

多臓器障害と高血糖高浸透圧非ケトン性昏睡 を呈した Intrauterine Fetal Death Syndrome の1治験例

東京女子医科大学 外科学教室 (主任：織畑秀夫教授)

小島幸次朗・谷口 誠・蘭田 裕・山本 和子・
コジマコウ ジロウ タニグチ マコト ソノダ ユタカ ヤマモト カズコ

講師 木村 恒人・助教授 倉光 秀麿・教授 織畑 秀夫
キムラ ツネト クラミツ ヒデマロ オリハタ ヒデオ

(受付 昭和57年11月22日)

はじめに

Intrauterine Fetal Death Syndromeは Coagulation と Fibrinolytic System における変化がみられ以前から Progressive Chronic Consumption Coagulopathy に進展することが指摘され、また重篤な合併症を併発すると死に至ることも多い。

最近我々はこの Intrauterine Fetal Death Syndrome に高血糖高浸透圧非ケトン性昏睡と更に DIC、急性呼吸不全、うっ血性心不全、急性腎不全、消化管出血、麻痺性イレウス等多くの合併症を伴った症例を経験し救命しえたので報告する。

症 例

患者：M.H 30歳，女性，主婦。

主訴：意識障害，消化管出血，呼吸困難。

家族歴：特になし。

既往歴：19歳時虫垂切除術。

23歳及び27歳時流産2回。

現病歴

1982年7月12日より悪心嘔吐，そして下腹部痛出現し胎動は不明であった。7月13日近医を受

診し，胎児心音聴取不可にて妊娠34週5日目 Intrauterine Fetal Death Syndrome の診断を受け，誘発の目的にて同医院に入院する。7月14日分娩誘発剤等使用にても誘発されず，その後コーヒー残渣様の嘔吐を頻回に生じ，更に全身痙攣，呼吸困難を生じ，意識レベルもさがり，7月16日当院救急外来へ搬送された。

入院時現症

体格中等度，栄養状態は良好で，意識レベルは3-3-9度方式にて100点で，その後は昏睡状態となり，自発呼吸は減弱し，脈拍は200/min，緊張不良，血圧124/44，体温39.4℃，瞳孔は正円正常大で左右差はなく，対光反射は迅速，両側肺野に湿性ラ音聴取され，神経学的病的反射はない。

入院時検査成績

血糖は入院直後500~600mg/dlであり，血漿浸透圧は520mOsm/lで，非常な高値を示し，尿糖は(卍)，尿ケトン(-)であった。血液一般ではRBC $291 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ，Hb 9.8g/dl，Ht 29%と軽度貧血，WBC 27,800で増多を認める。凝固線溶系検査では出血時間10分以上，凝固時間16分30秒と延長し，

Kojiro KOJIMA, Makoto TANIGUCHI, Yutaka SONODA, Kazuko YAMAMOTO, Tsuneto KIMURA, Hidemaro KURAMITSU and Hideo ORIHATA [Department of Surgery (Director: Prof. Hideo ORIHATA) Tokyo Women's Medical College]: Intrauterine fetal death syndrome with multiple organ failure and hyperglycemic hyperosmolar non ketotic coma—A case report—

血小板数 $28,000/\text{mm}^3$ と低値でフィブリノーゲン $460\text{mg}/\text{dl}$, FDP $40\mu\text{g}/\text{ml}$, プロトロンビン時間 11.8 秒であり, 血沈は1時間値 66mm , 2時間値 99mm と遅延していた. 血液生化学ではGOT $59\text{IU}/\text{l}$, GPT $50\text{IU}/\text{l}$, AL-P $40.9\text{IU}/\text{l}$ (Kind-King変法), LDH $608\text{IU}/\text{l}$, LAP $346\text{IU}/\text{l}$ と肝障害もみられ, 電解質はNa $162\text{mEq}/\text{l}$, K $3.1\text{mEq}/\text{l}$, Cl $115\text{mEq}/\text{l}$, と高Na血症で腎機能もBUN $72\text{mg}/\text{dl}$, クレアチニン $3.2\text{mg}/\text{dl}$ と異常値を示しアマミラーゼも $760\text{IU}/\text{l}$ であった. 血液ガス所見は, FiO_2 0.4 で人工呼吸下で PO_2 110.6mmHg であったがBase Excessは $-17\text{mEq}/\text{l}$ と代謝性アシドーシスであった(表1).

胸部X線像: 両側肺野とも肺紋理の拡張とまた異常陰影はび漫性で肺浮腫像を認める(写真1).

腹部X線像: 腸管ガスは腸管に充満し麻痺性イレウス像を呈して胆嚢の緊満像が見られる(写真2).

入院経過

高血糖高浸透圧非ケトン性昏睡, DIC, 急性呼吸不全, 敗血症, うっ血性心不全, 肝腎障害, 消化管出血, 麻痺性イレウス, 膵炎の診断のもとに治療を開始した.

入院時血糖が $500\text{mg}/\text{dl}$ 以上で尿糖(卅), 尿ケ

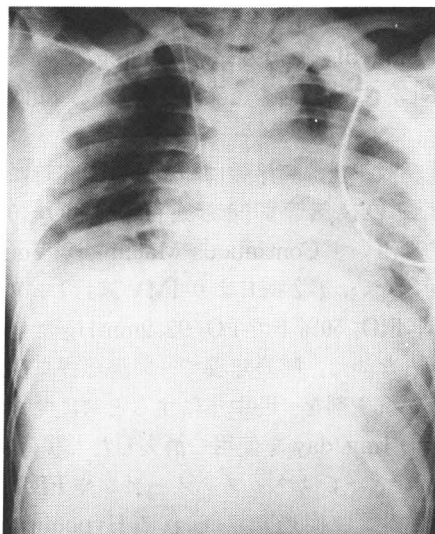


写真 1

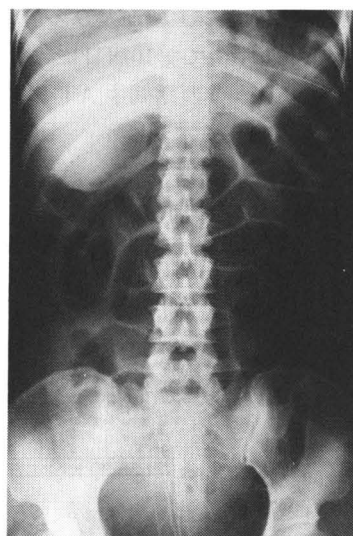


写真 2

表1 入院時検査成績

末梢血液	RBC $291 \times 10^4/\text{mm}^3$	血糖	$546\text{mg}/\text{dl}$
	WBC 27800	血漿浸透圧	$520\text{mOsm}/\text{l}$
凝固線溶系	Hb $9.8\text{g}/\text{dl}$	T.P	$4.7\text{g}/\text{dl}$
	Ht 29%	GOT	$59\text{IU}/\text{l}$
血沈	B.T. 10分↑ CT 16分30秒	GPT	$50\text{IU}/\text{l}$
	血小板 28000	ALP	$40.9\text{Unit}(K-K\text{法})$
血液	FDP $40\mu\text{g}/\text{ml}$	LDH	$608\text{mU}/\text{ml}$
	フィブリノーゲン $460\text{mg}/\text{dl}$	BUN	$72\text{mg}/\text{dl}$
ガス	プロトロンビン時間 11.8秒	生	クレアチニン $3.2\text{mg}/\text{dl}$
	1' 66mm	CPK	$562\text{mU}/\text{ml}$
血	2' 99mm	総コレステロール	$263\text{mg}/\text{dl}$
	FiO_2 0.4	アマミラーゼ	$276\text{IU}/\text{l}$
液	CMVでT.V $500\text{ml}/\text{回}$	総ビリルビン	$0.6\text{mg}/\text{dl}$
	PH 7.206	Na	$162\text{mEq}/\text{l}$
ガス	PCO_2 24.7mmHg	K	$3.1\text{mEq}/\text{l}$
	PO_2 96.6mmHg	Cl	$115\text{mEq}/\text{l}$
液	HCO_3^- $9.4\text{mEq}/\text{l}$	Ca	$10.3\text{mg}/\text{dl}$
	BE $-17\text{mEq}/\text{l}$	尿	蛋白 (+)
動脈血	P. aeruginosa	ブドウ糖	(卅)
リテムルス	+	アセトン体	(-)
		沈渣, RBC	$30\sim 50/\text{每視野}$

トン体(-), 血清浸透圧は $520\text{mOsm}/\text{l}$ で高Na血症, 尿量の減少等の所見から高血糖高浸透圧性昏睡の診断のもとに入院直後より血糖, 電解質をチェックしながらレギュラーインスリン $10\sim 40$ 単位/時間を用い, 0.45% Halfsaline と 10% Glucoseにて高Na血症を補正し, 第2病日にはレギュラーインスリン $10\sim 15$ 単位/時間で血糖 $220\sim 350\text{mg}/\text{dl}$ 更に第3病日にはインスリン $2\sim 5$ 単位/時間で血糖 $120\sim 190\text{mg}/\text{dl}$ となり血漿浸透圧も

326mOsm/l, 尿糖 (-), 血清 Na 142mEq/l で BUN 46mg/dl, クレアチニン2.8mg/dl と下降傾向を示し, これに伴って意識状態も改善傾向に向かった。

急性呼吸不全, 肺浮腫については入院時に気管内挿管その後気管切開を施行し, FiO₂ 40%で PEEP は用いず Continuous Machinery Ventilation を行ない, 第2病日より IMV 施行し, 第5病日には, FiO₂ 50%下で PO₂ 95.9mmHg で自発呼吸可能となつた。喀痰培養で一時酵母様真菌がみられたが抗生剤を一時中止すると共にアンホテリシン B 1mg/day を使用し消失した (写真3)。

DIC についてはフィブリノーゲンや FDP は, 正常値でこの疾患にみられる Hypofibrinogenemia は認めなかつたがヘパリン300~3,000U/day, FOY を500~1,000mg/day を点滴静注し, 凝固因子補充のため新鮮血輸血及び多血小板血漿を用いた。これに伴って第10病日には血小板は 38×10⁴まで回復し, この期間中 AT-III の減少は見られなかつた。

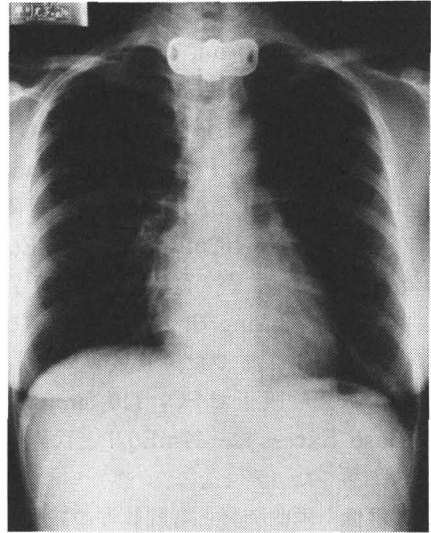


写真 3

うっ血性心不全, 急性腎不全については入院直後より Dopamine や Digitalis 剤, 利尿剤の投与そして厳重な輸液管理のもとに水分バランスを適正に保持した結果, 全身浮腫は消失し, 尿量も維

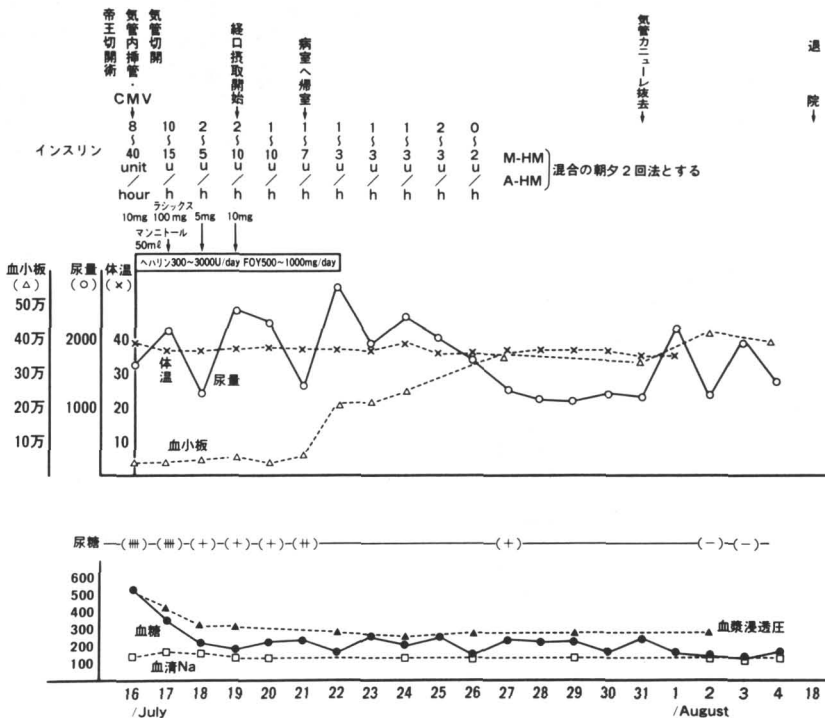


図1 入院経過および治療

持した結果、全身浮腫は消失し、尿量も維持し、心不全症状の軽快をみた。

敗血症については血中からの検出菌は *P. aeruginosa* が認められ、入院直後は、Rimulus Test (+) であり、その間は SBPC 15g/day, AMK 200 mg/day 免疫グロブリン 2.5g/day 更に水溶性副腎皮質ホルモン 1 g/day を投与し、受診時白血球数 27,800/mm から第 1 病日 15,800/mm その後 9,000/mm まで軽快した。

消化管出血に対しては胃管挿入、Cimetidine、及びアロックス等を使用した。

上記の加療により高血糖高浸透圧非ケトン性昏睡及び全ての合併症は軽快し、高血糖に対するインスリン、食事療法が行なわれ正常に復している。その後 8 月 18 日退院可能となつた (図 1)。

考 察

重症患者の予後を左右する Factor は時代と共に変遷し、Shock そのものからの救命が最も重要な課題であつたが、最近では循環動態や GIK 療法を含む高カロリー輸液等の管理の進歩¹⁾によつて Shock やその合併症による臓器障害からの離脱が可能となつている。特に多重要臓器の同時機能障害の病態としてどの程度の障害を含めるかは報告者によつても臓器別によつてもかなりの差があるが、1975年 Baue²⁾、1977年 Eiseman³⁾、1980年 Fry⁴⁾により多重要臓器障害 Multiple Organ Failure (MOF と略す) という概念がとり入れられてきている。MOF 発生因子としては第一に Shock、感染と細菌因子、DIC、大手術、大量輸血、重度外傷、代謝障害因子等が考えられ、第二は相関因子としてある臓器の異常がやがて他の臓器の異常を誘発する場合がある。MOF の予後については全体の死亡率は報告者の間で差は殆ど見られないが、岡田ら⁵⁾と望月ら⁶⁾は 85%、Fry⁷⁾は 73% でいたい 70~85% であり、単発臓器障害の死亡率 23~40% に比べはるかに高率であることから注目されているのである。

次にこの症例においては、多臓器障害に加えて DM の家系でもなく、既往にも DM はなく、また高カロリー輸液を施行しないにもかかわらず、高血糖高浸透圧性昏睡を生じている。McCurdy⁸⁾

は尿糖 (卅) ~ (卅卅)、尿ケトン (-) ~ (±)、高血糖 (+)、ケトアシドーシス (-)、意識障害 (+) をあげ高浸透圧血症は必ずしも必要条件ではないとしており、また、高血糖で血清 Na が正常値か高値の時には脱水が著明であるとしている。また Johnson⁹⁾ は浸透圧の絶対値そのものよりも浸透圧の短期間における変化を問題にしている。篠沢ら¹⁰⁾ は本邦報告例 189 例の臨床成績をまとめ、血糖 285~3,300mg/dl, Na 107~190mEq/l, K 1.8~8.6mEq/l, 血清浸透圧 317.6~508mEq/l, PH 7.158~7.600, IRI 6~70 μ U/ml, コーチゾール 7.9~16.4ng/ml の範囲にあるとしている。松木ら¹¹⁾ は低コレステロール血症を本症の特徴としている。病態に関しては Brenner¹²⁾ も糖尿病素因、糖尿病惹起薬物の投与、ストレス、糖負荷、脱水、尿毒症を本症の誘因とし、これらが悪循環を形成し高血糖高浸透圧を助長しているのである。意識障害について Linberg¹³⁾ は細胞外液の高浸透圧のため細胞内液が細胞外液へ移り細胞内脱水が進行した結果であるとしている。尿ケトン陰性については持続する高血糖のため膵 β 細胞によるインスリン分泌は低下する⁹⁾¹⁴⁾ がインスリンの脂肪と糖に対する作用には量的な差があり糖利用には不足するインスリンで脂肪分解を抑制しているためである⁸⁾⁹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。

また最近では、Glucose を主体とした高カロリー輸液が簡単にどの疾患にも適応され、特に外科的手術後 Surgical Diabetes に加えて、ひとたび感染症を合併した場合、創傷治療のためにインスリン消費量が増加し、更に内因性インスリンの分泌も抑制され耐糖能が低下した状態で高カロリー輸液のため過剰に糖が供給される場合に発症する Case が増加している。山本ら¹⁷⁾ は特に高カロリー輸液下で感染と脱水が合併した症例に発生率が高いとしている。本疾患の死亡率については篠沢ら¹⁰⁾ の 197 例の集計では不明の 2 例を除き 48% であり、Arieff¹⁸⁾ は 33 例の症例で 45% といずれも高い死亡率を示している。

治療については諸家の意見があるが十分な輸液とインスリン投与及び血糖低下時における K の投与は不可欠であり特に失われた体液を補うため

0.45% Half Saline 等を用いることとインスリンによる血糖のコントロールの2点がポイントである。今後高カロリー輸液の広範囲にわたる普及と共にこれを管理するものはこの病態について常に念頭におくことが必要であろう。

最後に Dead Fetus Syndrome の DIC のひき金は Dead Fetus と Placenta の存在に関係づけられ、また Primary Hyperfibrinolysis は分娩や Curettage の Mechanical Factor によつて生じるとされ¹⁹⁾、Heparin 療法(抗トロンビン作用が抑制されている例には AT-III 療法の併用)、トロンビンによる血小板凝集を抑制し血栓形成を防止するといわれる FOY 療法等で最近では血小板凝集に対し効果があるとされる Prostaglandin Fsub 2 alpha の使用が新しいところである²⁰⁾。

結 語

30歳の女性で帝王切開術後に高血糖高浸透圧非ケトン性昏睡を生じ、更に多臓器障害を併発した Intrauterine Fatal Death Syndrome に対し、嚴重な輸液管理とインスリンによる血糖のコントロール、更に呼吸管理、ヘパリン、FOY、免疫グロブリン投与等を兼ねあわせた治療法を行ない、救命しえたので報告した。

文 献

- 1) 小島幸次郎：中心静脈カテーテルの挿入手技に関する合併症。東女医大誌 48(8) 657~661 (1978)
- 2) Baue, A.E.: Multiple, progressive, or sequential systems failure. Arch Surg 110 779 (1975)
- 3) Eiseman, B., et al.: Multiple organ failure. Surg Gynecol Obstet 144 323 (1977)
- 4) Fry, D.E., et al.: Multiple system organ failure. Arch Surg 115 136 (1980)
- 5) 岡田芳明・他：術後合併症の救急処置。日本救急医学会誌 6 25 (1979)
- 6) 望月英隆・他：Multiple organ failure の病態。臨外 36(5) 753~758 (1981)

- 7) Fry, D.E., et al.: Determinants of death in patients with intraabdominal abscess. Surgery 88 517 (1980)
- 8) McCurdy, D.K.: Hyperosmolar hyperglycemic non ketotic diabetic coma. Med Clin North Am 54 683 (1970)
- 9) Johnson, R.D., et al.: Mechanisms and management of hyperosmolar coma without ketosis in the diabetic. Diabetes 18 111 (1969)
- 10) 篠沢洋太郎・他：外科領域における Hyperglycemic hyperosmolar non ketotic coma (HHNKC)。救急急 2(5) 529~536 (1978)
- 11) 松木 駿・他：非ケトン性高浸透圧性高血糖昏睡。慶応医 51 325 (1974)
- 12) Brenner, W.I., et al.: Hyperosmolar coma in surgical patients. Ann Surg 178 651 (1973)
- 13) Linberg, L.: Pathogenesis of lesion in nervous system in hypernatremic state. Pediatrics 23 40 (1959)
- 14) Seltzer, H.S. and Harris, V.L.: Exhaustion of insulogenic reserve in maturity-onset diabetic patients during prolonged and continuous hyperglycemic state. Diabetes 13 6 (1964)
- 15) Zieler, K.L.: Hyperosmolarity in adult: A clinical review. J Chron Dis 7 1 (1958)
- 16) 赤沼安夫：高浸透圧性非ケトン性糖尿病昏睡、病態生理。総合臨 25 97 (1976)
- 17) 山本修美・他：TPN 施行時および非施行時に発生した hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma の臨床的検討。外科と代謝、栄養 15(2) 241~242 (1981)
- 18) Arieff, A.I. and H.J. Carrell: Non ketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia. Medicine 51 73 (1972)
- 19) Heyes, H.: Considerations of pathogenesis and therapy of hemostatic defects in case of intrauterine fetal death. (Fortschr Med) 97(41) 1861~1866 (1979)
- 20) Briel, R.C., et al.: Influence on hemostasis exercised by prostaglandin F sub 2 alpha in missed abortion. Geburtshilfe Frauenheilkd 38(10) 862~867 (1978)