

J Hospitalist Network Journal Club
「DKAの輸液は生食と乳酸リンゲル液では
どちらがいいのか？」

Fluid management in diabetic-acidosis
Ringer's lactate versus normal saline:
a randomized controlled trial

2014. II. 24

練馬光が丘病院	鈴木	藍子
監修	山田	悠史

症例 72歳、男性

- ・ 主訴：倦怠感
- ・ 現病歴：コントロール不良、20年来の2型糖尿病の既往がある72歳男性。来院2日前から倦怠感を訴え、食欲も落ちていたが、水をよく飲んでいった。来院当日朝から意識が朦朧としており、近医より紹介受診した。
- ・ 既往歴：糖尿病（コントロール不良のためインスリン治療を勧められていた）、HTN、CABG
- ・ 内服：グリメピリド(5)1T1X、シタグリプチン(50)1T1X、ボグリボース(0.3)3T3X、アスピリン(100)1T1X、アトルバスタチン(10)2T1X、バルサルタン(40)1T1X

症例

意識レベル: GCS E3V4M6

BT: 37.7°C、BP: 100/63mmHg、HR: 148bpm、SpO₂: 100%(室内気)
口腔内乾燥著明、胸部、腹部所見なし。

WBC: 8430 / μ l、Hb: 12.1 g/dl、Plt: 19.0 $\times 10^4$ / μ l

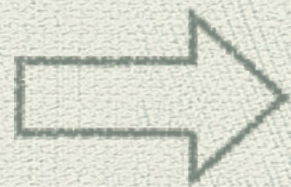
Na: 132 mEq/l、K: 4.5 mEq/l、Cl: 97 mEq/l、BUN: 81.0 mg/dl、
Cre: 1.69 mg/dl、Glu: 583 mg/dl、尿ケトン: 3+、HbA1c: 9.9 %

VBG pH: 7.350、pCO₂: 31.4 torr、HCO₃: 16.9 mmol/l、AG: 20.8 mmol/l

→ 糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)

症例の疑問点

- ◆ ERでは生理食塩水の点滴が開始されていた。
- ◆ 研修医Dr.A
「点滴は生食なんですか？ラクテックはどうですか？」
- ◆ 指導医Dr. T 「DKAなんだから生食でしょ！」



**DKAで生食投与とラクテック投与で
違いはあるのか？**

EBMの5STEP

STEP1 疑問の定式化(PICO)

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP1-4の見直し

STEP1 疑問の定式化<治療>

PICO

P 糖尿病性ケトアシドーシスの初期治療で

I ラクテック（乳酸リンゲル液）を輸液するのと

C 生理食塩水を輸液するのでは

O 予後に違いはあるのか？

STEP2 論文の検索

- ◆ PubMed
- ◆ Key word 「DKA」 「normal saline」 で検索

Q J Med 2012; **105**:337–343

doi:10.1093/qjmed/hcr226 Advance Access Publication 22 November 2011

Fluid management in diabetic-acidosis—Ringer’s lactate versus normal saline: a randomized controlled trial

D.G. VAN ZYL¹, P. RHEEDER² and E. DELPORT³

From the ¹Department of Internal Medicine, Kalafong Hospital, ²Division of Clinical Epidemiology, School of Health Systems and Public Health and ³Department of Internal Medicine, Steve Biko Academic Hospital, University of Pretoria, Pretoria, South Africa

*Address correspondence to D.G. Van Zyl, Department of Internal Medicine, Kalafong Hospital, University of Pretoria, Room 2–1, Klinikala building, Atteridgeville, Pretoria, Gauteng 0008, South Africa.
email: danie.vanzyl@up.ac.za*

Received 3 July 2011 and in revised form 17 October 2011

論文のPICO

PICO	2施設、RCT、mITT、Double blind
P	糖尿病性ケトアシドーシスの患者
I	乳酸リンゲル液の輸液
C	生理食塩水の輸液
O	アシドーシスの改善、血糖の改善

論文の背景

- ・DKAの輸液治療には慣例的に生理食塩水が用いられてきた。このことが今日のガイドラインにも反映されている。

Diabetes Care 2006; 29:2739–48. Q J Med 2004; 97:773–80.
Am J Med Sci 2006; 331:243–51.

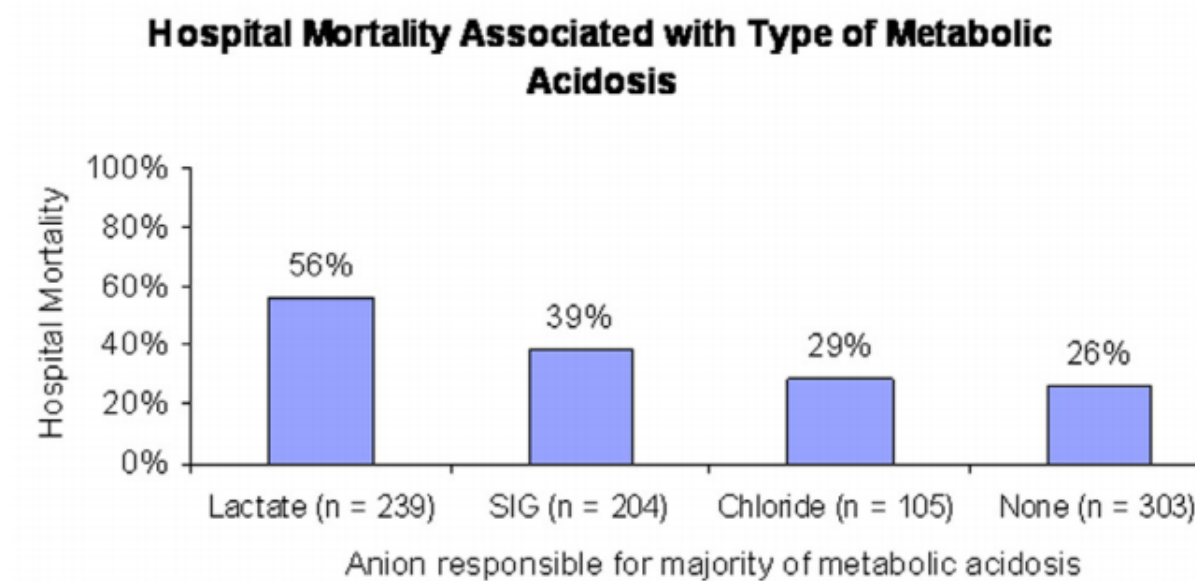
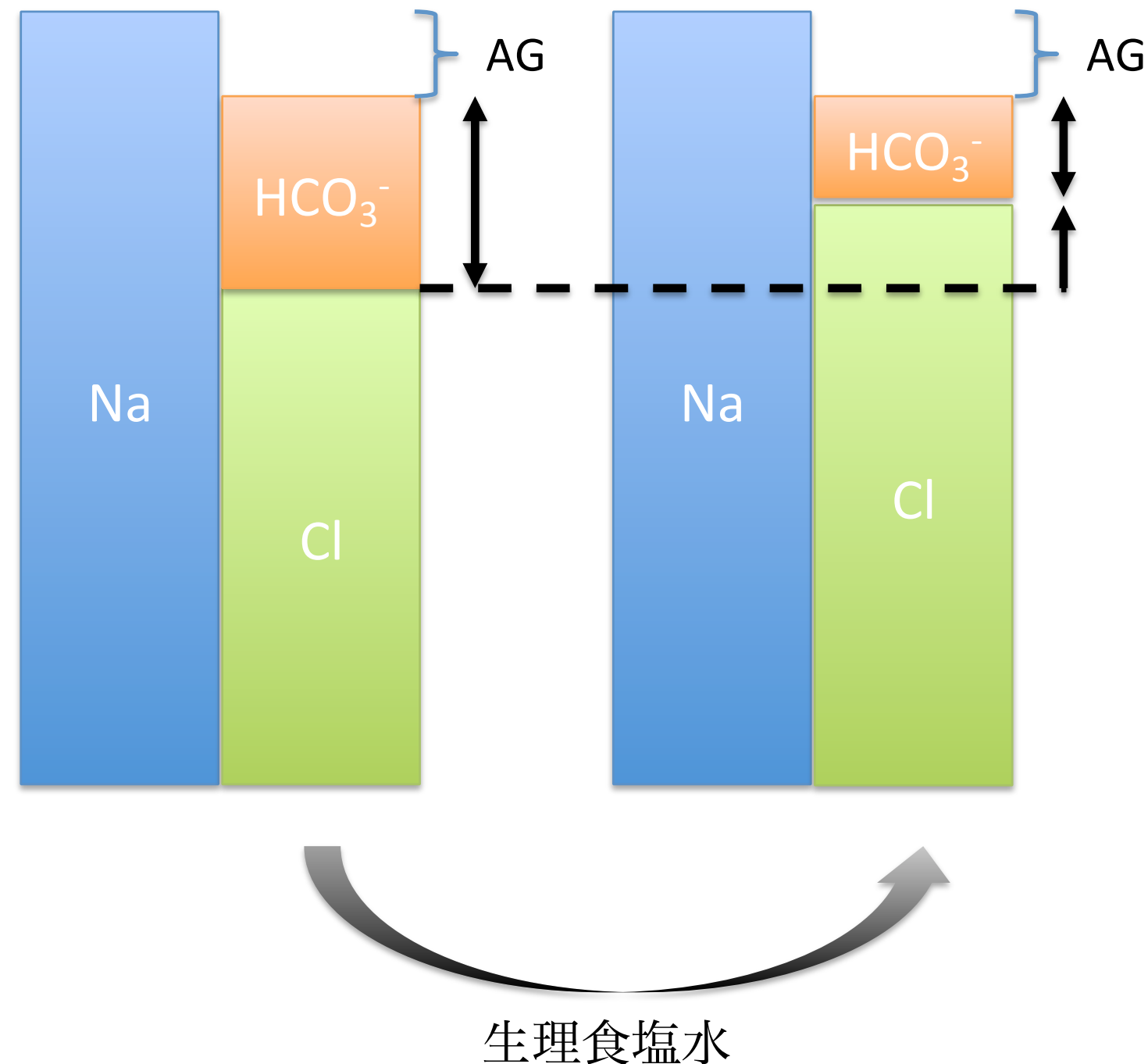
- ・近年のエビデンスによれば生理食塩水の大量輸液は代謝性アシドーシスを引き起こす可能性があるとし唆されている。

Crit Care Med 2002; 30:157–60.

- ・生理食塩水によるアシドーシスには、多く含まれるCl⁻による高Cl⁻性代謝性アシドーシスが関与するとされる。

Shock 1998; 9:364–468.

高Cl性代謝性アシドーシス



予後が悪くなる可能性がある！

注) RCTはなく強いエビデンスは無い！

今後の研究が待たれる

乳酸リンゲル液

- ◆ リンゲル液：1882年に英国の生理学者Sydney Ringerが、カエルの心臓の灌流実験のために考案した。体液同様のイオン組成・浸透圧をもつ最初の生理的塩類溶液で、生理食塩水にカリウムやカルシウムを加えたもの。
- ◆ リンゲル液は生理食塩水同様にクロールイオンが過剰となる。酢酸や乳酸などを加えてクロールイオン量を抑えたものが酢酸リンゲル液、乳酸リンゲルである。

生食 vs 乳酸リンゲル液

分類	薬剤名	容量 (mL)	電解質 (mEq/L)				
			Na	K	Ca	Cl	乳酸
生理食塩液	(各社)	(5, 20, 100, 200, 250, 500, 1000)	154			154	
リンゲル液	(各社)	500	147	4	5	156	
乳酸リンゲル液 (ハルトマン液)	ラクテック注 (大塚)	250, 500, 1000	130	4	3	109	28
	ソルラクト® (テルモ)	250, 500, 1000	131			110	



乳酸リンゲル液が投与されると...？

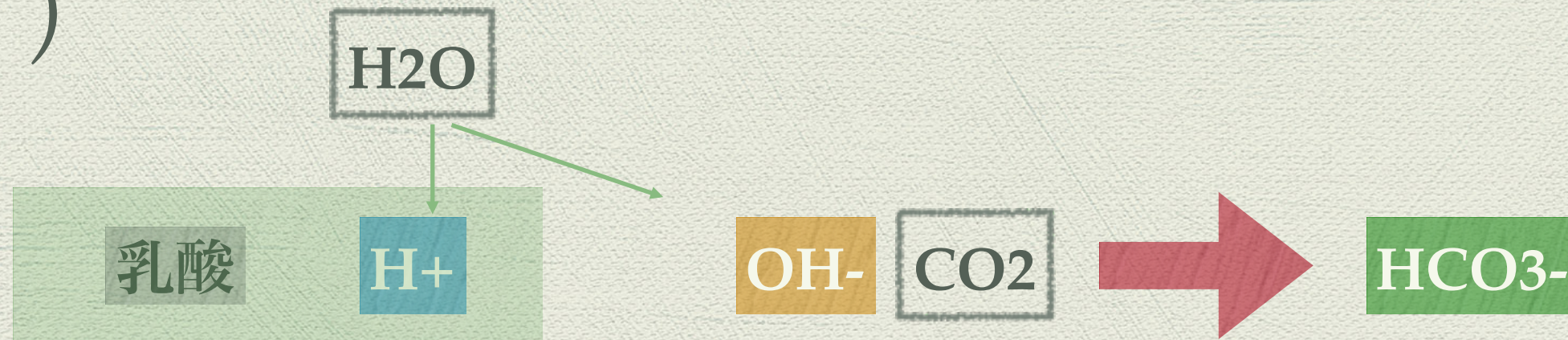
身体に入った乳酸は2つの経路で代謝される

①糖新生（約70%、肝臓と腎臓で）

- ピルビン酸の代謝物を介する
- 血糖上昇に対するインスリンの反応が保たれた健常人では一時的に血糖が上昇する

乳酸リンゲル液が投与されると...？

②酸化（約30%、主に肝臓。他、腎など）



乳酸の酸化の過程で H^+ が消費され、 HCO_3^- が産生される。

▶乳酸リンゲルを投与するとアシドーシスの改善に有効と考えられてきた。

患者 <Inclusion criteria>

- 1型or2型糖尿病患者 (新規 / 既知問わず)
- 18歳以上
- 静脈血pH：6.9–7.2
- 尿 dipstick test：ケトン $\geq$ 2+
- 血糖値 >13 mmol/l (234mg/dL)
- 口頭でinformed consentを受けられる

血糖値の換算式
血糖値(mg/dl) $\div$ 18
＝血糖値(mmol/l)

患者 <Exclusion criteria>

- ・他の原因によるアシドーシス（末期腎不全や乳酸アシドーシスなど）
- ・昇圧剤や人工呼吸器管理が必要な重篤な状態
- ・登録前に1リットル以上の輸液を受けた

Trial profile

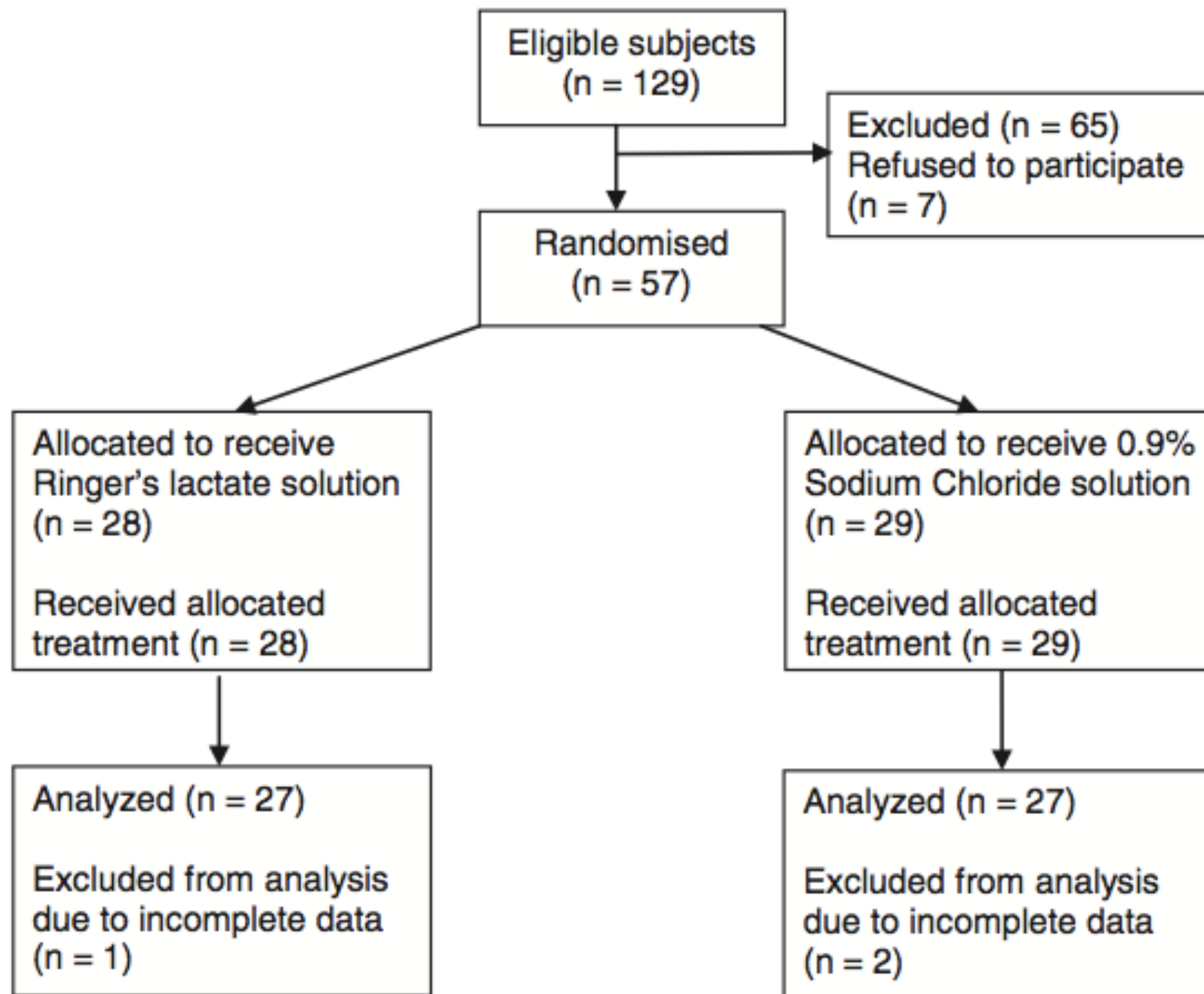


Figure 1. Trial profile.

Endpoints

① $\text{pH} > 7.32$ となるまでの時間

② 血糖値 $< 14\text{mmol/L}$ (252mg/dl)となるまでの時間

倫理的配慮

Informed consent :

インフォームド・コンセントはすべての患者に対し、参加登録前に行われた。

倫理委員会：

スタディプロトコルはプレトリア大学のヘルスサイエンス学部の倫理委員会で承認された。

STEP3 論文の批判的吟味

①結果は妥当か

②結果は何か

③結果を患者のケアに適用できるか

ランダム化されていたか？

◆ ▶ YES

Patient management and procedures

The study was a double-blind randomized controlled trial with a parallel design and an allocation ratio of one to one. Stratified randomization per centre was done by centre in blocks of 10 using a sequential numbered opaque box system. Sequentially numbered boxes contained study material and resuscitation solution. Blinding was achieved by using

隠蔽化されていたか？

◆ ▶ YES

Patient management and procedures

The study was a double-blind randomized controlled trial with a parallel design and an allocation ratio of one to one. Stratified randomization per centre was done by centre in blocks of 10 using a sequential numbered opaque box system. Sequentially numbered boxes contained study material and resuscitation solution. Blinding was achieved by using

既知の予後因子は群間で似ていたか

Table 1 Baseline characteristics

Variables	Ringers lactate solution	0.9% sodium chloride solution
Total number of patients	27	27
Gender (M/F)	18/9	13/14
Age (years), median (IQR)	36.1 (24.1–46.6)	36.6 (25.5–42.2)
Newly diagnosed	12	10
Type of diabetes		
Uncertain	13	9
Type 1	12	15
Type 2	1	3
Secondary	1	0
Identifiable precipitant	15	15
Hospital enrolled		
Kalafong/SBAH	17/10	15/12
Baseline pH	7.10 (0.105)	7.12 (0.099)
Baseline HCO ₃ (mmol/l)	6.74 (3.36)	7.66 (3.71)
Baseline Potassium (mmol/l)	4.87 (1.01)	4.93 (1.09)
Baseline capillary glucose (mmol/l)	25.01 (5.9)	27.66 (10.02)
Baseline capillary ketones (mmol/l)	4.47 (1.41)	4.27 (1.40)

2群間の違いに
統計学的有為差
はなかった

ほぼ同じ

Numbers and mean (standard deviation).

乳酸リンゲル群の方がbaselineのpHが低く、HCO₃も低く、ケトンが高い。血糖は生食群の方が高い。

どの程度盲検化されたか

pared by Dismed CritiCare (Lty) Ltd Midrand, South Africa). All clinicians, patients and investigators were blinded for the coding of resuscitation fluid. Unblinding of the code was only done after analysis of the primary outcome was completed.

All patients were treated according to the same

- ◆ 患者 ○
- ◆ 介入者(治療者) ○
- ◆ outcome評価者 ○
- ◆ data解析者 ○

サンプルサイズ

estimate of the time to recovery of pH as well as a SD. The result of the pilot study was used to calculate the sample size. The sample size calculation assumed the following: α value 0.05, power of 0.9 and difference between the two arms of the study 0.8 SD, equal SD in both arms and equal number of patients allocated to each arm. The calculated sample size was 37 patients per arm with a total sample size of 74 patients, and to compensate for potential losses, 40 patients per arm were targeted.

The primary endpoint was time to normalization

症例数：80症例 α ：0.05 β ：0.1

試験は早期中止されたか

- 患者登録が予想よりもゆっくりであったため、予定サンプルサイズとなる前に研究は中止となった。

追跡率、脱落率

- ◆ 追跡率=結果の症例数 / 割り付け時の症例数
=54 / 57=約95%
- ◆ 脱落率：約5%

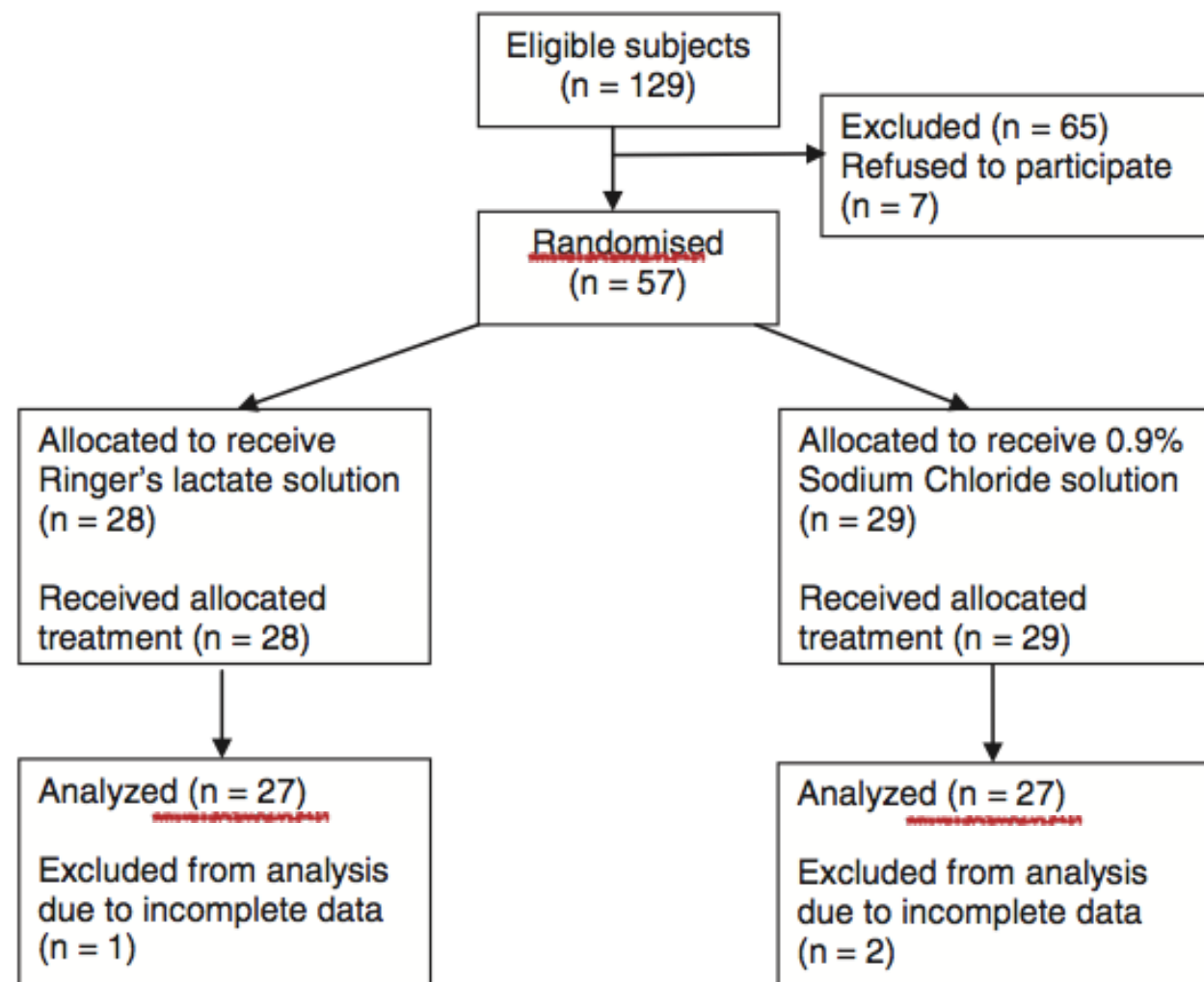
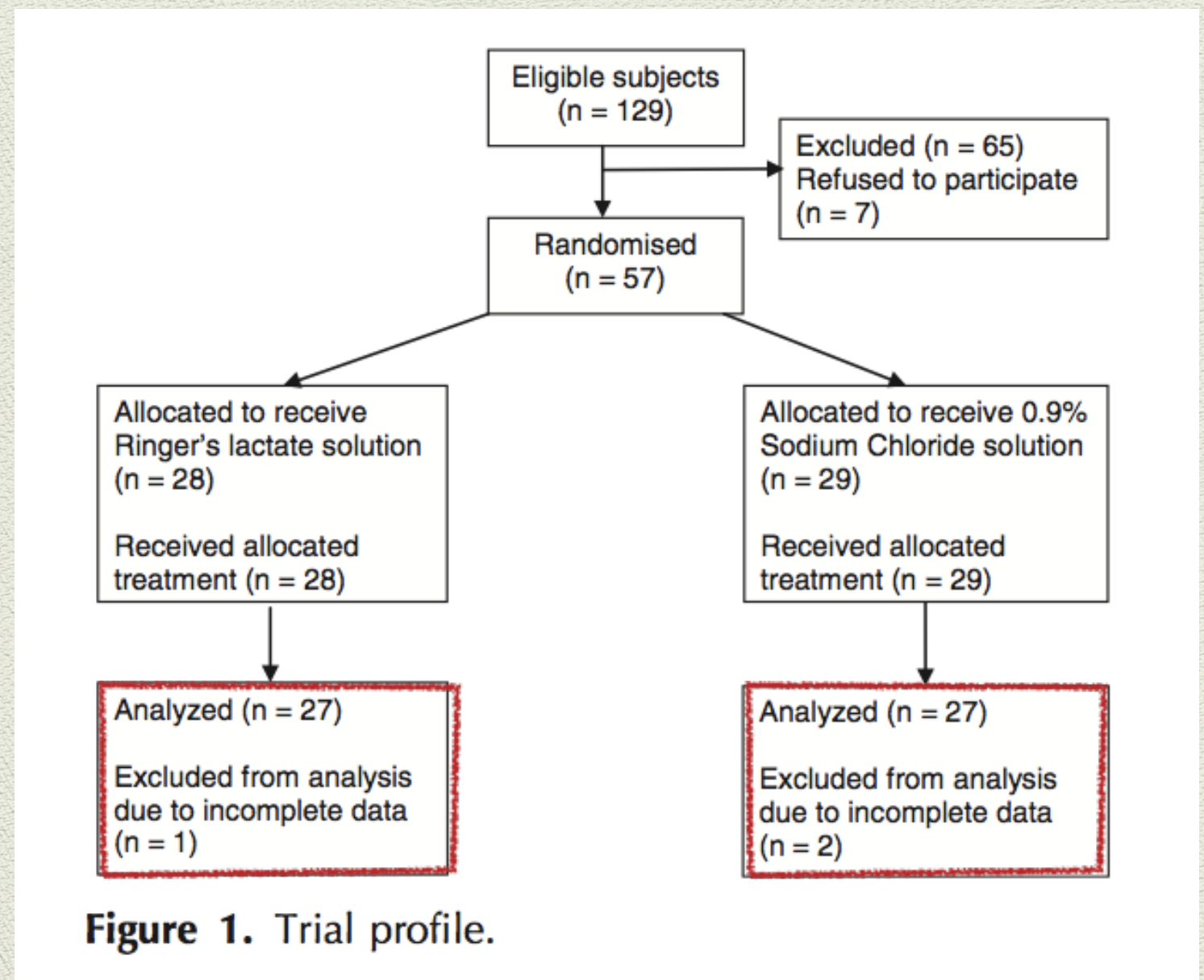


Figure 1. Trial profile.

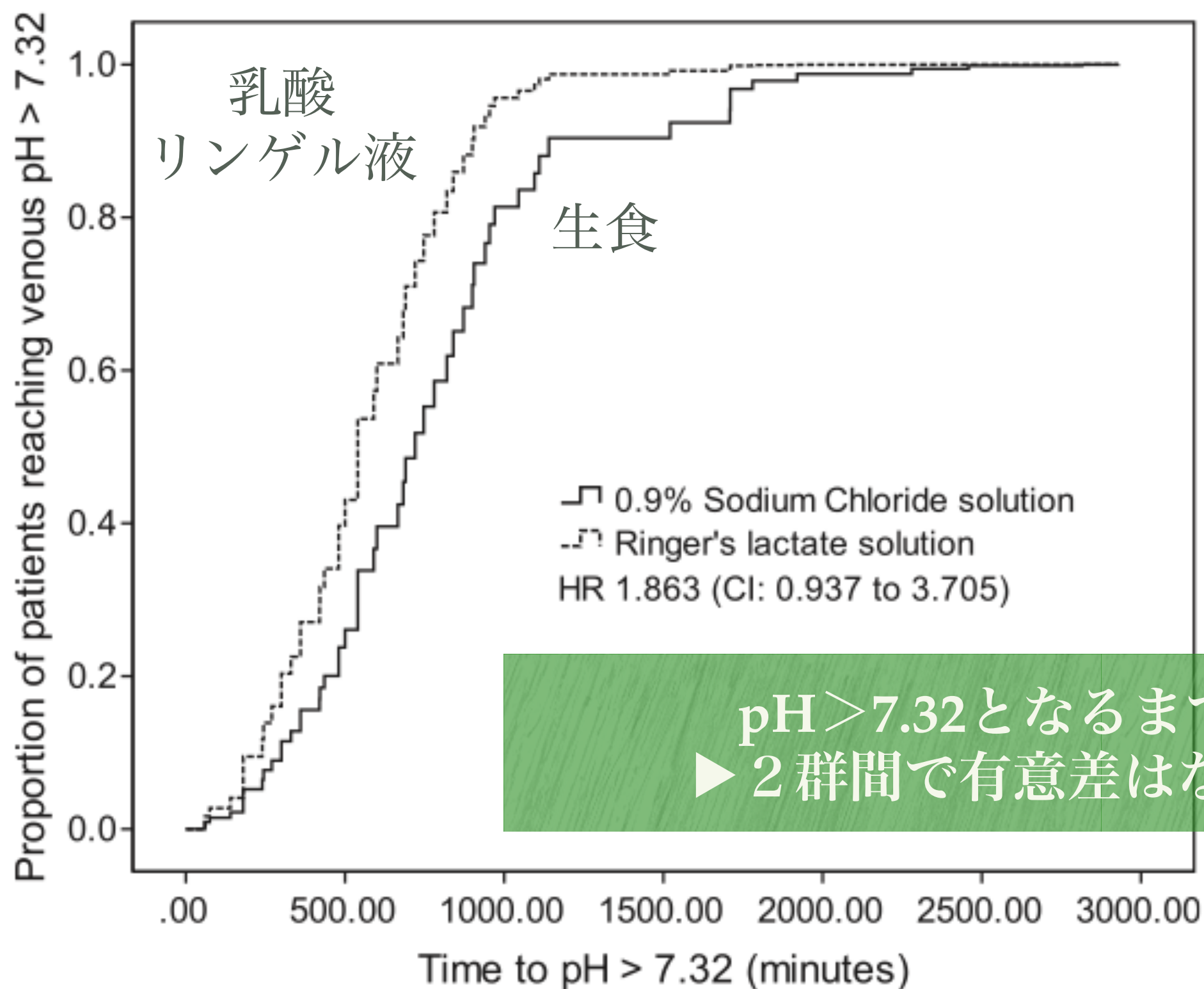
Intention to treat analysis か？

▶ Per protocol analysis (modified ITT)

データ不足により、乳酸リンゲル液投与群で1例、生理食塩水投与群で2例、計3例が解析より除外されている。



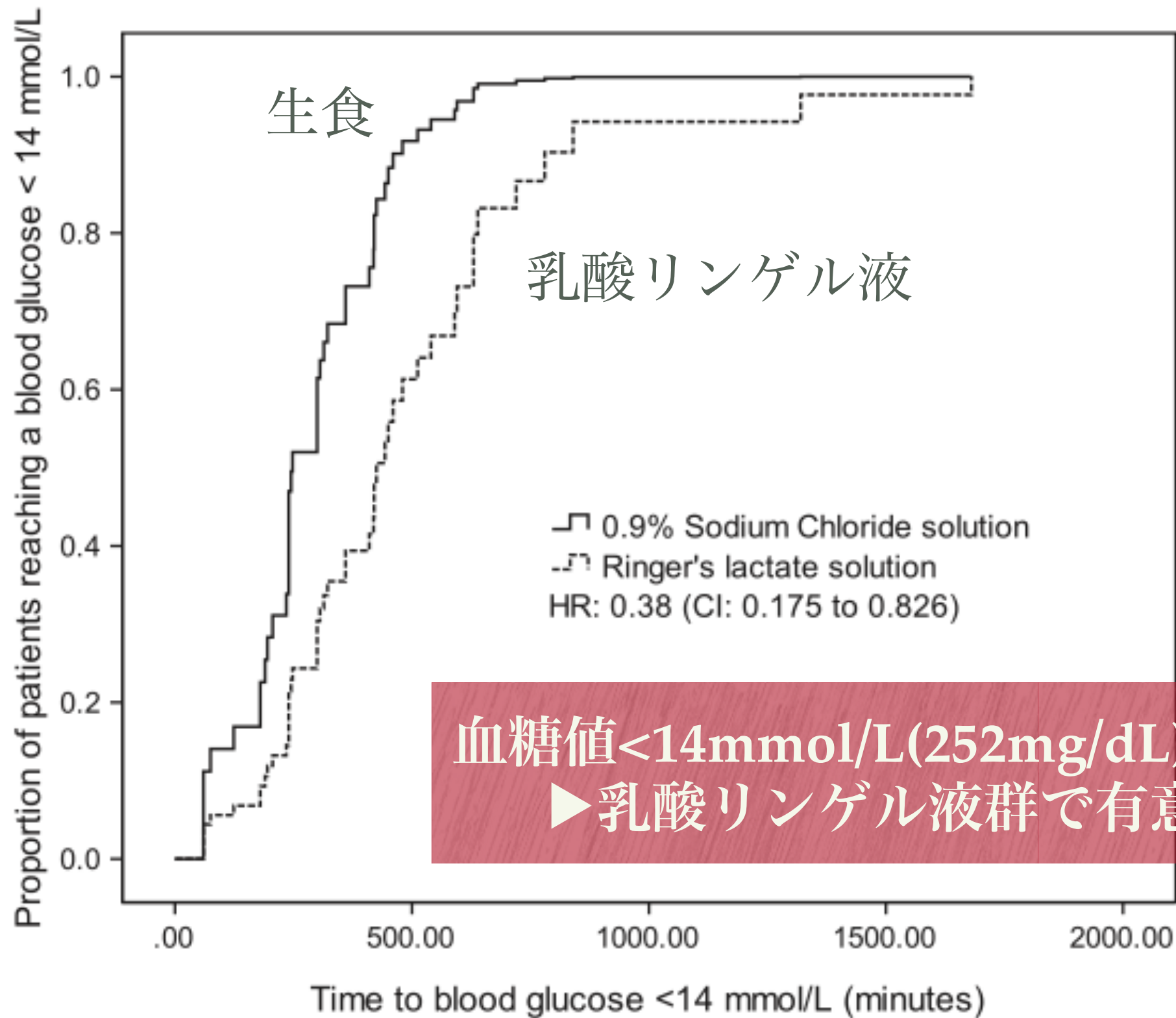
結果



pH > 7.32 となるまでの時間
▶ 2 群間で有意差はなかった。

Figure 2. Cox proportional hazards model for time to venous pH > 7.32.

結果



血糖値<14mmol/L(252mg/dL)となるまでの時間
▶ 乳酸リンゲル液群で有意に長かった。

Figure 3. Cox proportional hazards model for time to glucose <14 mmol/l.

結果

- ◆ 重炭酸 >18 mmol/Lになるまでの時間（有意差なし）
- ◆ 低血糖イベント（有意差なし）
- ◆ 1時間あたりのインスリン必要量（有意差なし）
- ◆ 乳酸リンゲル液群で、最初6時間でのインスリン使用量は有意に多かったが、次の8時間では有意差はなかった。

結果

介入の前後で下記のすべての生化学データで有意差はあった ($P < 0.001$) が、2群間での有意差はなかった。

Table 2 Biochemical parameters at baseline and over time in the 0.9% sodium chloride and Ringer's lactate groups

Parameter	Group	Baseline	1 h	End	Between groups <i>P</i> -value
sAlbumin (mg/dl)	Saline	36.15		26.65	0.566
	Ringer's	34.70		26.05	
sProtein (mg/dl)	Saline	76.37		58.67	0.618
	Ringer's	74.70		60.57	
sCalcium (mmol/l)	Saline	2.213	2.11	1.98	0.372
	Ringer's	2.213	2.14	2.113	
sMagnesium (mmol/l)	Saline	1.004	0.89	0.716	0.981
	Ringer's	0.96	0.85	0.731	
sPhosphate (mmol/l)	Saline	1.48	0.86	0.505	0.576
	Ringer's	1.453	1.02	0.537	
sSodium (mmol/l)	Saline	133.83	134.93	137.24	0.504
	Ringer's	134.13	136.94	137.35	
sPotassium (mmol/l)	Saline	5.056	4.41	3.8	0.722
	Ringer's	5.081	4.52	3.88	
sChloride (mmol/l)	Saline	101.65	111.36	108.83	0.421
	Ringer's	101.37	104.95	109.02	
sCO ₂ (mmol/l)	Saline	8.86	8.21	16.38	0.605
	Ringer's	7.71	8.83	17.00	
sUrea (mmol/l)	Saline	8.9	6.69	4.25	0.314
	Ringer's	9.34	8.58	4.85	
sCreatinine (mmol/l)	Saline	136.96	111.79	80.14	0.716
	Ringer's	139.65	127.11	89.09	

STEP4 症例への適応

症例 72歳、男性

- ・ 主訴：倦怠感
- ・ 現病歴：コントロール不良、20年来の2型糖尿病の既往がある72歳男性。来院2日前から倦怠感を訴え、食欲も落ちていたが、水をよく飲んでいった。来院当日朝から意識が朦朧としており、近医より紹介受診した。
- ・ 既往歴：糖尿病（コントロール不良のためインスリン治療を勧められていた）、HTN、CABG
- ・ 内服：グリメピリド(5)1T1X、シタグリプチン(50)1T1X、ボグリボース(0.3)3T3X、アスピリン(100)1T1X、アトルバスタチン(10)2T1X、バルサルタン(40)1T1X

症例

意識レベル: GCS E3V4M6

BT: 37.7°C、BP: 100/63mmHg、HR: 148bpm、SpO₂: 100%(室内気)
口腔内乾燥著明、胸部、腹部所見なし。

WBC: 8430 / μ l、Hb: 12.1 g/dl、Plt: 19.0 $\times 10^4$ / μ l

Na: 132 mEq/l、K: 4.5 mEq/l、Cl: 97 mEq/l、BUN: 81.0 mg/dl、
Cre: 1.69 mg/dl、Glu: 583 mg/dl、尿ケトン: 3+、HbA1c: 9.9 %

VBG pH: 7.350、pCO₂: 31.4 torr、HCO₃: 16.9 mmol/l、AG: 20.8 mmol/l

→ 糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)

研究患者は自身の診療における患者と似ているか

- 患者群に比べ、症例のほうがアシデミアおよびケトーシスの程度は軽度であった。

<Inclusion criteria>

- ・ 静脈血pH：6.9–7.2 （症例：pH: 7.350）
- ・ 尿 dipstick test：ケトン $\geq$ 2+ （症例：1+）

副作用の分析

- ◆ 低血糖イベントの出現は両群間で有意差はなかった。
- ◆ 生理食塩水群：6例（2回/2人、1回/2人）
- ◆ 乳酸リンゲル液群：0例

医療経済の分析

- 生食 500ml : 149円
- ラクテック 500ml : 155円

STEP5 STEP1-4の見直し

- ・論文にたどりつくまでに多大な時間を使っていないか？
- ・時間を費やし過ぎてはいないか？
- ・患者の価値観を十分に理解できたか？
- ・自分の価値観を押し付け過ぎてはいないか？

⇒論文の検索にはそれほど時間を要さなかった。

また、今回の研究は、対象が治療介入が早急に必要な状況の患者群であり、患者および自分の価値観を十分に検討するよりも治療が優先される状況であった。

論文のまとめ

- ◆ DKAにおいて乳酸リンゲル液を使用することで生理食塩水よりも早くアシドーシスを是正することを示そうとしたが、結果に差はなかった。
- ◆ サンプルサイズが予定よりも少なかったため、正確な比較ができなかったかもしれない。
- ◆ 米国糖尿病学会によればDKAの初期輸液において、生理食塩水と乳酸リンゲル液での違いは言われていない。

選択されたマネジメント

- ◆ 初期輸液として、生食 1 5 0 0 ml投与
- ◆ インスリン持続投与開始
- ◆ 徐々に意識レベルの改善傾向を認めた

Take Home Message

- 乳酸リンゲル液は生食と比較し、pH、DKAの改善までにかかる時間に差はないが、血糖低下までの時間が長くかかる可能性がある。