—Case Report—

エンパグリフロジン服用中の低糖質食摂取により血糖正常性ケトアシドーシスを生じた 1 症例

山本麻里子,^a 井出直仁,^{*,a} 北島信三,^a 大林正和,^b
浅田 馨,^b 松島 暁,^b 伊藤政治^a

**Risk of Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Due to Low-carbohydrate
Diet While Taking Empagliflozin: a Case Report**

Mariko Yamamoto,^a Naohito Ide,^{*,a} Shinzo Kitajima,^a Masakazu Obayashi,^b
Kei Asada,^b Satoru Matsushima,^b and Masaharu Ito^a

^aDepartment of Pharmacy, Chutoen General Medical Center; 1-1 Shobugaike, Kakegawa, Shizuoka 436-8555,
Japan; and ^bDepartment of Emergency and Critical Care Medicine, Chutoen General Medical Center;
1-1 Shobugaike, Kakegawa, Shizuoka 436-8555, Japan.

(Received May 10, 2019; Accepted June 27, 2019)

Empagliflozin reduces blood glucose levels independently of insulin secretion by reducing glucose reabsorption in the proximal renal tubules through inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2). Because SGLT2 inhibitors have a different mechanism of action to conventional antidiabetic drugs, recommendations have been issued about the management of specific side effect such as ketoacidosis, urinary tract infection, and genital infection. There have been some reports of SGLT2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis (euDKA), but there have been few reports about euDKA in patients with type 2 diabetes using SGLT2 inhibitors while on a low-carbohydrate diet. Here we report a patient who developed euDKA after starting a very low-carbohydrate diet while taking empagliflozin. A 51-year-old man was hospitalized with nausea and vomiting, and investigations revealed metabolic acidosis. euDKA was diagnosed from the information about medications in his drug notebook and a history of eating a low-carbohydrate diet (1900 kcal, consisting of 5.7% carbohydrate, 21.1% protein, 47.3% fat and 25.9% alcohol) for 4 d. The patient improved after infusion of acetated Ringer's solution with 5% glucose and administration of regular insulin. It is necessary for physicians and pharmacists to thoroughly inform patients about the side effects of SGLT2 inhibitors such as ketoacidosis, urinary tract infection, and genital infection. Patients should also be advised about the higher risk of euDKA associated with a low-carbohydrate diet while taking SGLT2 inhibitors.

Key words—empagliflozin; euglycemic diabetic ketoacidosis; low-carbohydrate diet

緒 言

エンパグリフロジンを始めとする sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬は新しい作用機序を有する糖尿病治療薬として 2014 年に発売され、現在では 6 成分が臨床で使用されている。SGLT2 阻害薬は、腎臓の近位尿細管に発現している SGLT2 を選択的に阻害し、グルコースの再吸収を抑制し尿中へのグルコース排泄を促すことで血糖値を低下させる。¹⁾ 従来の糖尿病治療薬とは全く異なった作用機序を有しているため、ケトアシドーシ

スや尿路・性器感染症など SGLT2 阻害薬特有の副作用が懸念され、日本糖尿病学会からは「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」が発出され、²⁾ 米国においては American Association of Clinical Endocrinologists と American College of Endocrinology から SGLT2 阻害薬使用中のケトアシドーシスに関する声明が発表された。³⁾ 2 型糖尿病患者において、糖質摂取制限中の SGLT2 阻害薬投与により正常血糖性糖尿病ケトアシドーシス (euglycemic diabetic ketoacidosis; euDKA) を生じた報告はまだ少ない。^{4,5)} 今回、SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンを服用中に厳格な糖質摂取制限を開始し、制限食開始 4 日後と短期間で euDKA を生じた症例を経験したので報告する。

^a掛川市・袋井市病院企業団立中東遠総合医療センター薬剤部、^b掛川市・袋井市病院企業団立中東遠総合医療センター救急科

*e-mail: prunus_mume_2@bridge.ocn.ne.jp

症 例

年齢：51 歳

性別：男性

主訴：悪心・嘔吐

既往歴：2 型糖尿病，高コレステロール血症

習慣歴：喫煙 20 歳から現在まで 20 本/日，飲酒
20 歳から現在までビール 1500 mL/日，

副作用歴：なし

現病歴：上記既往で A 病院通院中，X-4 日に hemoglobin A1c (HbA1c) 9.4% と高値を指摘され，自己判断で糖質摂取制限を開始した．X-1 日の朝から倦怠感があり，午後から悪心・嘔吐が出現した．その後も倦怠感が続き悪心・嘔吐も改善しないため，X 日に当院救急外来を受診した．

来院時所見：身長 178 cm，体重 104.7 kg，体温 35.9°C，血圧 116/80 mmHg，脈拍 110 回/分．

入院経過：小脳梗塞など脳血管障害の除外目的で頭部コンピュータ断層撮影が施行されたが異常所見はなかった．来院時の血液検査，尿検査，血液ガス分析の結果を Table 1 に，持参薬の内容を Table 2 に示した．血液ガス分析ではアニオンギャップ開大性代謝性アシドーシスがみられ，お薬手帳の情報からエンバグリフロジンを服用していたことが把握された．また，問診にて X-4 日から糖質摂取制限をしていたことが把握され，血糖値とアニオンギャップ，動脈血 pH，重炭酸イオン濃度，尿中ケトン体の検査結果から SGLT2 阻害剤服用中の euDKA と診断され入院となった．ビール 1500 mL/日の飲酒をしていたが，糖質制限食ではあるがタンパク質や脂質の摂取はしていたことから飢餓状態とは言えず，アルコール性ケトアシドーシスは否定的と考えられた．

入院後の血液ガス分析の推移を Fig. 1 に示した．入院後，ブドウ糖加酢酸リンゲル液とレギュラーインスリンの点滴による治療が開始され，X+2 日にはアニオンギャップ 16.8 mmol/L，動脈血 pH 7.34，重炭酸イオン 22.6 mmol/L とアニオンギャップ開大性代謝性アシドーシスは改善し，悪心・嘔吐や倦怠感の症状も消失していった．X+3 日から総カロリー 1600 kcal/日（炭水化物 50%，タンパク質 20%，脂質 30%）で食事を開始し，それに伴いインスリンリスプロとインスリングラルギ

Table 1. Laboratory Data upon Hospitalization

Peripheral blood	
White blood cell	15300 count/ μ L
Red blood cell	608×10^4 count/ μ L
Hemoglobin	19.1 g/dL
Platelet	22.8×10^4 count/ μ L
Blood chemistry	
Total protein	8.8 g/dL
Total albumin	5.7 g/dL
Total bilirubin	0.7 mg/dL
Total cholesterol	370 mg/dL
HDL cholesterol	39 mg/dL
LDL cholesterol	136 mg/dL
Triglyceride	1089 mg/dL
Aspartate aminotransferase	40 IU/L
Alanine aminotransferase	45 IU/L
Lactate dehydrogenase	298 IU/L
Blood urea nitrogen	21 mg/dL
Serum creatinine	1.1 mg/dL
eGFR	56.9 mL/min/1.73 m ²
Sodium	132 mEq/L
Potassium	5.7 mEq/L
Glucose	213 mg/dL
Hemoglobin A1c (NGSP)	9.2%
Blood gas analysis	
pH	7.04
Base excess	-21.2 mmol/L
Bicarbonate ion	8.5 mmol/L
Lactate	2.88 mmol/L
Anion gap	39 mmol/L
Urinalysis	
pH	5.0
Glucose	4+
Ketone body	3+
Protein	2+

HDL, High-density lipoprotein; LDL, Low-density lipoprotein; eGFR, Estimated glomerular filtration rate; NGSP: National glycohemoglobin standardization program.

Table 2. Oral Medicines Brought by Patient at Time of Hospitalization

Empagliflozin	10 mg/d
Vildagliptin	50 mg/d
Rosuvastatin calcium	5 mg/d
Ezetimibe	10 mg/d

ンの定期皮下注が開始となった．X+4 日からメトホルミンとビルダグリプチン，X+5 日からグリメピリドの内服が開始となり，X+5 日からインスリンリスプロとインスリングラルギンは中止となっ

Fig. 1. Changes in Blood Gas Analysis Data after Admission

た。食事は全量摂取できており、食前血糖値は 114–186 mg/dL と 100 mg/dL 台で安定していたため X+6 日に退院した。

X+1 日に行われた栄養指導で、糖質制限を行う前のカロリー摂取は総エネルギー約 2400 kcal/日（炭水化物 50%，タンパク質 9.2%，脂質 18.8%，アルコール 22%），X-4 日以降の糖質制限時のカロリー摂取は約 1900 kcal/日（炭水化物 5.7%，タンパク質 21.1%，脂質 47.3%，アルコール 25.9%）との情報が得られた。

また、A 病院からの情報提供で、以前から栄養指導や生活指導、入院での血糖管理を勧めたが患者が拒否し続けていたとの情報が得られた。4 年前には、自己判断で糖質摂取制限を行い HbA1c が 6.0% 前後まで改善した経験があったが、その際の糖尿病治療薬はビルダグリプチンのみであったこと、糖質摂取制限食の管理は長続きせず HbA1c が 9.0% と上昇したため入院の 6 ヶ月前からエンパグリフロジンが追加となったことが把握された。

考 察

SGLT2 阻害薬の服用と糖質摂取制限により euDKA を生じた症例が報告され^{4,5)} SGLT2 阻害薬によるケトアシドーシスの副作用について注意喚起がされている。^{2,3)} 今回われわれは、エンパグリフロジンを 6 ヶ月間問題なく服用していたが自己判断で糖質摂取制限を開始し、その 4 日間後に euDKA を生じた症例を経験した。

糖尿病性ケトアシドーシス（diabetic ketoacidosis; DKA）は、インスリンの欠乏と拮抗ホルモンの増加により、高血糖（250 mg/dL 以上）、ケトシス（ β -ヒドロキシ酪酸の増加）、アシドーシス〔動脈血 pH 7.30 以下、重炭酸塩 (HCO_3^-) 18 mEq/L 以下〕をきたす疾患である。⁶⁾ 1 型糖尿病の患者に多く起こるとされているが、DKA の患者のうち約 20–30% が 2 型糖尿病であったとの報告もあり、^{7,8)} 糖尿病に罹患しているすべての患者において注意が必要である。臨床所見としては口渇や多飲、多尿、倦怠感が出現し、脱水、悪心、腹痛、意識障害、体重減少を呈する。インスリン欠乏とグルカゴンなど

拮抗ホルモンの増加により脂肪組織からの遊離脂肪酸放出増加、肝臓での糖新生の増加、グリコーゲン分解の促進が生じることでケトン体の生成が亢進し結果的にアニオンギャップ開大性代謝性アシドーシスを生じる。⁹⁾ グルコースの末梢組織における利用率は低下しており高血糖を伴う。それに対し euDKA は、臨床症状は DKA とほぼ同じだが、検査所見は通常の DKA と異なり高血糖を伴わない。¹⁰⁾ 本症例の来院時の血糖値は 213 mg/dL と DKA の基準は満たさないものの、やや高値であったが、この原因の 1 つとして肥満が考えられた。

euDKA を生じる原因として SGLT2 阻害薬の使用や妊娠などがあるが、スルホニルウレア剤など他の経口糖尿病治療薬による euDKA の報告はない。¹¹⁾ SGLT2 阻害薬は腎近位尿細管の SGLT2 へ作用し、グルコースの再吸収を阻害することで非インスリン依存的な血糖降下作用を示す。¹⁾ SGLT2 阻害薬により血糖値が低下することで、膵 β 細胞からのインスリン分泌が低下し、膵 α 細胞からはグルカゴンの分泌が上昇する。その結果、脂肪組織での脂肪分解と肝臓でのケトン体生成が促進される。¹²⁾ また、腎臓における尿糖の増加とナトリウム再吸収低下が間接的に腎臓におけるケトン体の再吸収を促進し、血中ケトン体の上昇につながると考えられている。¹⁰⁾ 通常の DKA の場合、インスリンの欠乏が原因のため末梢組織でのグルコースの利用率が低下しており高血糖につながるが、SGLT2 阻害薬投与下ではインスリン非依存的に尿中への糖排泄が促進されるため高血糖を呈さない。本症例は来院時の採血で血清 C-ペプチド 2.1 ng/mL と正常値であることが確認されており、インスリン分泌は保たれているにもかかわらず euDKA を生じたことから、SGLT2 阻害薬服用中に極端な糖質制限を行ったことが euDKA の発症につながったと考えられた。

2 型糖尿病患者において、糖質摂取制限により血糖値の改善、必要インスリン量や体重の減少につながるなどの報告がされている。¹³⁾ 本症例は過去に糖質摂取制限により血糖値が改善した経験があり、X-4 日の A 病院受診時に HbA1c の上昇がみられたため、自己判断で糖質摂取制限を開始した。灰元は糖質制限食として炭水化物 40-45% の緩やかな制限を推奨している。¹⁴⁾ また、Yabe らは炭水化物 40% を低炭水化物食として SGLT2 阻害剤服用中の糖質摂

取制限の有効性と安全性の調査を行っており、炭水化物 40% の群では血中ケトン体の有意な上昇が認められ、SGLT2 阻害剤服用中の厳格な糖質摂取制限による euDKA の危険性について指摘している。¹⁵⁾ 本症例は自己判断で糖質制限を行っていたこともあり、X-4 日以降の糖質摂取量は約 27 g (炭水化物 5.7%) と一般的な糖質制限食と比べ、極端な糖質制限を行っていた。エンパグリフロジン 10 mg を経口投与した際、24 時間で 50.6 g、72 時間で 75.0 g のグルコースが尿中に排泄されるとの報告があり、¹⁶⁾ 本症例は摂取量以上のグルコースが尿中から排泄され euDKA を生じたと考えられる。糖質摂取制限を行っている患者へ SGLT2 阻害薬を開始し euDKA を生じた症例や、⁴⁾ SGLT2 阻害薬を服用し糖質摂取制限を継続していた中で krill oil サプリメントの摂取を契機に euDKA を生じた症例が報告されている。⁵⁾ Hayami らが報告した症例の糖質摂取量は 66 g (炭水化物 14.3%) で SGLT2 阻害薬開始後 13 日目に euDKA を発症しているが、⁴⁾ 本症例は糖質摂取量 27 g (炭水化物 5.7%) と Hayami らの報告よりもさらに極端な糖質摂取制限をしており、euDKA 発症までの期間も 4 日間と非常に短かった。本症例は SGLT2 阻害薬を 6 ヶ月間継続服用していたが、その間に糖質摂取制限による euDKA のリスクに関して医師や薬剤師、栄養士など医療従事者から指導されたことはなかったとのことだった。エンパグリフロジンは 2 型糖尿病患者の心血管死や心不全による入院を減少させるとの報告もあり、¹⁷⁾ 今後 SGLT2 阻害薬の使用が増加することも予想される。重篤な低血糖や脱水、尿路・性器感染症の副作用について説明することも必要であるが、euDKA のような重篤な副作用についても説明し、SGLT2 阻害薬服用中は糖質摂取制限により euDKA の発症リスクが上昇することを十分に説明し、適正使用に努めることが重要であると考えられる。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Fujita Y., Inagaki N., *J. Diabetes Investig.*, **5**, 265-275 (2014).
- 2) The Japan Diabetes Society: http://www.fakyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_

- SGLT2.pdf), cited 27 March, 2019.
- 3) Handelsman Y., Henry R. R., Bloomgarden Z. T., Dagogo-Jack S., DeFronzo R. A., Einhorn D., Ferrannini E., Fonseca V. A., Garber A. J., Grunberger G., LeRoith D., Umpierrez G. E., Weir M. R., *Endocr. Pract.*, **22**, 753–762 (2016).
 - 4) Hayami T., Kato Y., Kamiya H., Kondo M., Naito E., Sugiura Y., Kojima C., Sato S., Yamada Y., Kasagi R., Ando T., Noda S., Nakai H., Takada E., Asano E., Motegi M., Watarai A., Kato K., Nakamura J., *J. Diabetes Invest.*, **6**, 587–590 (2015).
 - 5) Farjo P. D., Kidd K. M., Reece J. L., *Diabetes Care*, **39**, e165–e166 (2016).
 - 6) Haneda M., Noda M., Origasa H., Noto H., Yabe D., Fujita Y., Goto A., Kondo T., Araki E., *Diabetol. Int.*, **9**, 1–45 (2018).
 - 7) Newton C. A., Raskin P., *Arch. Intern. Med.*, **164**, 1925–1931 (2004).
 - 8) Wang Z. H., Kihl-Selstam E., Eriksson J. W., *Diabet. Med.*, **25**, 867–870 (2008).
 - 9) Kitabuchi A. E., Umpierrez G. E., Miles J. M., Fisher J. N., *Diabetes Care*, **32**, 1335–1343 (2009).
 - 10) Goldenberg R. M., Berard L. D., Cheng A. Y., Gilbert J. D., Verma S., Woo V. C., Yale J. F., *Clin. Ther.*, **38**, 2654–2664 (2016).
 - 11) Barski L., Eshkoli T., Brandstaetter E., Jotkowitz A., *Eur. J. Intern. Med.*, **63**, 9–14 (2019).
 - 12) Singh A. K., *Indian J. Endocrinol. Metab.*, **19**, 722–730 (2015).
 - 13) Westman E. C., Feinman R. D., Mavropoulos J. C., Vernon M. C., Volek J. S., Wortman J. A., Yancy W. S., Phinney S. D., *Am. J. Clin. Nutr.*, **86**, 276–284 (2007).
 - 14) Haimoto H., *Internal Medicine*, **108**, 671–676 (2011).
 - 15) Yabe D., Iwasaki M., Kuwata H., Haraguchi T., Hamamoto Y., Kurose T., Sumita K., Yamazato H., Kanada S., Seino Y., *Diabetes Obes. Metab.*, **19**, 739–743 (2017).
 - 16) Sarashina A., Koiwai K., Seman L. J., Yamamura N., Taniguchi A., Negishi T., Sesoko S., Woerle H. J., Dugi K. A., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **28**, 213–219 (2013).
 - 17) Zinman B., Wanner C., Lachin J. M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Mattheus M., Devins T., Johansen O. E., Woerle H. J., Broedl U. C., Inzucchi S. E., *N. Engl. J. Med.*, **373**, 2117–2128 (2015).