

氏名	高橋 京助
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 866 号
学位授与年月日	令和 6 年 6 月 13 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	日本における高血糖緊急症の疫学および輸液療法と腎障害の関連
論文審査委員	(委員長) 教授 矢作直也 (委員) 教授 守谷俊 准教授 岩津好隆 (学外委員) 教授 藤谷茂樹

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

本研究の目的は、日本に高血糖緊急症の詳細な臨床的特徴を調査し、これらの患者における急性腎障害(AKI)と輸液療法の関連を明らかにすることである。研究 1 では糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)、高血糖高浸透圧症候群(HHS)の臨床経過を調査し、患者背景とその誘引および集中治療室 (ICU) 利用状況と集中治療の必要性に焦点を当てた。研究 2 では AKI を発症した高血糖緊急症の成人患者において、輸液蘇生で投与した塩化物量と腎機能の転帰との関係を探した。

### 2 研究方法

研究 1 では日本の 21 の急性期病院において多施設共同後方視的コホート研究を実施した。対象とした患者は、2012 年 1 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日までに DKA または HHS により入院した 18 歳以上の成人であった。データは患者の医療記録から抽出した。転帰を評価するために 4 群間比較 (軽症 DKA、中等症 DKA、重症 DKA、HHS) を行った。

研究 2 では研究 1 のデータベースを用いて、入院時に AKI を発症していた DKA および HHS の成人患者を対象とした。患者は、到着後 48 時間以内に投与された塩化物量に基づいて、高塩化物群( $\geq 770\text{mEq}$ )と低塩化物群( $< 770\text{mEq}$ )とに分類された。主要アウトカムは AKI からの回復とした。副次的アウトカムは、死亡や腎不全の遷延を含む 30 日以内の主要腎有害事象 (MAKE30) とした。各アウトカムに関して、多変量解析を用いて交絡因子の調整を行った。

### 3 研究成果

研究 1 では調査期間中に DKA 患者 545 例、HHS 患者 226 例を含む合計 771 例が同定された。疾患エピソードの主な誘発因子は、服薬コンプライアンス不良、感染症、糖入り飲料の過量摂取であった。入院期間の中央値は 16 日 [IQR 10-26 日] であった。集中治療室 (ICU) 入院率は 44.4% (平均) で、各病院での入院率は 0%~100% であった。集中治療に関しては、52 例 (6.7%) が人工呼吸を受け、68 例 (8.8%) が血管作動薬を使用し、24 例 (3.1%) が腎代替療法を必要とした。院内死亡率は DKA 患者で 2.8%、HHS 群で 7.1% であった。重症度で分類した 3 つの DKA

群間で死亡率に有意差はみられなかった。

研究 2 では DKA 患者 268 例 (69%)、HHS 患者 122 例 (31%) を含む AKI 患者 390 例が対象となった。Kidney Disease Improving Global Outcomes の基準を用いて、患者の AKI の重症度は Stage1 (n=159、41%)、Stage2 (n=121、31%)、Stage3 (n=110、28%) であった。解析の結果、AKI からの回復 (調整ハザード比、0.96 ; 95%CI、0.72-1.28 ; P = 0.78) および MAKE30 (調整オッズ比、0.91 ; 95%CI、0.45-1.76 ; P = 0.80) において、高塩化物群と低塩化物群で有意差は認められなかった。

#### 4 考察

研究 1 では DKA 患者の死亡率は過去の報告と同等であったが、HHS 患者の死亡率は先行研究と比較して低かった。DKA の重症度と死亡率との間に有意な関連は認められず、予後には年齢や併存疾患などの他の因子の方が重要である可能性が考えられた。本研究では高血糖緊急症の新たな誘発因子として糖入り飲料の過剰摂取を同定した。このリスクとなる行動の制限は、今後、糖尿病患者の生活指導の一部に盛り込まれるべきであろう。ICU 入室の適応は施設によって大きく異なり、施設的环境やリソースにも左右された可能性がある。ICU の適応は重症度だけでなく、施設の特性、患者背景や臓器サポートの必要性を総合して判断すべきと考えられた。

研究 2 では塩化物量は AKI の重症度に関わらず、AKI のからの回復や腎機能障害の遷延に有意な影響を及ぼさないことが明らかになった。塩化物量の多さは糖尿病患者の輸液選択において重要な因子ではないことが示唆された。したがって、生理食塩水を輸液蘇生に用いることは多くの糖尿病患者で許容されると考えられる。

#### 5 結論

本邦における DKA 患者の死亡率は他の研究と同様であったが、HHS の死亡率は低かった。ICU 入室率は施設間で差があった。DKA の重症度と死亡率との間に有意な関連はみられなかった。輸液による塩化物負荷は、高血糖緊急症患者の AKI からの回復に有意な影響を及ぼさなかった。

### 論文審査の結果の要旨

本学位論文は、我が国の高血糖緊急症の詳細な臨床的特徴について診療記録を調査し、高血糖緊急症の患者における急性腎障害と輸液療法の関連を明らかにした。具体的には、研究 1 では糖尿病ケトアシドーシス、高血糖高浸透圧症候群の臨床経過を調査し、患者背景とその誘引および ICU 利用状況と集中治療の必要性に焦点を当て、研究 2 では急性腎障害を発症した高血糖緊急症の成人患者において、輸液蘇生で投与した塩化物量と腎機能の転帰との関係を探索した。その結果、高血糖緊急症の新たな誘発因子として糖入り飲料の過剰摂取が同定され、また塩化物量は急性腎障害からの回復や腎機能障害の遷延に有意な影響を及ぼさないことなどが判明した。またこ

これらの内容は主要論文1報ならびに参考論文1報として、すでに英文論文として出版されている。  
上記内容から、本学学位論文として合格にふさわしいと判断された。

### 試問の結果の要旨

本審査の試問の間では、申請者から審査員に対して、本学位論文の内容についてデータに基づいて詳細な説明が行われた。その後、質疑において、本研究で用いられた手法やそれらの限界について討論が行われ、その討論に基づいて、後日、論文の図表ならびに本文の加筆・修正が行われた。

これらのプロセスへの評価として、本試問は合格と判断された。