認知症スクリーニング検査Mini Mental State Examination (MMSE) は10点以下で, MRI (写真1) でも著明な脳と右海馬の萎縮があり, 高齢者総合診療科を受診しアルツハイマー型認知症と診断され, メマンチンを再開した。

糖尿病は当初インスリン グラルギンU-300 1回打ちとインスリン リスプロ3回打ちの強

表1 入院時検査所見

<尿検査>		<生化学>	
pH	5.0	TP	6.7 g/dL
Prot.	±	Alb	3.6 g/dL
尿潜血	3+	AST	23 U/L
尿糖	3+	ALT	35 U/L
ケトン体	2+	LDH	147 U/L
動脈血ガス		CK	2054 U/L
pH	7.136	CK-MB	92 U/L
pO ₂	67.4 mmHg	BUN	70.8 mg/dL
pCO ₂	15.8 mmHg	Cr	2.66 mg/dL
HCO ₃ ⁻	5.9 mmol/L	Na	143 mEq/L
血算		K	5.3 mEq/L
WBC	11800 /μL	Cl	106 mEq/L
Neu	92.0 %	血漿浸透圧	351 mOsm/kgH ₂ O
RBC	475 10 ⁴ /μL	総ケトン体	12485 μmol/L
Hb	13.9 g/dL	β-ヒドロキシ酪酸	8831 μmol/L
Ht	43.2 %	アセト酢酸	3654 μmol/L
Plt	14.8 10 ⁴ /μL	CRP	12.1 mg/dL
		<糖尿病関連>	
		血糖値	707 mg/dL
		HbA1c	8.3 %
		IRI	1.02 μU/mL
		抗GAD抗体	<5 U/mL
		抗インスリン抗体	<0.4 %

高浸透圧および代謝性アシドーシスを認め、尿定性では尿糖、尿ケトンともに強陽性であった。好中球優位の白血球数増加、CRP高値、腎機能障害を認めた。抗GAD抗体は陰性であった。



著明な脳と右海馬の萎縮あり。

写真1 頭部MRI

化インスリン療法にて加療。施設入所のため家族が持効型インスリン1日1回打ちを希望されたため、病状安定後、持効型インスリン グラルギンU-300 1回+内服としたが、インスリン必要量が減り、グリクラジド10mg/日、リナグリプチン5mg/日、メトホルミン500mg/日で食前血糖値100mg/dL台前半、入院50日後のHbA1c 6.6%と良好で退院となった。

II 考察

日本人高齢2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬の上市後の調査や海外の大規模臨床研究からは、副作用の発現率は過去の報告から想定される範囲内であり、新たな安全性の問題は認められなかったとされ⁴⁾、後期高齢者

への使用も増加している。SGLT2阻害薬投与後のDKAは副作用として知られており、これを踏まえて日本糖尿病学会では、SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendationを出している¹⁾。その機序はSGLT2阻害薬の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、脂肪酸代謝が亢進しケトーシスが出現し、ケトアシドーシスに至ると考えられている⁵⁾。

SGLT2阻害薬では高齢者でも心血管疾患のリスクを減少させるというメタ解析の結果が得られている⁶⁾。心不全や心血管疾患の既往がある患者ではSGLT2阻害薬を使用する症例もあるが、75歳以上の高齢者や老年症候群（サルコペニア、認知機能障害など）を伴った前期高齢者では慎重に投与するべきである。特に、低栄養、体重減、食事摂取量低下、BMIが低値である患者ではSGLT2阻害薬の使用を控えたほうが望ましいとされる⁷⁾。

一方、高齢者2型糖尿病に発症しやすい急性合併症としてHHSがある⁸⁾。高齢者では、体の水分量が若年者よりも少ないことや脱水に対して口渴感が低下していることなどの理由から脱水に陥りやすく、著しい高血糖と高度な脱水により高浸透圧となるが、インスリン分泌はある程度保たれているため通常アシドーシスは認めないと考えられている⁹⁾。SGLT2阻害薬使用時は脱水の懸念¹⁰⁾があり高齢2型糖尿病患者のHHSの報告も散見されるが²⁾³⁾、総じてその報告は少なく、DKAとHHSの高齢者合併例の報告はほとんどない¹¹⁾。またHHSとDKAの合併例は、発症年齢がHHS単独に比べて若く、感冒や清涼飲料多飲が誘因であることが多いと報告されている¹²⁾。

今回BMI 18.2とやせがあり予備体力が少ないと考えられ、また認知機能低下があった症例にスルフォニル尿素薬を中止しSGLT2阻害薬投与がなされたため、高血糖や体重減少を来したことによりフレイルが悪化し誤嚥性肺炎を発症、脱水とエネルギー不足によりHHSとDKAを起こしたと考えられる。

SGLT2阻害薬開始後にHHSとDKAを合併した高齢認知症2型糖尿病症例を経験した。高齢者でも、SGLT2阻害薬は有効な薬剤であると考えられるが、状態に合わせての薬物選択が重要である。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会. 糖尿病治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation. 2022年7月26日改訂.
- 2) 梶原洋文, 山田雅也, 生山祥一郎, 濱口和之. SGLT2阻害薬服用中の認知症高齢者に生じた高浸透圧高血糖症候群の1例. 糖尿病 2021 ; 64 : 239.
- 3) 谷口孝夫, 荒木美希, 野呂恵起ほか. SGLT2阻害薬に切り替え後に高血糖高浸透圧性昏睡を発症し救急搬送された高齢認知症2型糖尿病症例. 糖尿病 2014 ; 57 : 736-737.
- 4) 原 眞純. 特集 高齢者動脈硬化予防の新展開. 高齢者における薬物治療. *Pharma Medica*. 2020 ; 38 : 53-56.
- 5) Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis : A predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care*. 2015 ; 38 : 1638-1642.
- 6) Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, et al. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes : A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 ; 174 : 108737.
- 7) 荒木 厚. J-CLEAR通信 高齢者糖尿病治療の最前線. 日本医事新報 2022 ; 5115 : 34-38.
- 8) 松久宗英. 高齢者糖尿病—病態・臨床の最新知見—. 高齢者糖尿病患者の合併症の管理 高齢者のシックデイ対策 (解説). 日本臨牀 2017 ; 75 : 1739-1744.

- 9) 日本糖尿病学会編・著. 20章 糖尿病における急性代謝失調・シックデイ (感染症を含む). Q20-2 高浸透圧高血糖状態の診断と治療はどのように行うか?. 糖尿病診療ガイドライン2024. 南江堂 : 2024. p.449-450.
- 10) Yabe D, Nishikino R, Kaneko M, et al. Short-term impacts of sodium/glucose co-transporter 2 inhibitors in Japanese clinical practice : considerations for their appropriate use to avoid serious adverse events. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 ; 14 : 795-800.
- 11) 牧野美和, 郡山暢之, 當房卓也ほか. SGLT2阻害薬により高血糖高浸透圧症候群が修飾されケトアシドーシスを呈した1例. 糖尿病 2023 ; 66 : 414.
- 12) 渡邊祐子, 藤井仁美, 宮川高一, 福山次郎. 著明な高浸透圧高血糖症候群と中等度糖尿病性ケトアシドーシスを合併した2型糖尿病5症例の臨床的検討. 糖尿病 2008 ; 51 : 341-346.

<Case report>

A Case of an Elderly Patient with Type 2 Diabetes who Presented with Hyperosmolar Hyperglycemic State and Diabetic Ketoacidosis during Treatment with a SGLT2 Inhibitor

Keishi Yamauchi^{1,2}

1 : *Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, International University of Health and Welfare Shioya Hospital*

2 : *Department of Internal Medicine, Asama Nanroku Komoro Medical Center*

Contact information : Keishi Yamauchi

Department of Internal Medicine, Asama Nanroku Komoro Medical Center

3-3-21 Aioicho, Komoro City, Nagano Prefecture 384-8588, Japan

Tel : +81-267-22-1070 E-mail : keishi@sannet.ne.jp

Abstract

An early 80-years-old woman treated for type 2 diabetes for 20 years and had cognitive decline, but she was able to live alone. One month before her visit to our hospital, her primary care physician started a SGLT2 inhibitor, empagliflozin 10mg daily. After the administration, she became sluggish and had a loss of appetite, so she was seen in the doctor's clinic. She was unconscious and was immediately taken to our hospital by ambulance. Her consciousness level was Japan Coma Scale III-100, plasma glucose 707mg/dL, BUN 70.8mg/dL, Cr 2.66mg/dL, plasma osmolality 351mOsm/kgH₂O, arterial blood gas values were pH 7.136, HCO₃⁻ 5.9 mmol/L, acetoacetate 3654μmol/L, and β-hydroxybutyrate 8831μmol/L, indicating that the patient had hyperosmolar hyperglycemic state and diabetic ketoacidosis. In addition, CRP 12.1mg/dL, WBC 11800/μL (neutrophil 92.0%), and chest CT showed infiltration in both lungs. Treatment with saline drip, insulin and antibacterial drugs improved her condition.

SGLT2 inhibitors have been reported to be useful beyond glycemic control, and their use is increasing in elderly diabetic patients. On the other hand, this drug has also warned of dehydration and ketoacidosis. I report an elderly person with type 2 diabetes mellitus in which frailty worsened during SGLT2 inhibitor administration and caused hyperosmolar hyperglycemic state and diabetic ketoacidosis due to aspiration pneumonia.

(受理日：2025年2月4日)