

Related Topic

糖尿病性 ケトアシドーシスは なぜ起こるのか、 どう治療するか

竹内和義 / たけうち動物病院

KEY POINT / キーポイント

- 糖尿病性ケトアシドーシス (Diabetic Ketoacidosis : DKA) は、糖尿病においてもっとも注意すべき重篤な合併症である。
- DKAの治療においては、循環血液量の減少、電解質および酸塩基平衡のアンバランスに対して特別な注意を払う必要がある。
- ケトアシドーシスの改善を目的としたレギュラーインスリン療法は、血中および尿中ケトン濃度が正常化されるまで継続する。
- インスリン療法はカリウムとリンの低下を加速させるため、頻回のモニタリングと電解質補正が必要である。

糖尿病性ケトアシドーシスは なぜ起こるのか？

糖尿病は、インスリン分泌能力がほぼ完全に消失する1型糖尿病と、インスリン分泌能力は残存するが血糖値を十分低下させ得ない2型糖尿病に大別でき、猫の糖尿病の初期病態はほとんど2型糖尿病に属する。ヒトの成人に多い2型糖尿病は、インスリン非依存性糖尿病で、食事療法、運動療法、経口血糖降下薬などで治療するこ

とが一般的であり、DKAを発症することは稀である。一方、猫の2型糖尿病の初期治療は、ほとんどの場合インスリン療法を必要とし、同時にDKAを発症している確率が高い。猫の2型糖尿病がヒトと異なり初期療法にインスリン療法を必要とする理由の1つに、猫に強く現れる傾向がある「グルコース中毒症」のメカニズムが関与している。

グルコース中毒症のメカニズム

猫は、540mg/dL以上の高血糖が持続すると、はじめの3～4日間は血糖値に対応し、過剰にインスリンを分泌して血糖値を正常に維持するように反応するが、その後も高血糖が持続するとインスリンの分泌を停止してしまう。この現象を「グルコース中毒症」と呼ぶ(図1)。糖尿病で動物病院に来院する猫のほとんどは、この「グルコース中毒症」の状態で来院し、その半数近くがケトアシドーシスに発展しているとされている¹⁾。グルコース中毒症に陥ると、血糖値を正常に戻すためには高用量の外因性インスリン投与が必要となる。初めて糖尿病と診断した猫にインスリン療法を開始すると、しばらくの間は高用量のインスリンを必要とするが、突然インスリンの必要量が激減することがよくある。これは血糖値が安定することによりグルコース中毒症から離脱し、内因性

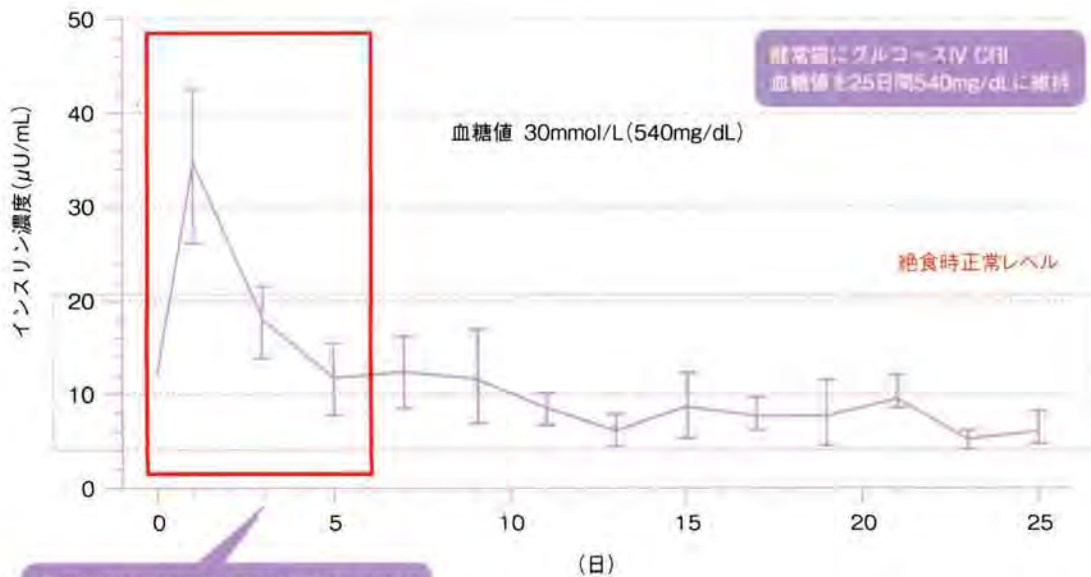
インスリンの分泌を再開するためである。この時期にインスリン療法を適切に行わないと高血糖が持続し、β細胞の機能は回復不能に陥るが、インスリン療法を開始してグルコース中毒症から回復すると、糖尿病から寛解するチャンスが生まれる。猫が初めて糖尿病と診断されたときに、適切なインスリン療法を行うと、糖尿病から完全寛解する確率が非常に高いのはこのためである (図2)。

DKA発症のメカニズム

インスリン欠乏が生じると、生体はグルコースの代わりに中性脂肪および筋肉を代謝してエネルギーを得ようになる。インスリン濃度が低下すると脂肪分解が抑制されないため、グリセロールや遊離脂肪酸 (FFAs) の血清濃度が上昇し、筋肉異化によりアラニン濃度も上昇する。グリセロールおよびアラニンは肝臓における糖新生の基質となり、インスリン欠乏が起こるとグルカゴンの分泌が刺激され、さらに糖新生が促進される。グルカゴンはミトコンドリアにおけるFFAsからケトン体への変換も促進する。インスリンは、正常な状態ではミトコン

ドリア内へのFFAs誘導体の輸送を抑制してケトン体生成を阻害するが、インスリンが欠乏するとケトン体生成がそのまま進行する。産生される主要なケト酸であるアセト酢酸およびβヒドロキシ酪酸は強有機酸であるため、これらが蓄積すると最終的に代謝性アシドーシスに発展する。アセト酢酸の代謝に由来するアセトンは、呼吸によって緩徐に排泄される²⁾。ケトン体は延髄の化学受容引金帯 (CTZ) を刺激し、食欲不振や悪心・嘔吐を誘発すると同時に、浸透圧性利尿を促進する。これら一連の現象が繰り返されると、脱水、循環血流量減少、低カリウム血症および代謝性アシドーシスなど、DKAに特徴的な症候群に発展する。DKAは致命的の合併症で、救命には早急にこれらの生理学的異常を改善する必要がある。重度の脱水やナトリウム喪失は、腎灌流量減少と血液粘度増加につながり、腎不全および血栓塞栓症に発展する危険性がある。

DKAの治療に際しては、ケトン血症およびアシドーシスが起こる流れを時系列で考えると理解しやすい。重度のインスリン濃度低下 (絶食時のレベルまで) が持続すると、血糖値の高低にかかわらず12日以内にケトン血症が認められ、16日以内にケトアシドーシスに伸展する。つま



初期は高血糖に反応してインスリン分泌が促進されるが、3~4日以後分泌不全に陥る

図1 猫における実験的グルコース中毒
第0日から、健康猫に静脈内にグルコースを持続注入し、血糖値を25日間540mg/dLに維持した実験。注入当初は血糖値に対応して高濃度のインスリンが分泌されたが、第5日目あたりよりほとんど正常レベルに低下し、第10日目からは正常レベル以下に低下した。このインスリン分泌のパターンは、猫の2型糖尿病の初期状態に非常に類似している (Rand J., ed.: Clinical Endocrinology of Companion Animals, Chapter 16, p174, Wiley-Blackwell, 2013より引用・改変)

Diabetes Mellitus in Cats

猫の糖尿病

—QOL向上のための治療を考える—

り、ケトン血症が認められると、4日以内にケトアシドーシスを発症することになる³⁾。インスリン欠乏または抵抗性によって脂質分解が始まると、ケトン尿が認められる約1週間前には肉眼的な脂血症（血液を遠心分離すると血清・血漿が乳白色となる）を観察することができる。

DKAは高血糖が長期間持続することによる末期症状であり、初めて糖尿病と診断された猫、あるいは、すでに糖尿病と診断されインスリン療法を続けているが血糖コントロールが不安定な場合、または急性膵炎、尿路感染症、肺炎、慢性腎臓病、腫瘍性疾患²²⁾および先端巨大症などの合併症を持つ糖尿病の猫で発症しやすい⁴⁾。

臨床症状、診断および評価

糖尿病の猫が、体調不良（食欲不振、食欲廃絶など）、虚脱、昏睡などの臨床症状を示した場合はDKA発症を疑う必要がある。DKAは、血中または尿中のケトン体およびアシドーシス、高血糖などを証明することによって診断する。血中ケトン体の測定は、血糖・ケトン体測定装置（プレジジョンエクシード：オムロン、フリースタイルプレジジョンプロ：アボットジャパン、など）⁵⁾（図3）または尿試験紙が利用できる⁶⁾。尿ケトン濃度の測定は、市販の尿試験紙（ケトダイアスティックス：バイエル薬品、など）が用いられる。尿中ケトン体が陽性であればケト

ン血症を証明できるが、一般的な尿試験紙ではアセト酢酸およびアセトンを検出している一方、猫で増加する主要なケトン体はβヒドロキシ酪酸であるため、一般的な尿試験紙を用いた場合は約12%程度で偽陰性が出る可能性を考慮する必要がある。

血中または尿中ケトン体の陽性反応だけでは、糖尿病性ケトン血症と診断できない。ほかの疾患による上昇（とくに肝リポドーシスなど）を考慮する必要がある。また、ケトン血症を伴うが有意なアシドーシスを示さない猫は、外見上「健康」にみえることが多い。

ケトン血症を有するがアシドーシスに伸展していない猫は、DKAほど複雑化した病態に進行していないため、適切にインスリン療法を開始することで、DKAへの進行を阻止できる。また、稀に尿糖およびケトン尿症が、DKA由来ではなく近位尿管障害（ファンコニー症候群）に起因する場合がある。その際、薬物、細菌（毒素）などが近位尿管障害の原因となるが、チキンスモーク、ジャーキートリートも原因の1つとされている。ファンコニー症候群の臨床症状は、多飲、多尿および尿糖が認められるが、215mg/dL以上の持続的な高血糖は示さない。長期間継続する高血糖を証明する方法としてフルクトサミンを測定する方法がある。フルクトサミンは過去2週間前後の平均血糖値と相関するため、フルクトサミン値が正常範囲である場合は、直近2週間の持続的高血糖症を除外できる。

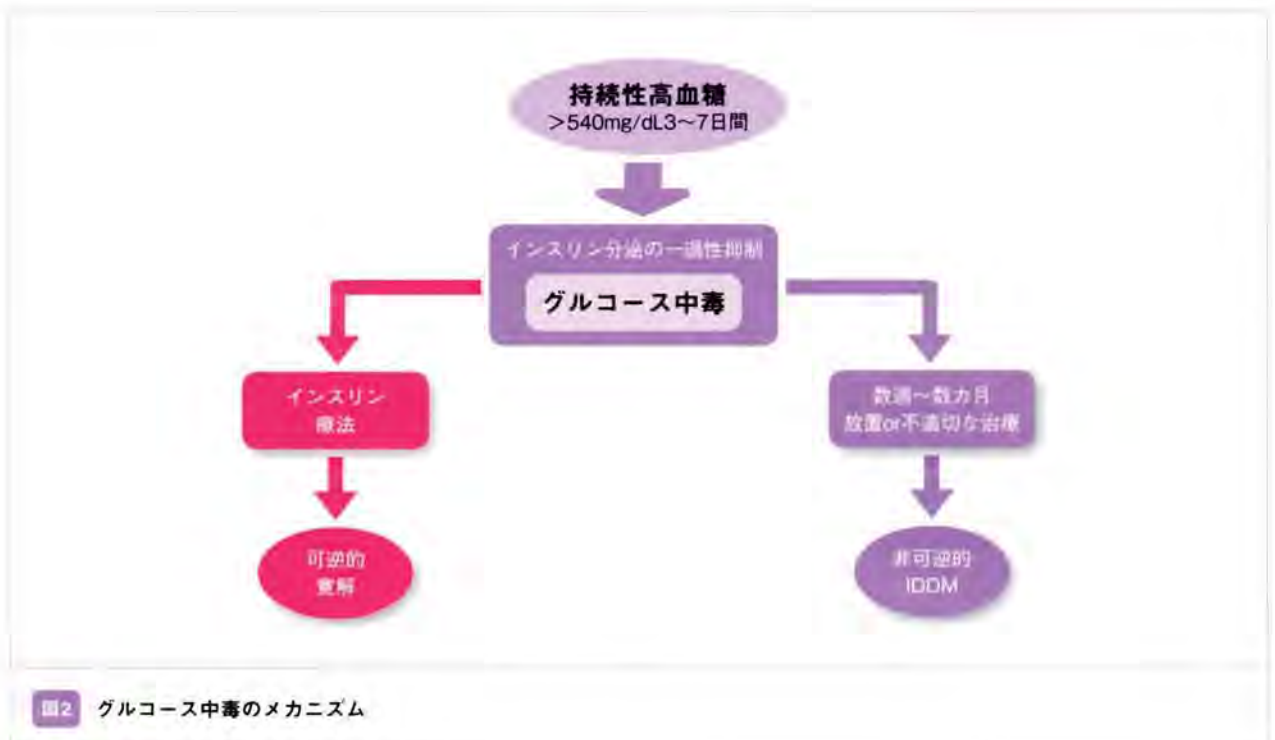


図2 グルコース中毒のメカニズム

高浸透圧高血糖症候群

(Hyperosmolar Hyperglycemic State: HHS)

HHSは従来、非ケトン性高浸透圧性糖尿病 (Hyperosmolar Nonketotic Diabetes Mellitus: HONKDM) と呼ばれていたが、この症候群を呈するヒトの患者の約1/3はケトン血症およびケトン尿症を示すため、近年病名が変更された。猫の場合、血糖値が540mg/dL以上、血漿浸透圧が350mOsm/L以上で、さらに瀕死もしくは昏睡の病態を呈する場合をHHSと定義する。正式な血漿浸透圧は浸透圧計で測定するが、血漿中のナトリウム、カリウム、グルコースの濃度を用いた計算式で求めることが臨床現場では一般的である⁷⁾。浸透圧の計算式を表1に示す。この計算式で示されているように、ナトリウム濃度は血糖値よりも浸透圧への影響が強いため、血糖値が重度に上昇しても、DKAでは血漿ナトリウム濃度が低値となり、激しい高浸透圧に進みにくい。猫がHHSを呈することは稀であるが、DKAの猫が瀕死または昏睡状態を呈した場合はHHSであることが考えられ、「非常に絶望的」な病態と考え、DKA以上に厳格なモニタリングと、循環血液量減少および致命的脳浮腫の回避を十分考慮した治療を行う必要がある⁸⁾。

合併症の確認と診断

DKAの発症はインスリンの欠乏だけでも起こるが、尿路感染症や肺炎（とくに壊死性肺炎）が増悪因子となる。糖尿病で急死する猫のもっとも一般的な原因は壊死性肺炎

炎である⁹⁾。尿沈渣で白血球数の増加がみられたら、培養結果を待たずに経験的な抗菌薬での治療を開始し、同時に尿の培養検査を実施する。猫の糖尿病のおよそ半数に病理組織学的膵臓病変が認められるが、非糖尿病猫でもほぼ同率に認められるため、肺炎がどの程度糖尿病やDKA発症の誘発因子になっているのかは不明である。猫の肺炎の診断は、従来から信頼性の高い特定の検査法がなく、さらに臨床症状が曖昧であるため、臨床診断されるのは氷山の一角とみなされていた。近年実用化された猫膵臓異性リパーゼ免疫活性 (f-PLI) の測定 (Spec fPL: アイデックスラボラトリーズ) は、急性膵炎の診断において80%と比較的高い感度を有する¹⁰⁾。院内簡易検査キット (スナップ fPL: アイデックスラボラトリーズ) も最近利用可能となり、膵炎の早期診断が容易になったが、Spec fPL、スナップ fPLともに擬陽性が出る可能性があるため、臨床症状、腹部超音波検査、X線検査、血液化学検査、CBCなどを総合的に判断して肺炎の確定診断を行う必要がある。超音波検査においては、低エコー所見 (浮腫および炎症の特徴) または高エコー所見 (線維化の特徴) を示し、膵臓周囲組織の低エコー性 (浮腫) 初見や胆泥症または胆嚢の拡張などが観察される。猫の膵臓病変の診断は、超音波検査とf-PLIを併用すると、現在行われ

表1 血漿ナトリウム、カリウム、グルコース濃度を用いた、血漿浸透圧の計算式

グルコース濃度をmg/dLで計算する場合
 $\text{血漿浸透圧} = 2 \times [\text{Na} + \text{K}] + [\text{グルコース} / 18]$

a: 本計算のナトリウム濃度はmEq/L (mmol/L) を用いる

参考文献⁷⁾ より引用・改変

プレジジョン エクサード



製品仕様	承認番号: 22000EZX00851000
使用場所	GBa血糖測定専用「スマートプレー」、i-STAT [®] 測定専用
測定項目	全血中の血糖、全血中のβ-ケトン (β-ヒドロキシ酪酸)
検体量	血糖測定: 0.6μL、β-ケトン測定: 1.5μL
測定精度	血糖測定: 血糖値 (mg/dL) ±0.9
測定範囲	血糖測定: 20~500mg/dL、β-ケトン測定: 0~6.0mmol/L
データメモリ	400テスト
計測機能	血糖値の測定 (1719/30回の平均)
付属品	PG Link Directケーブル
承認済患者	血糖測定: 18~42℃、β-ケトン測定: 16~30℃
サイズ	高さ: 7.63cm、幅: 1.9cm、厚さ: 2.33cm (下部): 4.32cm、深さ: 1.63cm
重量	40~46g
電池	単回使用乾電池 (3xAAA) を使用している場合があります

フリースタイルプレジジョンプロ



製品仕様	承認番号: 12B1X00001000017
使用場所	FreeStyle Precision Pro 血糖測定専用、FreeStyle Precision Pro i-STAT [®] 測定専用
測定項目	全血中の血糖、全血中のβ-ケトン (β-ヒドロキシ酪酸)
検体量	血糖測定: 0.6μL、β-ケトン測定: 1.5μL
測定精度	血糖測定: 血糖値 (mg/dL) ±0.9
測定範囲	血糖測定: 20~500mg/dL、β-ケトン測定: 0.2~6.0mmol/L
データメモリ	2,500テスト
計測能力	専用のブリッキングステーションと専用ソフト FreeStyle Web
承認済患者	血糖測定: 18~42℃、β-ケトン測定: 16~30℃
サイズ	高さ: 7.63cm、幅: 1.9cm、厚さ: 2.33cm (下部): 4.32cm、深さ: 1.63cm
重量	40~46g
電池	単回使用乾電池 (3xAAA) を使用している場合があります

表3 血糖・ケトン体測定装置

アボットジャパン株式会社ホームページより <http://products.abbott.co.jp/medical/product/adc/#anc03>

Diabetes Mellitus in Cats

猫の糖尿病

—QOL向上のための治療を考える—

ている診断法のなかではもっとも高い診断精度となる¹¹⁾。

糖尿病性ケトアシドーシスの治療

1. 輸液および電解質療法

初期治療のポイントは、循環血液量減少の回復¹²⁾、低ナトリウム血症および低カリウム血症の改善であり、インスリン療法を最初から行うことは推奨されない。まずは塩化ナトリウムを含む輸液剤により、循環血液量減少

と低ナトリウム血症を改善することから始める。DKAに使用する輸液剤の第一選択は、血漿ナトリウム濃度が130mmol/L以下のときは0.9%生理食塩液を、130mmol/L以上のときは、酢酸リンゲル液などの平衡電解質液の選択が推奨される(図4)。平衡電解質液に含まれる乳酸および酢酸は、どちらも重炭酸と水に代謝されるが、DKAの治療では乳酸よりも酢酸が好ましい。乳酸はケトン体と同様に肝臓で代謝されるが、DKAではケトン体が増加して乳酸の代謝が障害され、血中乳酸濃度が上昇する可能性がある。一方、酢酸は肝臓に依存せず、全身の組織で代謝されるため、ケトン体の代謝に影響を与えない¹³⁾。

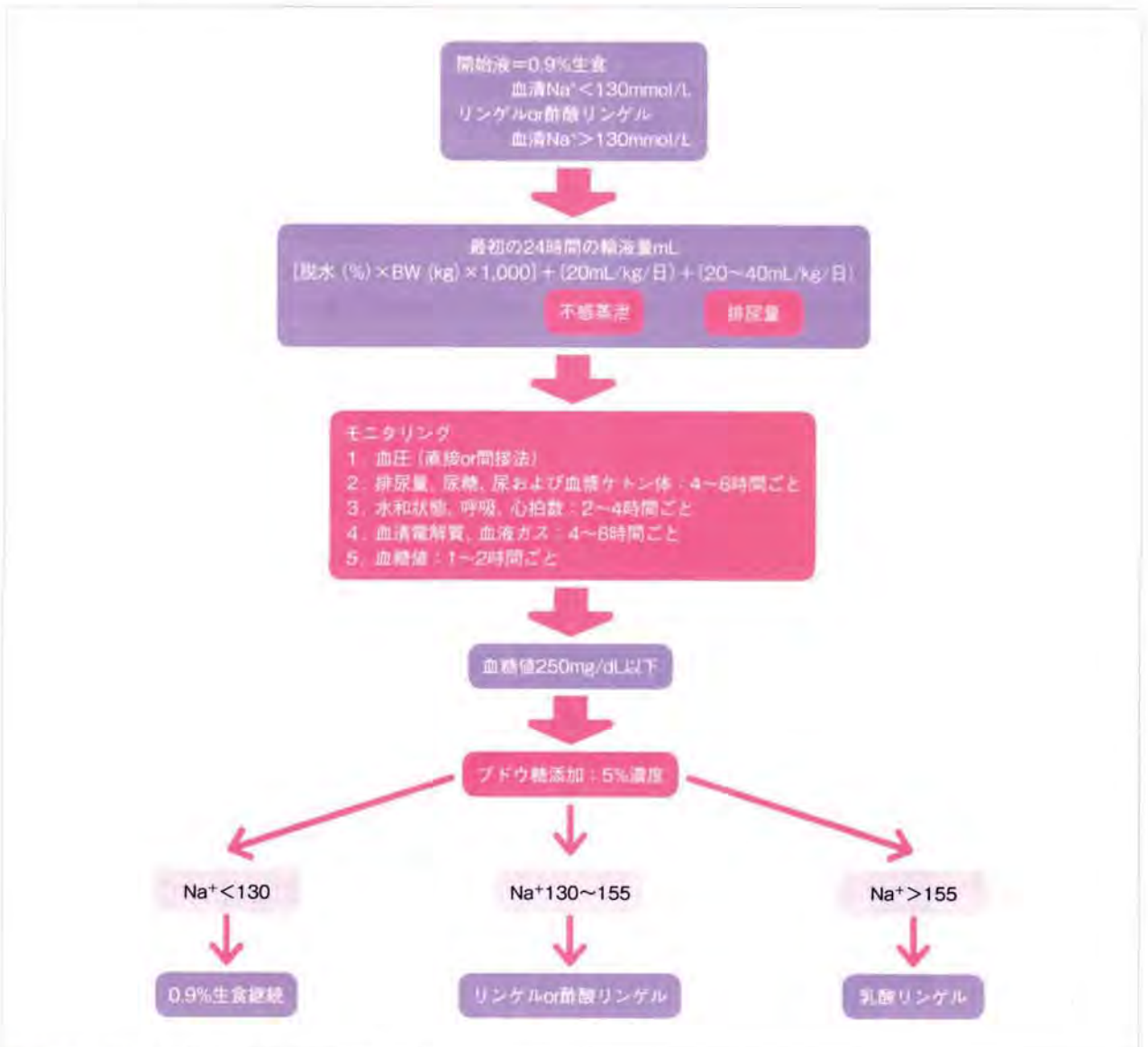


図4 DKA時の静脈輸液療法のフローチャート (参考文献13)より引用・改変)

輸液スピードは、脱水のレベル、ショックの程度、合併症の有無などによって調整する必要がある。慢性腎不全^{14,15)}や肥大型心筋症^{16,17)}は糖尿病の猫でよく認められる合併症である。糖尿病の猫は、5~10歳齢で18%に、10~15歳齢で31%に慢性腎臓病に起因する高窒素血症が認められ、過剰な水分を排泄する機能に障害を有する可能性がある¹⁵⁾。欠乏水分量の補正は、12~24時間かけて60~100mL/kg/日を目安として投与する。重度の脱水または循環不全状態ではショック用量を適用する。意識障害、沈鬱症状などが悪化する傾向がある場合は、脳浮腫の可能性を考慮し、輸液流速を遅くする必要がある。

救急医療として輸液療法を行う場合には、体液量の回復だけでなく過剰輸液(過水)の有無も注意深くモニタリングする必要がある。体液補充療法中は、体重の定期的測定、口腔粘膜の湿潤状況、CRTなどのモニタリングを行う¹⁸⁾。安静時における呼吸数の評価は、過剰水和や肺水腫に対する効果的な評価基準となる。重度の代謝性アシドーシスに起因する頻呼吸がある場合は呼吸数の評価が難しいため、可能であれば中心静脈圧の変動を評価する¹⁹⁾。

猫のDKAまたはHHSでは、かならず全身性にカリウム量が不足する。代謝性アシドーシスでは、細胞内カリウムが細胞外に移動するため、血漿カリウム濃度が見かけ上正常または上昇していることがある。糖尿病の猫は利尿亢進によってカリウムが尿中へ多量に喪失するため、すべての糖尿病猫は、血漿カリウム濃度の高低にかかわらず全身性低カリウム血症があると考え、初期治療においては輸液剤にカリウムを補充する必要がある(表2)。血漿カリウム濃度が正常範囲であれば、カリウム濃度を40mmol/Lに補正した輸液を開始する¹²⁾。最初の24~48時間は1日に2、3回カリウム濃度を測定し、必要

に応じてカリウムの補正量を修正する。

輸液療法の開始によってアシドーシスは急速に改善するため、重炭酸の補正やそのほかのアシドーシスに対する治療は通常必要としない¹⁹⁾。しかし、アシドーシス(pH<7.0、血漿重炭酸濃度<7.0mmol/L)あるいは過呼吸、心筋収縮能の低下、末梢血管拡張など、重度のアシドーシスを示唆する臨床症状がある場合は、重炭酸の補充を考慮する(表3)。ヒトのDKAの症例における米国糖尿病協会の指針では、重炭酸塩の使用は輸液療法を1時間継続しても動脈血のpHが7.0以下の場合に限定している。重炭酸塩療法を行うと低カリウム血症および低リン血症が加速するため、重度のアシドーシスが輸液療法で改善しない状況に限定する。

重炭酸塩療法を開始するとpHの変動にともない血漿カリウム濃度も急速に変化するため、酸塩基平衡の評価と血漿カリウム濃度の測定を頻回に実施する必要がある。

DKA診断時に、すでに低リン血症を呈している場合もあるが²⁰⁾、インスリン療法を開始すると急激に低リン血症が進行する可能性がある。血漿リン濃度が1.0~1.5mg/dL以下に低下すると溶血性貧血が起こる²¹⁾。溶血を予防するために、インスリン療法を開始する前(または同時に)、リン酸カリウムをCRIまたは輸液剤に混じて投与する。DKAではカリウムも欠乏するため、塩化カリウムとリン酸カリウムを半々で投与する方法がある。

テルモ社製の「リン酸2カリウム注20mEqキット」が利用可能である(表4)。カルシウムを含有するリンゲル液にはリンを添加できない。リンの補充を行っても溶血により輸血を必要とするほどの重度の貧血を呈する可能性がある。過剰なリンの補充は医原性低カルシウム血症を引き起こし、神経筋症状、低血圧および高ナトリウム血症などに発展する。推奨治療は表5にまとめて示す。

HHSの猫はDKAの猫に比べて重度の慢性的な脱水を伴う傾向があるため、治療はDKAと多少異なる²²⁾。HHSの猫の血漿ナトリウム濃度は、正常範囲から上昇まで幅が広く、糸球体濾過率の低下を伴うため、DKAや通常の糖尿病(平均350mg/dL)の約2倍(平均750mg/dL)にまで上昇する⁸⁾。したがって、HHSの猫はDKAに比べて

表2 カリウム補正の目安

血清K ⁺ mmol/L	一般的目安	DKA時の目安
	K ⁺ 添加量/1L液	K ⁺ 添加量/1L液
>5.0	待機	待機
4.0~5.5	10	20~30
3.5~4.0	20	30~40
3.0~3.5	30	40~50
2.5~3.0	40	50~60
2.0~2.5	60	60~80
<2.0	80	80

表3 重炭酸補充の目安

- $0.3 \times \text{体重} \times (24 - \text{症例のHCO}_3^-) / \text{日}$
- 上記の計算量の25~50%を最初の数時間の治療で添加する²⁴⁾

Diabetes Mellitus in Cats

猫の糖尿病

— QOL向上のための治療を考える —

重度の高浸透圧状態にあるため、静脈内輸液を開始すると大量の体液移動が起こり、血漿浸透圧またはグルコース濃度が、細胞内のグルコース濃度が浸透圧平衡になる前に低下し、血漿中と細胞内との濃度勾配が強くなり、脳浮腫を引き起こす危険がある。さらに、ほとんどのHHSの猫は腎不全や腫瘍性疾患（膵炎は比較的少ない）などの合併症がある⁸⁾。したがって、輸液による体液量の回復は、DKAより控えめに行う必要があり、36~48時間かけて不足量を補充するように心がける。最初の24時間で不足量の60~80%を補充することが推奨されているが、血漿浸透圧は1時間当たり0.5~1.0mOsm以上は低下させてはならない。インスリンによってケトン血症を積極的に改善させる必要がないため、インスリンの静脈内投与速度はDKAよりゆっくり行う。

2. ケトン血症のコントロール を目的としたインスリン療法

ケトアシドーシスに対するインスリン療法は、治療反応に合わせてインスリンの用量調節が容易で、臨床現場で適用しやすい（それぞれの動物病院の経験や環境に合わせた）方法を選択することが望ましい。DKAに対するインスリン療法は、伝統的なレギュラーインスリンによる持続点滴法（CRI）と間欠的筋肉注射法に加え、治療の簡便化と治療コストの削減を目的とした、グラルギンを用いた皮下注射と筋肉注射の併用法、およびグラルギンの皮下注射とレギュラーインスリンの間欠的筋肉注射の併用法などの新しい治療プロトコルが試みられている。

- ①レギュラーインスリンのCRI^{23, 24)}
- ②レギュラーインスリンの間欠的筋肉注射法²⁴⁾
- ③グラルギンの皮下注射と筋肉注射の併用法²⁵⁾
- ④グラルギンの皮下注射とレギュラーインスリンの間欠的筋肉注射の併用法²⁶⁾

これらの治療はケトアシドーシスの改善が主目的であり、高血糖のコントロールではない。DKAの臨床症状として認められる、食欲不振、沈鬱、嘔吐および酸塩基平衡のアンバランスは、ケトアシドーシスがおもな原因である。ただし、血糖値の測定は血中ケトン濃度の測定より簡単（どこの動物病院でも測定可能）であるため、血糖値の変動をケトアシドーシスの代替マーカーとしてインスリンの用量および速度（投与間隔）を調節する。

ケトアシドーシスに対するインスリン療法は低カリウ

ム、低リン血症を悪化させ、激しい致命的な虚脱、心筋収縮障害および溶血などを引き起こす可能性があるため、インスリン療法開始前にはかならず輸液療法を行う必要がある。インスリン療法を開始するタイミングは獣医師の経験によってさまざまであるが、一般的には輸液療法を開始してから1~2時間を目安とする。インスリン療法は、輸液開始後2時間でカリウム濃度が正常レベル内に戻っていれば開始できる。しかし、カリウム濃度が3.5mmol/L以下の場合は、インスリン療法の開始をさらに1~2時間延期する必要がある。輸液療法単独であればカリウム濃度を直接修正できるからである。ただし、輸液療法を開始してから4時間以内にはインスリン療法を開始する必要がある。インスリン療法の目的は、血糖値を1時間当たり35~75mg/dL低下させ、最終的に血糖値を215~250mg/dLに低下させることにある。DKAの猫は、少なくとも数週間~数カ月間にわたって血糖値の上昇が続いており、生体は高血糖状態に順応しているため、急速に血糖値を正常化させる必要はない²⁷⁾。

①レギュラーインスリンのCRI

静脈内投与するインスリンとしてはレギュラーインスリン（即効型インスリン。ノボリン！ノボノルディスク

リン酸2カリウム注20mEqキット「テルモ」

組成・性状		
〈成分・分量〉		
有効成分	リン酸二カリウム	1キット20mL中 1.74g
〈電解質量〉		
電解質	K ⁺ Phosphate ²⁻	1キット20mL中 20mEq 20mEq
〈性状〉		
性状	無色透明の液である	
pH	8.6~9.3	
浸透圧比	約4（生理食塩液に対する比）	



ファーマ、ヒューマリン：日本イーライリリー）が用いられる。即効型インスリンは作用の発現時間および持続時間が短く、用量調節が容易である。即効型インスリンの初期用量は0.05U/kg/時を多くの文献が推奨している^{19, 22, 27)}。猫でのこの用量は犬の推奨用量の約半分で、犬およびヒトの経験値をもとに猫の専門医らによって改良された用量である。しかし、ある研究によると、結晶型インスリンの点滴用量は、最初の24時間以内に減量が必要で、1日量のインスリンで換算すると0.9U/kg/日以上を必要とした猫は1例もなかった(0.05U/kg/時とすると、1日量は1.2U/kg/日になる)²³⁾。実際に投与されるインスリンの用量は0.05U/kg/時より低用量となる可能性を考慮して治療を開始し、適切にモニタリングしながら用量を調節する必要がある。インスリンの注入速度は血糖値が急速に低下しないよう注意しながら調節す

る。MarshallおよびRandによる未公表のデータ(2007)によると、グラルギンも即効型インスリンと同様に猫のDKA治療において静脈内に投与可能で、効果も同様であることが示されている。

なお、静脈内投与法にはおもに以下の2つの方法がある。

方法1：500mLの輸液バッグ(0.9%生理食塩液、乳酸リンゲル液または酢酸リンゲル液)に即効型インスリンを25単位添加して50μU/mLの濃度に調整し、1mL/kg/時で点滴静注する。血糖値を1時間ごとにモニタリングし、点滴速度を加減しながら、血糖値の低下速度を50~75mg/dL/時になるようにする。

方法2：250mLの0.9%生理食塩液のバッグに体重1kg当たり1.1Uの即効型インスリンを添加し、点滴静注速度を10mL/時に設定して注入を開始(0.05U/kg/時)する。

要点 猫のDKAに対する治療戦略の要点²⁷⁾

カリウム		リン	晶質液、インスリン (R) およびグルコース	0.9%塩化ナトリウム
血漿カリウム濃度を基準に補充(下表参照) ²⁴⁾ ・2~12時間ごとにモニタリング	輸液剤に添加するK濃度	初期用量 ・0.01mmol/kg/時 濃度のモニター ・4~12時間ごと ・その時点の濃度により調節 溶血もしくはPCV<20%が確認されたら ・輸血を考慮	輸液療法およびカリウム補正療法を開始後1~2時間でインスリン療法を開始する ・その時点で低カリウム血症が残っていたらカリウムの補充を継続 ・輸液療法開始後4時間まではインスリン療法を開始しない インスリン初期用量：0.01U/kg/時、IMボーラスorCRI。35~75mg/dL/時が低下目標 ・血糖値が270mg/dL以下に低下したら、2.5%グルコース濃度になるよう輸液を調整 ・血糖値が145mg/dL以下に低下したら5.0%グルコース濃度に輸液を調整し、尿および血漿ケトンが陰性になるまでインスリンを継続 グラルギンプロトコール ・2U/頭のグラルギンを輸液、電解質補正療法開始と同時に皮下投与する ・1~2時間後1U/頭のグラルギンを筋肉内投与(低カリウム血漿が認められたら、4時間まで継続) ・もし血糖値が>250mg/dLなら、4時間後(またはそれ以後)にグラルギンを継続 ・12時間ごとのグラルギン皮下投与を継続。もし最初の24時間以内に維持目標値の215~250mg/dLに達した場合は静脈内グルコース投与を上記の基準に従い再開する	12~36時間かけて欠乏量を補充する。過剰輸液の兆候を注視する。糖尿病猫の多くは慢性腎臓病を持つため、過剰な水分を排泄する能力が低下している 以下の条件により、補充量を定める ・維持量(50mL/kg/日) ・持続喪失量(25mL/kg/日) ・欠乏量の補充(50~60mL/kg/日) 典型的な流量 ・60~150mL/kg/時 もし、輸液速度が最速域で沈鬱症状を伴う場合には、脳浮腫の可能性があるため、輸液速度を減速する
>3.5	20			
3.0~3.5	30			
2.5~3.0	40			
2.0~2.5	60			
<2.0	80			

Diabetes Mellitus in Cats

猫の糖尿病

—QOL向上のための治療を考える—

その後は、血糖値を評価しながら点滴速度を調節する。

どちらの静脈内投与方法も、血糖値が215～250mg/dLになるまで継続し、その後は点滴速度を半減するか、レギュラーインスリンの筋肉内投与（4～6時間ごと）に変更する。脱水がなければ、レギュラーインスリンの皮下投与（6～8時間ごと）に変更または、維持療法用のインスリン（ランタス：サノフィ、レベミル：ノボノルディスクファーマ、ProZinc：Boehringer Ingelheim Vet-medicaなど）による皮下投与方法に変更する。インスリンは静脈内投与に使用するプラスチックの点滴ラインに吸着する性質を有するため、インスリンを含む輸液剤を50～100mL程度流して、吸着性を飽和してから点滴を開始する必要がある。インスリンの投与は三方活栓を用いて、持続点滴ラインとは別のラインから注入するか、別の留置カテーテルから注入することが望ましい。

インスリン療法を開始して血糖値が180～215mg/dLに低下したら、500mLの輸液剤に50%グルコースを50mL添加して5%グルコース濃度に調整し、血糖値がそれ以上低下し続けないようにすると同時に、添加されているインスリンがケトン体産生を防止する。

②レギュラーインスリンの間欠的筋肉注射法

レギュラーインスリンの筋肉注射法が、犬の治療プロトコルをもとに猫で応用されている²⁹⁾。間欠的筋肉注射法は少量のインスリンを1～4時間ごとに筋肉内に投与する方法で、静脈内持続点滴法に比べ治療管理が簡便で、点滴ラインの閉塞などの問題から開放される利点がある。初回のみレギュラーインスリン0.2U/kgを筋肉内投与し、2回目以降は目標血糖値（後述）になるまで0.1U/kgの投与を1～4時間ごとに血糖値をモニターしながら投与間隔を調整して継続し、目標の血糖値に達したら皮下投与による維持療法に切り替える。この方法は、静脈内点滴注入法に比べ簡便であるが、静脈内投与方法に比べると治療反応の予測が難しく、脱水、灌流不全のある猫ではインスリンの吸収が不安定となるため注意が必要である²²⁾。Dr. E. Feldman (UC Davis) は、持続点滴におけるライン閉塞などの管理が十分できない小規模な施設における治療法としては、むしろこの筋肉内投与方法の選択を推奨している。筋肉内投与は、皮下投与と異なり脱水や循環不全の影響を受けにくいいため、重症のDKAでなければ治療効果は十分期待できる。血糖値が250mg/dL（腎臓のグルコース閾値）以下になった時点でのインスリン濃度および投与間隔を維持しながら、輸

液剤にグルコースを添加して低血糖に伸展することを防止する。

血糖値が目標値に達し、さらにケトン血症またはケトン尿症が改善したらインスリンの投与を皮下投与方法に切り替えることが可能となる。皮下投与方法に使用するインスリンのタイプは、以後の長期維持療法に使用すると予測されるインスリン製剤（グラルギン、デテミルまたはPZIなど）を選択する³⁰⁾。

3. DKA治療におけるグラルギン（ランタス）の応用

インスリングラルギンは、皮下投与とは異なり静脈内投与するとレギュラーインスリンと同様の作用および持続時間（どちらも約2時間）を持つことが明らかにされている³¹⁾。また、グラルギン（GL）の筋肉内投与と皮下投与の併用療法がMarshallらの研究報告（2013）によって有効性が証明され²⁵⁾、治療の簡素化が期待されている。

①グラルギン（GL）の皮下投与と筋肉内投与の併用法（表6）

- DKAと診断されたら、輸液療法開始と同時にGLを2U/頭で皮下投与
- 1～2時間後（カリウム濃度による）にGLを1U/頭で筋肉内投与
 - 血糖値を2～4時間ごとにチェック
 - 250～290mg/dL以上ある間
 - GLを0.5～1.0U/頭 筋肉内投与を4時間以上の間隔で（最長22時間）投与
 - 血糖値の低下は1時間当たり35～55mg/dLを目安とする
- 併用するGL皮下投与は12時間ごとに繰り返す
 - 血糖値が180mg/dL以下に低下した場合はグルコースの静脈内投与
 - 50%グルコースを1g/kgの用量で静脈内に5分間かけて注入し、その後は2.5%グルコースを含む輸液剤を持続点滴する
 - インスリンの継続投与中は、血糖値を180～250mg/dLに維持する

初回GLが筋肉内投与単独の猫（3/15）は、2回目の投与は平均4時間後（2～6時間）であった。筋肉内投与と皮下投与を併用した猫（12/15）の2回目の筋肉内投与は平均14時間後（2～22時間）であった。GLの筋肉内投

与は、約半数の猫が初回の1回で済み、ほとんどの猫は24時間以内(18~72時間)にGLの皮下投与単独療法に移行できた。またほとんどの猫はGLを1~3回注射するだけでGLの皮下投与単独療法に移行できた。

本法は、完全看護が不可能な環境でDKAの治療を可能とすることを考慮した治療法である。治療開始直後でGLの皮下投与を1日2回必要としている期間で、家族の経済的事情などにより夜間看護、持続的モニタリングができない症例では、夕方のインスリン用量を減量(または中止)し、さらに夜間(深夜)の低血糖発症を未然に防ぐ目的で2.5%グルコースを含有する輸液剤を使用した。同研究ではすべての猫(15/15)が退院可能となり、15症例中2例で血糖値の低下(54mg/dL以下)が観察されたが、治療を必要とする低血糖症は1例もみられなかった。

GLの筋肉および皮下投与療法の利点は、DKAは比較

的稀な疾患で一次臨床の動物病院ではレギュラーインスリンを在庫していない場合が多いが、同プロトコールでは、維持療法に一般的に利用されるGLが利用(兼用)できることである²⁵⁾。本プロトコールは効果的かつ集中治療を必要としないため、治療コストも抑制できる。コストや予後に不安を抱いて、治療を断念する動物の家族の治療意欲を高める効果もある。さらに、同研究以外のDKAに対するGL療法に関する研究報告においても、多くの猫で寛解が認められている³²⁾。

② グラルギンの皮下投与とレギュラーインスリンの間欠筋肉内投与の併用法

猫のDKAに対してGLの皮下投与とレギュラーインスリンの筋肉内投与を併用したプロトコールがGallagherらによって検討され、レギュラーインスリンの持続点滴

表3 グラルギンの皮下投与と筋肉内投与の併用
 筋肉内投与に皮下投与を併用した/併用しない方法で治療を受けた、15頭のDKAの猫における、血糖値、体重、インスリン用量、投与方法および初回から3回目までのインスリン用量およびそのタイミング

猫 #	体重 (kg)	最初のインスリン投与			2回目のインスリン投与				3回目のインスリン投与			
		血糖値 (mg/dL)	GL-IM (U)	GL-SC (U)	血糖値 (mg/dL)	GL-IM (U)	GL-SC (U)	~時間後*	血糖値 (mg/dL)	GL-IM (U)	GL-SC (U)	~時間後†
1	4.2	612	1	2	396 [‡]		2	18	288		2	12
2	5.3	612	1	3	342 [‡]		3	20	216		1.5	12
3	2.8	360	1		396	1		2	288	1	1	12
4	4.1	414	1	2	288		1.5	14	測定せず [§]		2	12
5	3.7	612	2	1	414 [‡]		1	10	324	1	3	12
6	7.1	468	1	2	360 [‡]	20	2	16	342		2	12
7	5.1	378	1	2	234 [‡]	0.5	1	18	216		2	12
8	3.3	612	1	2	306		2	14	252 [‡]		2	12
9	5.6	432	1	3	252	1	2	8	288 [‡]	1	2	12
10	5.9	396	1	2	396 [‡]	1	2	22	108		1	12
11	6.4	450	1	1	378	1		2	324	1		4
12	4.5	288	1	1	234		2	14	270 [‡]		2	12
13	5.1	504	1		288	1		4	252	1		6
14	5.2	612	1		450	1	2	6	378 [‡]	1	2	12
15	4.9	504	1	2	288	1		8	198		2	12

GL=グラルギン、IM=筋肉内投与、SC=皮下投与

*: 最初のインスリン投与から2回目のインスリン投与までの時間

†: 2回目のインスリン投与から3回目までの時間

‡: 前回のインスリン投与によって血糖値がかなり低下していたか、経済的理由などから夜間のモニタリングができない猫で、採血時(血糖測定)にグルコースの静脈内投与を受けていた猫

§: 血糖値の測定を行わなかった

参考文献²⁵⁾より引用・改変

Diabetes Mellitus in Cats

猫の糖尿病

—QOL向上のための治療を考える—

プロトコールと比較してケトアシドーシスの治療期間の短縮、臨床検査パラメーターの早期改善、早期退院を実現した²⁶⁾。

1. DKAと診断された猫は、静脈輸液開始と同時に0.25U/kgのGLを12時間ごとに皮下投与する
2. 同時に1U/頭のレギュラーインスリンを筋肉内投与する

DKAの猫に対するレギュラーインスリンのCRI療法と、グルルギンSC療法とレギュラーインスリンの間欠的IM療法の併用法との治療効果の比較表

	CRI (n=8)	SC & IM (n=8)	P値
退院まで生存した頭数	6	5	0.59
退院までの平均時間	153	92	0.04
(最短～最長)	(87～271)	(35～118)	
pHが正常化した頭数	7	5	0.25
正常化までの平均時間	41	23	0.04
(最短～最長)	(14～97)	(6～40)	
重炭酸塩が正常化した頭数	5	4	0.61
正常化までの平均時間	92	39	0.03
(最短～最長)	(41～137)	(6～69)	
高血糖が寛解した頭数	6	8	0.13
寛解までの平均時間	12	9	0.02
(最短～最長)	(4～48)	(4～20)	
ケトン血症が寛解した頭数	6	6	1
寛解までの平均時間	62	44	0.04
(最短～最長)	(40～118)	(18～71)	
入院中に食事をした頭数	6	5	0.59
食事開始までの平均時間	29	20	0.36
(最短～最長)	(2～244)	(6～48)	

CRI=持続点滴、SC=皮下注、IM=筋肉内注射
参考文献26)より引用・改変

- 2～4時間ごとに血糖値をモニタリング
- 血糖値が250mg/dL以上なら
 - 血糖値のレベルに関係なく、レギュラーインスリンを最大6時間のインターバルで1U/頭を筋肉内投与
- 血糖値が250mg/dL以下になったら
 - 80～249mg/dL：2.5%グルコース濃度の輸液剤に変更
 - <79mg/dL：50%グルコース0.5mL/kgボラス静脈内投与+5%グルコース濃度の輸液に変更
- 以下の治療パラメーターを参考に、維持療法としてのGLの皮下投与に切り替え退院
 - 治療目標パラメーター
 - 静脈血pH=正常化(7.35～7.44)
 - 自発的食欲
 - 血糖値の低下(<250mg/dL)
 - ケトン血症の改善(尿試験紙または血ケトン簡易測定装置<2.55mmol/Lによる)
 - 重炭酸濃度の正常化： HCO_3^- 18～24mmol/L

グルルギンの皮下注射とレギュラーインスリンの間欠的筋肉注射の併用法は2014年に発表されたばかりのパイロットスタディー(表7)で、広く普及した方法ではないが、ヒトリコンビナントの長時間作用型のインスリンを皮下投与または筋肉内投与することで、煩雑なレギュラーインスリンによるCRI法からの脱却を目的としたさまざまな試みが現在進行中であることが想像できる。

食事の重要性

DKA(HHSも含めて)は長期間の食欲不振を放置すると、さらなる合併症を引き起こす可能性が高まるため、可能なかぎり早期に食事が開始できるようにすることが、薬物治療以外の要素として重要である。とくに肥満傾向がある猫は、肝リピドーシスへの配慮が重要である。猫の糖尿病に対する最適な食事は低炭水化物食であるが、自発的な食欲を刺激するためには、最初はどのようなものでも構わない。食欲を刺激するために、クエン酸マロピタント(セレニア：ゾエティス・ジャパン)やシプロヘプタジンなどを積極的に使用すべきである。強制給餌もしばしば必要になるが、猫では拒食症を誘発する可能性があるので注意する必要がある。

まとめ

猫のDKAの治療は手強く、体液量および電解質の改善を目的とした輸液療法を注意深く行いながら、一方では潜在するケトン血症および高血糖症をコントロールする目的でインスリン療法にも最善を尽くす必要がある。従来DKAの死亡率は17²⁶⁾~31%³²⁾と非常に高かったが、近年は治療プロトコルの改善、治療環境(高度医療を提供可能な施設の増加)などにより93²³⁾~100%²⁵⁾という高い生存率を示す報告が増えている。したがって、現在猫のDKAは適切な治療を行うと比較的良好な予後が期待でき、糖尿病の病歴が初めての猫では寛解(インスリン療法からの)も期待できる。また、糖尿病の早期診断および適切なインスリン療法の適用により、これらの合併症を最小限にすることもわれわれ臨床家の責務と考える。

REFERENCES / 参考文献

- 1) Crenshaw K. L., Peterson M. E.: Pretreatment clinical and laboratory evaluation of cats with diabetes mellitus: 104 cases (1992-1994), *J Am Vet Med Assoc*, 1: 209 (5): 943-949, 1996.
- 2) メルクオンラインメディカルライブラリー:
<http://merckmanual.jp/mmpej/sec12/ch158/ch158c.html>
- 3) Link K. R., Allio I., Rand J. S., et al.: The effect of experimentally induced chronic hyperglycaemia on serum and pancreatic insulin, pancreatic islet IGF-I and plasma and urinary ketones in domestic cat (*Felis felis*), *Gen Comp Endocrinol*, 1, 188, 269-281, 2013.
- 4) Niessen S. J., Petrie G., Gaudio F., et al.: Feline acromegaly: an underdiagnosed endocrinopathy?, *J Vet Intern Med*, 21 (5): 899-905, 2007.
- 5) Zeugswetter F. K., Rebuzzi L.: Point-of-care β-hydroxybutyrate measurement for the diagnosis of feline diabetic ketoacidemia, *J Small Anim Pract*, 53 (6): 328-331, 2012.
- 6) Zeugswetter F., Pagitz M.: Ketone measurements using dipstick methodology in cats with diabetes mellitus, *J Small Anim Pract*, 50 (1): 4-8, 2009.
- 7) Schermerhorn T., Barr S. C.: Relationships between glucose, sodium and effective osmolality in diabetic dogs and cats, *J Vet Emerg Crit Care*, 16 (1): 19-24, 2006.
- 8) Koenig A., Drobotz K. J., Beale A. B., et al.: Hyperglycemic, hyperosmolar syndrome in feline diabetics: 17 cases (1995-2001), *J Vet Emerg Crit Care*, 14 (1): 30-40, 2004.
- 9) Goossens M. M., Nelson R. W., Feldman E. C., et al.: Response to insulin treatment and survival in 104 cats with diabetes mellitus (1985-1995), *J Vet Intern Med*, 12 (1): 16, 1-6, 1998.
- 10) De Cock H. E., Forman M. A., Farver T. B., et al.: Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats, *Vet Pathol*, 44 (1): 39-49, 2007.
- 11) Zoran D. L.: Pancreatitis in cats: diagnosis and management of a challenging disease, *J Am Anim Hosp Assoc*, 42 (1): 1-9, 2006.
- 12) Panciera D.: Fluid therapy in endocrine and metabolic disorders. Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice. 3rd edition, Saunders, 478-489, 2006.
- 13) Feldman E., Nelson R. W., Reusch C. et al.: Chapter 7. Diabetic ketoacidosis. *Canine and feline endocrinology and reproduction*, 4th edition, Saunders, Elsevier, 2015.
- 14) Kraus M., Calvert C., Jacobs G., et al.: Feline diabetes mellitus: a retrospective mortality study of 55 cats (1982-1994), *J Am Anim Hosp Assoc*, 33 (2): 107-111, 1997.
- 15) Roomp K., Rand J.: Intensive blood glucose control is safe and effective in diabetic cats using home monitoring and treatment with glargine, *J Feline Med Surg*, 11 (8): 668-682, 2009.
- 16) Peterson M. E., Taylor R. S., Greco D. S., et al.: Acromegaly in 14 cats, *J Vet Intern Med*, 4 (4): 192-201, 1990.
- 17) Little C., Gettinby G.: Heart failure is common in diabetic cats: findings from a retrospective case-controlled study in first-opinion practice, *J Small Anim Pract*, 49 (1): 17-25, 2008.
- 18) Monaghan K., Nolan B., Labato M.: Feline acute kidney injury: 2. Approach to diagnosis, treatment and prognosis, *J Feline Med Surg*, 14 (11): 785-793, 2012.
- 19) Kerl M. E.: Diabetic ketoacidosis: treatment recommendations, *Compend Contin Educ Vet*, 23 (4): 330-340, 2001.
- 20) Nichols R.: Complications and concurrent disease associated with diabetes mellitus, *Semin Vet Med Surg*, 12 (4): 263-267, 1997.
- 21) Adams L. G., Hardy R. M., Weiss D. J., et al.: Hypophosphatemia and hemolytic anemia associated with diabetes mellitus and hepatic lipidosis in cats, *J Vet Intern Med*, 7 (5): 266-271, 1993.
- 22) O'Brien M. A.: Diabetic emergencies in small animals, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 40 (2): 317-333, 2010.
- 23) Claus M. A., Silverstein D. C., Shofer F. S., et al.: Comparison of regular insulin infusion doses in critically ill diabetic cats: 29 cases (1999-2007), *J Vet Emerg Crit Care*, 20 (5): 509-517, 2010.
- 24) Macintire D. K.: Emergency therapy of diabetic crises: insulin overdose, diabetic ketoacidosis, and hyperosmolar coma, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 25 (3): 639-650, 1995.
- 25) Marshall R. D., Rand J. S., Gunew M. N., et al.: Intramuscular glargine with or without concurrent subcutaneous administration for treatment of feline diabetic ketoacidosis: a preliminary study, *J Vet Emerg Crit Care*, 23 (3): 286-290, 2013.
- 26) Gallagher B. R., Mahony O. M., Rozanski E. A., et al.: A pilot study comparing a protocol using intermittent administration of glargine and regular insulin to a continuous rate infusion of regular insulin in cats with naturally occurring diabetic ketoacidosis, *J Vet Emerg Crit Care*, 25 (2): 234-239, 2015.
- 27) Feldman E. C., Nelson R. W.: Diabetic ketoacidosis. *Canine and feline endocrinology and reproduction*, 3rd edition, WB Saunders, 580-615, 2004.
- 28) Rand J. S.: Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in cats, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 43 (2), 367-379, 2013.
- 29) Chastain C. B., Nichols C. E.: Low-dose intramuscular insulin therapy for diabetic ketoacidosis in dogs, *J Am Vet Med Assoc*, 178 (6): 561-564, 1981.
- 30) Rand J. S., Marshall R. D.: Diabetes mellitus in cats, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 35 (1): 211-224, 2005.
- 31) Scholtz H., Pretorius S., Wessels D., et al.: Equipotency of insulin glargine and regular human insulin on glucose disposal in healthy subjects following intravenous infusion, *Acta Diabetol*, 40 (4): 156-162, 2003.
- 32) Sieber-Ruckstuhl N., Kley S., Tschuor F., et al.: Remission of diabetes mellitus in cats with diabetic ketoacidosis, *J Vet Intern Med*, 22 (6): 1326-1332, 2008.