

〔特別掲載〕

Elemental Diet 投与中に発生した Nonketotic
Hyperosmolar Coma の 1 例

東京女子医科大学消化器病センター外科

永田 早苗・高田 忠敬・金山 成保・江口 礼紀・
ナガ タ サナ エ タカ タ タダ ヒロ カナ ヤマ セイ ホ エ グチ レイ キ

増山 克・勝 呂 衛・吉川 達也・福島 靖彦・
マス ヤマ オサム ス グロ マヘル ヨシカワ タツ ヤ フクシマ ヤス ヒコ

中村 光司・木下 祐宏・羽生富士夫
ナカムラ ミツ ジ キノシタ ユウ コウ ハニユウフ ジ オ

(受付 昭和54年10月16日)

〔I〕はじめに

近年、高カロリー輸液 (IVH) は、積極的な栄養管理法として外科のみならず内・小児科領域においても広く用いられ、治癒期間の短縮や生存率の向上などにみるべき効果が得られてきた。しかし、菌血症など重篤な合併症発生も皆無とは言えず、また、管理が繁雑などの難点も指摘されている^{1)~4)}。

一方、経腸栄養法は、最近、water soluble, chemical defined diet として開発された elemental diet (ED) により著しい進展をみ^{5)~9)}、次第に IVH と同様の栄養管理法としての地位を占めつつある^{10)~15)}。この ED の特徴は、経腸投与と言う、より生理的経路を取り、IVH とほぼ同様あるいはそれ以上の熱量を投与でき、しかも取り扱いが簡便で、致命的副作用がないところにある。しかしながら、下痢などの副作用や代謝面での影響などいまだ解決されない問題点もある。

今回、われわれは、Elemental Diet 投与中に発生した Nonketotic Hyperosmolar Coma の 1 例

を経験したので、症例を呈示すると共に若干の文献的考察を加え報告する。

〔II〕症 例

症例：小○荘○，54歳，男性（胸部中部食道癌）

主訴：下痢，口渇

既往歴：特になし（糖尿症[⊖]）

現病歴：1978年3月23日，胸部中部食道癌の診断にて，右開胸開腹胸部食道全摘胃噴門側切除胸壁前食道胃吻合術施行。術後右膿胸併発にて熱発が続き，4月6日右胸腔ドレナージ施行。その後下熱したが，食道胃吻合部の縫合不全の発生をみた。経口摂取不能のため，胃瘻からのミキサー食を中心とした Tube Feeding を開始。4月18日から投与カロリーを上げるために，ED-AC¹⁶⁾を用いた Elemental Diet を開始した。この Elemental Diet 施行中，コントロールが困難な頻回の下痢をみた。とくに，注入速度が早い場合や高濃度（高カロリー）の場合に頻回に発生したが，注入速度や濃度を減じて ED-AC を用いている間は，下痢を止めることは全く出来なかつた。また，4月

Sanae NAGATA, Tadahiro TAKADA, Seiho KANAYAMA, Reiki EGUCHI, Osamu MASUYAMA, Mamoru SUGURO, Tatsuya YOSHIKAWA, Yasuhiko FUKUSHIMA, Mitsuji NAKAMURA, Yuko KINOSHITA, Fujio HANYU, Department of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College: A case of Nonketotic Hyperosmolar Coma during use of Elemental Diet.

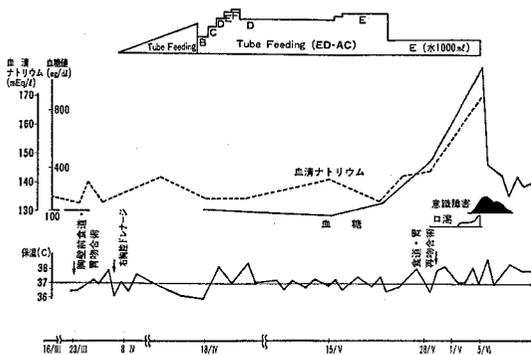


Fig. 1 Nonketotic Hyperosmolar Coma 発症までの経過

20日頃から再び熱発をみるようになり、全身衰弱傾向がみられてきた。そこで、この状態を改善するためには、早期に経口摂取へ切り換えることが必要と考え、5月29日局麻下に食道胃再吻合術を施行した。術後もED-ACを用いていたが、術前と同様の下痢がみられた。6月1日頃から、強い口渇を訴えるようになり、6月5日昼、突然昏睡に陥った (Fig. 1)。

意識障害出現前後の検査成績：5月30日の食道胃再吻合術施行前のデータでは、白血球数増多 ($12,800/\text{mm}^3$)、トランスアミナーゼ上昇 (GOT 251, GPT 235)、アルカリフォスファターゼ上昇 (28.6KAU) が目立つた所見であるが、血糖値、電解質、腎機能は正常であつた (Table 1 左)。一方、意識障害が出現した6月5日においては、血清ナトリウム 170mEq/L (K 2.6mEq/L , Cl 136mEq/L)、血糖値 $1,188\text{mg/dl}$, Urea N 36.1mg/dl , 血液浸透圧 375mOsm/l , 尿浸透圧 704mOsm/l , 尿糖 (卅)~(卅) と異常高値を示したが、尿中にケトン体は認めなかつた (Table 1 右)。

以上の検査結果から、本症は Nonketotic Hyperosmolar Coma であるとの診断を得た。

治療：患者が昏睡に陥つた直後は、中心静脈圧が $-6\text{cmH}_2\text{O}$ を示し、脱水が主たる原因であると考え、尿量、血清電解質、浸透圧を check し、大量輸液を計画した。

当初、Na 投与をひかえ5%ブドウ糖輸液を用いたが、この病態が Nonketotic Hyperosmolar

Table 1 検査成績①

血液一般	
赤血球	$396 \times 10^4/\text{mm}^3$
血色素	11.5 g/dl
ヘマトクリット	35.3%
白血球	$12800/\text{mm}^3$
血液生化学検査	
総蛋白	7.5 g/dl
A/G	0.9
GOT	251 KU
GPT	235 KU
Al-p	28.6 KAU
Na	134 mEq/L
K	3.7 mEq/L
Cl	100 mEq/L
Urea-N	10.4 mg/dl
Gluc	163 mg/dl
尿一般検査	
比重	1.015
糖	(-)
蛋白	(-)
潜血	(-)
ケトン	(-)

検査成績②

血液一般	
赤血球	$429 \times 10^4/\text{mm}^3$
血色素	12.7 g/dl
ヘマトクリット	40.8%
白血球	$15600/\text{mm}^3$
血液生化学検査	
総蛋白	7.0 g/dl
A/G	0.8
GOT	164 KU
GPT	113 KU
ALP	46.0 KAU
血液浸透圧	375mOsm/L
Na	170mEq/L
K	2.6mEq/L
Cl	136mEq/L
Urea-N	36.1mg/dl
Gluc	1188mg/dl
尿一般検査	
比重	1.030
糖	(卅~卅)
蛋白	(-)
潜血	(-)
尿浸透圧	704mOsm/L
ケトン	(-)

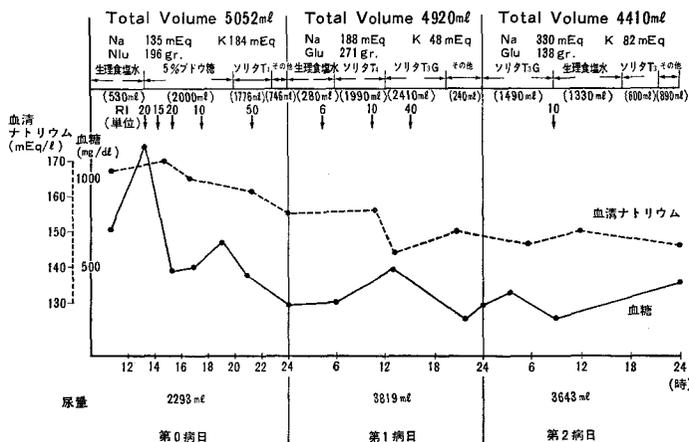


Fig. 2 発症より意識障害消失までの輸液ならびに血清ナトリウム，血糖変化

Coma であると診断してからは，生理食塩水等の電解質輸液に切り換え，1日5,000ml前後の投与を行つた (Fig. 2). なお，血清電解質の check を頻回に行ない，Kの低下に対しては適宜補給した。

Insulin 投与についてみると，初めの20単位 one shot 投与でわずかに血糖値の改善をみたが，その後何回となく one shot 投与を行なつたが著明な効果もみられず，当日は160単位に及ぶものになつてしまつた。しかし，輸液が5%ブドウ糖から電解質輸液として生理食塩水投与後は，次第に血糖も300~400mg/dl ぐらいにコントロールされるようになってきた。

血液浸透圧は，当初375mOsm/l と高値を示し

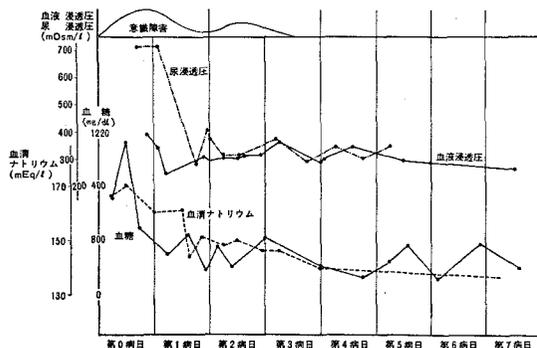


Fig. 3 発症より正常にもどるまでの血液尿浸透圧，血清ナトリウム，血糖の変化

ていたが，第2病日以後は，治療が効を奏し300 mOsm/l 前後の正常範囲にコントロールされ，また，血清ナトリウムも正常となつた。

意識障害も第4病日には消失し，第5病日からは，中心静脈圧も4~5cmH₂O となり，輸液量も少なくすることができ，通常の術後管理と同様にすることができた (Fig. 3).

(III) 考 察

Nonketotic Hyperosmolar Coma は，従来の Ketoacidotic Diabetic Coma とは同じ高血糖を示しながらも，尿中にケトン体がみられないことが特徴であり，Sament¹⁷⁾ の報告以来注目を浴びてきた。

本症の診断基準は，① 高血液浸透圧 (330 mOsm/l 以上)，② 著明な高血糖 (600mg/dl 以上)，③ ケトン体 3mmol/l 以下と言われ，高度の脱水と意識障害を伴う。

本症の成因について，Johnson¹⁸⁾ は，何らかの原因により発生した急激な過血糖→尿糖増加→高浸透圧性利尿→脱水→高浸透圧血症の発生を述べており，Gerich¹⁹⁾ は，脱水→高浸透圧血症→高血糖の発生を述べている。本症において，高血糖が存在するにもかかわらず，非ケトン血症があることについては，種々の説^{18)~21)} があるがまだ明らかでない。

本症の誘因について，集計した本邦報告例65

Table 2 高滲透圧性非ケトン性昏睡

誘因	例数	%
誘因事項		
感染症	14	22
ステロイド使用	10	15
糖尿病未治療	8	12
手術	5	8
降圧剤使用	4	6
糖の過剰摂取	2	3
マニトール使用	2	3
胃潰瘍	1	2
腎不全	2	3
不明	17	26
計	65	

糖尿病合併例 29例 44.6%
 非合併例 36例 55.4%
 死亡率 32(例)/65(例) × 100 = 49(%)

例についてみると、感染症、ステロイド使用例、糖尿病未治療例、手術など高血糖あるいは脱水をきたしやすい種々の誘因があげられている(Table 2)。糖尿病合併例29例(44.6%)で、非合併例が36例(55.4%)である。

自験例は、非糖尿病合併例であるが、食道癌術後に、膿胸、縫合不全を生じ、感染症および全身

状態の低下が基礎にあり、経口摂取不能のためED-AC¹⁶⁾を用いたTube Feedingを行なつたところ、頻回な下痢→脱水という状況で発症したものである。自験例においては、ED-AC投与における本症発生の第1例であり、その投与方法と発生について考察を加えたい。

一般的なED-ACの投与方法をTable 3に示す。

すなわち、Schedule A から1日あるいは2日ごとに投与カロリーを順次上げていくが、患者の全身状態の改善を急いだためSchedule B から投与を開始し、日毎Fまで急速に進んだところ、下痢が高度となつたためSchedule D に落した。この結果、下痢は落ちつき、一段階上のSchedule E に上げたところ再び下痢がひどくなつた。当初は輸液で対処していたが、下痢は断続的に存在し、これに加え発熱もあり、慢性的な脱水状態にあつたものと考えられた。

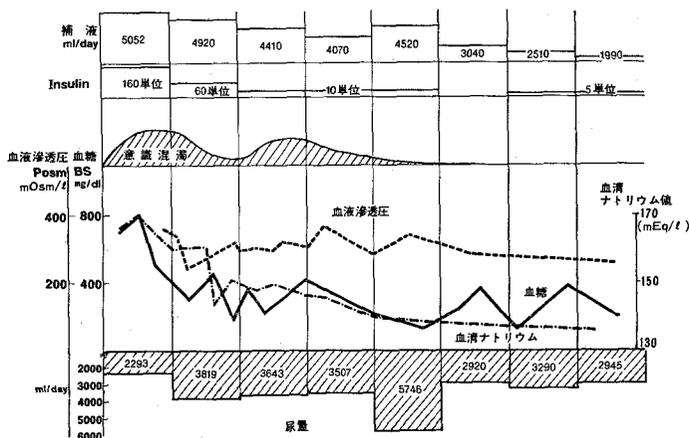
しかし、このような全身状態を十分把握せず再手術を施行し、しかも術後もひきつづいてED-AC投与が行われ、当然の事ながら、下痢も頻回にみられた。更に、このような状況において、Hyperosmolar Syndrome の発生を認識していなかつたため、適切なcheck、補正もなされておら

Table 3

ADMINISTRATION SCHEDULE FOR ENTERAL HYPERALIMENTATION

ED-AC : 1パック 80g (300 Calories)

	FLUID VOLUME		CALORIC CONCENTRATION	ADMINISTRATION RATE	SUMMARY OF 24hr INTAKE
	ED-AC WEIGHT (g)	(ml)			
SCHEDULE A	80	800	30(10%W/V)	25	225 Calories, +iv
SCHEDULE B	160	1,200	50(13%)	50	600 Calories, +iv 4 g Nitrogen, 463mg Sodium(20mEq) 421mg Potassium(11mEq)
SCHEDULE C	320	1,800	67(18%)	75	1,200 Calories, 8 g Nitrogen, 925mg Sodium(40mEq) 842mg Potassium(22mEq)
SCHEDULE D	480	2,400	75(20%)	100	1,800 Calories, 12g Nitrogen, 1,388mg Sodium(60mEq) 1,263mg Potassium(33mEq)
SCHEDULE E	640	2,760	87(23%)	115	2,400 Calories, 16g Nitrogen, 1,850mg Sodium(80mEq) 1,684mg Potassium(43mEq)
SCHEDULE F	800	3,000	1.0(27%)	125	3,000 Calories, 20g Nitrogen, 2,313mg Sodium(100mEq) 2,105mg Potassium(54mEq)



食道瘻術後合併症
高浸透圧性非ケトン性昏睡
治療経過

Fig. 4

ず、脱水による高血糖、高ナトリウム血症、高浸透圧血症、昏睡という病態に陥つたものと考えられる。

ED-AC に関する下痢については、持続注入を原則とし、一時的に多量に注入しないようにすれば防止しようと言われている¹⁵⁾。本症例では、下痢回数が多くなると患者自身が注入を一時的に止め、一日目標量をこなすためには注入速度を速めたりし、再び下痢をおこすなどの悪循環がみられていた。また、下痢のコントロールのため、水分量を減らし ED-AC を高濃度にしたため、投与 1ml 当りのカロリー数も次第に増加したことも高浸透圧性下痢をおこさせたものと考えられる。

Hyperosmolar Syndrome 治療の point は、早期診断と Insulin 療法と大量輸液療法と言われ^{22)~26)}、本邦集計例における死亡率は 49.8% である。Insulin の投与については、少量投与でよいとされており、また、全く使用していない報告もある²⁷⁾。自験例では、高血糖の改善は、Insulin 投与量よりもむしろ、生理食塩水を中心とした電解質輸液投与による脱水と高浸透圧血症の改善におうところが大きであった。

輸液については、大量の低張生理食塩水投与を推奨する報告もあるが^{24)~26)}、等張性食塩水投与

をすすめる報告もある^{22) 23)}。とくに、脱水を有している症例に対し、低張性食塩水を用いると全身性浮腫、脳浮腫をきたす恐れがある。また、生理食塩水は、Hyperosmolar Syndrome という病態においては相対的に低張であり、比較的緩徐に高浸透圧を補正し、細胞内外における極端な不均衡を避けうるなどの利点が挙げられている。自験例は、発熱、下痢などが続き、極度の脱水（中心静脈圧 $-6\text{cmH}_2\text{O}$ ）にて発生したものである。輸液計画として、当初、高 K 血症に対し K 製剤をひかえるのと同様の発想で、高 Na 血症という状態に対し Na 製剤輸液投与の危険を考え、5%ブドウ糖に K 製剤と大量の Insulin 投与を行なった。しかしながら、高血糖は改善されず、血清ナトリウム値、血液浸透圧の改善はみられず、そこで生理食塩水を中心とした電解質輸液投与に切り換えたところ、徐々に血糖値、血清ナトリウム値、血液浸透圧の改善がみられてきた (Fig. 4)。

自験例における輸液投与の結果を含め、これまで本症に対し、低張であれ等張であれ生理食塩水が主として first choice に用いられているという事柄は、高 Na 血症（約 70% に合併している）という事象に対し、一見相反しているが如くみられる。しかしながら、下痢などに誘発された脱水

は、単に細胞内・外液における水欠乏症だけでなくナトリウムの喪失も伴うものである。しかるに、細胞外液の喪失が Aldosteron の分泌増加→Na 貯留、浸透圧上昇という現象を呈するので、本症においては、ナトリウム過剰症というよりはむしろナトリウム減少症と考えての対処が適切なものと思われる。

[IV] 結 語

Elemental-Diet 投与中に発生した Nonketotic Hyperosmolar Coma の1例を報告した。

Elemental Diet は、これまで行われてきた IVH に比し、簡単に、かつ安全に行なえ、高カロリーを補給しうる優れた栄養法である反面、下痢などの副作用も皆無ではないという難点もある。特に、投与速度(量)、濃度によつては下痢を来たすことがあり、適切な管理、補正がなされていないと本症発生の危険がある。今後、Elemental Diet が普及するにつれ、本疾患の発生頻度も増す可能性があり、下痢の有無、全身状態のチェック、水、電解質バランス、血糖、尿糖、ケトン体および浸透圧などの Check の重要性を認識し、本症の予防に努める必要があると考える。

本論文の一部は、第10回消化器病センター例会にて報告したものである。

参考文献

1) **Holm, I.:** Acta Chir Scand **143** 297 (1977)

- 2) **Shoemaker, W.C. et al.:** Drug Treat **3** 301 (1973)
- 3) **Nealon, T.F. et al.:** Ann Surg **180** 9 (1974)
- 4) **Currie, C.R. et al.:** New Eng J Med **285** 1221 (1971)
- 5) **Greenstein, J.P. et al.:** Arch Biochem Biophys **72** 396 (1957)
- 6) **Kim, Y.S. et al.:** Med Clin N Amer **58** 1397 (1974)
- 7) **Freeman, J.B. et al.:** S G O **142** 925 (1976)
- 8) **Weber, H.U.:** Voeding **35** 330 (1974)
- 9) 小越章平・他: 外科 **40** 913 (1978)
- 10) **Winitz, N. et al.:** Amer J Clin Nutr **23** 525 (1970)
- 11) **Couch, R.B.:** Fed Proc **19** 13 (1960)
- 12) **Stephens, R.V. et al.:** Amer J Surg **123** 374 (1972)
- 13) **Bury, K.D. et al.:** Amer J Surg **121** 174 (1973)
- 14) **Kamiski, M.V. Jr.:** S G O **143** 12 (1976)
- 15) 小越章平・他: 外科 **40** 1945 (1978)
- 16) 小越章平・他: 医学のあゆみ **106** 26 (1978)
- 17) **Sament, S. and M.B. Schwarz:** S Afr Med J **31** 893 (1957)
- 18) **Johnson, R.D. et al.:** Diabetes **18** 111 (1969)
- 19) **Gerich, J.E. et al.:** Diabetes **20** 228 (1971)
- 20) **Arieff, A.I. et al.:** Metabolism **20** 529 (1971)
- 21) **Gordon, E.E. et al.:** Diabetes **24** 301 (1975)
- 22) 橘 敏也・他: 最新医学 **20** 187 (1965)
- 23) 佐藤重仁・他: ICU と CCU **2** 323 (1978)
- 24) 井林 博・他: 日本臨床 **34** 96 (1976)
- 25) 河西浩一・他: 糖尿病 **17** 316 (1974)
- 26) 豊田隆謙・他: 治療 **59** 113 (1977)
- 27) 清水信義・他: 外科治療 **36** 249 (1977)