

令和元年6月12日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10936

研究課題名(和文) 糖尿病合併敗血症患者の急性期血糖降下指数が予後に与える影響の解明

研究課題名(英文) The impact of acute glycaemic index on the outcome in septic patients with presence of diabetes.

研究代表者

江木 盛時 (EGI, MORITOKI)

神戸大学・医学研究科・准教授

研究者番号：20423296

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：敗血症患者を対象とし、ICU入室時のHbA1c値測定と敗血症治療開始後48時間の持続血糖測定を行った。両者より算出される急性期血糖降下指数を算出し、血糖管理指標と敗血症治療中の免疫機能、酸化ストレス反応および患者予後との関連を検討した。ICU治療初期における相対的低血糖の発生は、好中球殺菌能の変化と有意な関連が存在した ( $r=0.503$ ,  $p<0.01$ )。また、ICU治療初期における血糖変動(MAGE)は、酸化ストレス増大と有意に関連した ( $r=0.412$ ,  $p<0.01$ )。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、敗血症診療の初期における血糖管理において、敗血症発症前の血糖管理を加味した血糖降下指数と好中球機能および酸化ストレスとの関係を検討した。敗血症診療中の血糖そのものだけでなく、病前血糖値を加味した指数の方が好中球機能および酸化ストレスとより強い関連を示した。これらの結果は、敗血症診療における至適な血糖管理を検討する上で、有益な情報であり、新たな血糖管理目標を提言する上で重要な情報となる。

研究成果の概要(英文)：We observed HbA1c level in septic patients required intensive care more than 48 hours. We have measured blood glucose using continuous glucose monitoring for first 48 hours. We performed regression analysis between various glycaemic indices and neutrophil function and oxidative stress. We found that there are significant relationship between relative hypoglycemia and Neutrophil sterilizing ability ( $r=0.503$ ,  $p<0.01$ ). We also found that there are significant association between the mean amplitude of glycaemic excursions (MAGE) as index of glycaemic variability and oxidative stress ( $r=0.412$ ,  $p<0.01$ ).

研究分野：集中治療

キーワード：血糖 変動 敗血症 糖尿病 好中球機能 酸化ストレス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### ○敗血症患者の治療成績向上の必要性

世界で年間約 2700 万人の敗血症が発生しており、そのうち、約 800 万人が死亡している。本邦での敗血症患者数は年間数十万人と考えられており、年間約 10 万人の患者が死亡していると考えられている。

#### ○敗血症患者における急性期血糖管理の推奨

急性期血糖管理に関する大規模 RCT では、80-110mg/dL を目標値とする血糖管理により、144-180mg/dL を目標値とする血糖管理と比較して、低血糖の発生率および死亡率が有意に増加した。(N Engl J Med 2009;360)。現在、敗血症患者の血糖管理の目標値は、180 mg/dL 以下が推奨されている。

#### ○敗血症発生のリスク因子である糖尿病

糖尿病は頻繁に生じる生活習慣病の 1 つである。糖尿病の合併は敗血症患者のリスク因子である事が知られている。敗血症患者の約 25% が糖尿病合併患者である。(N Engl J Med. 2015 2009;360)。

#### ○糖尿病患者を合併する敗血症患者の血糖管理のエビデンスの欠如

糖尿病患者を合併する敗血症患者の適正な急性期血糖管理はいまだ不明である。集中治療患者 2748 名を対象としたメタ解析において、糖尿病を合併する集中治療患者では、急性期に血糖値が低下すると死亡率が増加する傾向が報告されている(Diabetes 2006;55)。しかし、国際的ガイドラインは、糖尿病を合併した敗血症患者の血糖管理は、非糖尿病患者と同様に行う事が推奨されている。

#### ○糖尿病患者を合併する敗血症患者の血糖管理の急性期血糖管理に関する研究の重要性

大規模 RCT で示された如く、急性期血糖管理は死亡率に有意な影響を与える重要な治療分野である。頻度の高い慢性疾患である糖尿病を合併する敗血症患者の急性期血糖管理に関する研究を進め、適正な急性期血糖管理を明らかにすることは、患者予後改善のため重要であると考えられる。

### 2. 研究の目的

= 侵襲前後での HbA1c 値の変化を検討した後ろ向き研究 =

HbA1c 値は、直近 1、2 ヶ月間の血糖値を反映すると考えられており、重症化以前の血糖管理を把握するうえで有用である。しかし、侵襲後に測定された HbA1c 値が侵襲前の血糖測定を反映するかどうかはいまだ不明である。本研究の目的は、術後 ICU 入室を要する手術の前後に測定された HbA1c 値を比較し、手術侵襲が HbA1c 値測定に与える影響を検討することである。

= 敗血症患者を対象とした血糖変化指数と予後に関する前向き観察研究 =

主要目的

当院 ICU に入室した敗血症患者を対象とし、ICU 入室時の HbA1c 値測定と敗血症治療開始後 48 時間の持続血糖測定を行い、両者より算出される急性期血糖変化指数を観察する。既知の血糖管理指数(平均血糖・最高血糖・最低血糖・血糖の変動)および急性期血糖変化指数と患者予後・敗血症治療中の免疫機能、酸化ストレス反応及び患者予後との関連を検討することで、敗血症患者において、最も重要な血糖管理の指標を明らかにしたい。

なお、急性期血糖変化指数は下記のように算出する。

- 1) (敗血症治療前血糖値の平均値) (治療初期 48 時間の血糖値の平均値) (mg/dL)
- 2) (敗血症治療前血糖値の平均値) (治療初期 48 時間の血糖値の最低値) (mg/dL)
- 3) (敗血症治療前血糖値の平均値の 80% を治療初期 48 時間に下回った時間) / 48 時間 (%)
- 4) (敗血症治療前血糖値の平均値の 70% を治療初期 48 時間に下回った時間) / 48 時間 (%)

副次目的

既知の血糖管理指数(平均血糖・最高血糖・最低血糖・血糖の変動)および急性期血糖変化指数と血糖調整ホルモンとの関係を検討することで、急性期血糖変化が生じるメカニズムを検討したい。

### 3. 研究の方法

= 侵襲前後での HbA1c 値の変化を検討した後ろ向き研究 =

2009 年-2015 年の間に当院で手術を施行され、術後集中治療を要した患者を対象として、術前 30 日以内に HbA1c 値が測定され、かつ術後 48 時間以内に HbA1c 値を測定した患者を抽出した。ピアソンの相関関数を用い術前術後における 2 つの HbA1c 値の関連を検討し、系統誤差の許容範囲の推定には Bland-Altman 分析を用いた。

= 敗血症患者を対象とした血糖変化指数と予後に関する前向き観察研究 =

以下の選択基準をすべて満たす対象者を、本研究の対象者とした。

(1) 当院 ICU に入室した敗血症患者 (敗血症の基準は Sepsis-39) に準じ、感染が疑われ SOFA score が 2 点以上増加したものとする)

- (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である。
- (3) 48 時間以上 ICU に入室することが予想される患者
- (4) 対象者本人あるいは代諾者から本研究に対して文書による同意が得られている

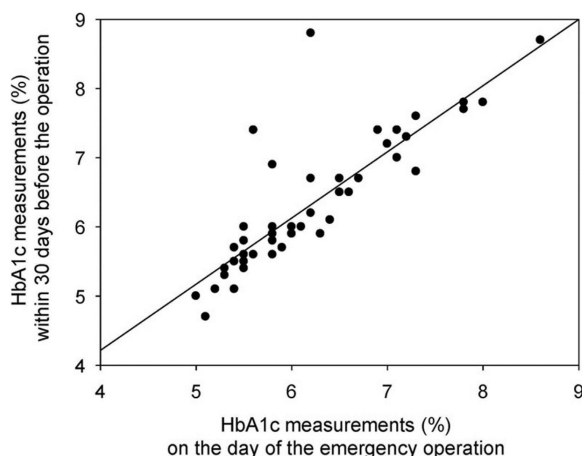
日程	ICU 入室時	ICU 入室 48 時間後
検査項目	○血算・生化学検査・凝固検査・血液ガス分析結果・尿検査 ○免疫機能の評価・酸化ストレスマーカー・血糖調節ホルモンの測定 ○入室前 HbA1c 値	○血算・生化学検査・凝固検査・血液ガス分析結果・尿検査 ○免疫機能の評価・酸化ストレスマーカー・血糖調節ホルモンの測定
観察項目	○血圧・脈拍・SpO2・呼吸数・体温・治療情報・患者情報	○血圧・脈拍・SpO2・呼吸数・体温・治療情報・患者情報
持続血糖測定	48 時間の連続血糖測定	

ICU 入室時 HbA1c 値、敗血症治療開始後 48 時間の血糖の推移、急性期血糖変化指数と免疫機能および酸化ストレス値、血糖調節ホルモンそれぞれとの関連について、直線状の相関関係を認めた場合、Pearson の相関係数を用いて解析した。

#### 4 . 研究成果

= 侵襲前後での HbA1c 値の変化を検討した後ろ向き研究 =

術前 HbA1c 値の平均は 6.3%、術後 HbA1c 値の平均は 6.2%であった。術前および術後 HbA1c 値には有意な相関があり (  $r=0.70$ ,  $p<0.001$  )、平均誤差は -0.12% ( 95%信頼区間; -0.03%, 0.27% ) であった。



= 敗血症患者を対象とした血糖変化指数と予後に関する前向き観察研究 =

敗血症患者を対象とし、ICU 入室時の HbA1c 値測定と敗血症治療開始後 48 時間の持続血糖測定を行った。両者より算出される急性期血糖降下指数を算出し、血糖管理指標と敗血症治療中の免疫機能、酸化ストレス反応および患者予後との関連を検討した。

ICU 治療初期における相対的低血糖の発生は、好中球殺菌能の変化と有意な関連が存在した (  $r=0.503$ ,  $p<0.01$  )。また、ICU 治療初期における血糖変動 ( MAGE ) は、酸化ストレス増大と有意に関連した (  $r=0.412$ ,  $p<0.01$  )。

今後、予後との関連などを検討する予定である。

#### 5 . 主な発表論文等

[ 雑誌論文 ] ( 計 5 件 )

Pre-morbid glycaemic control modifies the interaction between acute hypoglycemia and mortality. Egi M, Krinsley JS, Maurer P, Amin DN, Kanazawa T, Ghandi S, Morita K, Bailey M, Bellomo R. Intensive Care Med. 2016 Apr;42(4):562-571

The optimal target for acute glycaemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M, Egi M. Intensive Care Med. 2017 Jan;43(1):16-28

Glycaemic control in acute illness. Egi M, Furushima N, Makino S, Mizobuchi S. Korean J Anesthesiol. 2017 Dec;70(6):591-595.

Acute glycaemic control in diabetics. How sweet is optimal? Con: Just as sweet as in nondiabetic is better. Egi M.  
J Intensive Care. 2018 Nov 6;6:70. doi: 10

Glycated hemoglobin A1c level on the day of emergency surgery is a marker of preoperative glycaemic control: a retrospective observational study. Hokka M, Egi M, Mizobuchi S.  
BMC Anesthesiol. 2018 Nov 30;18(1):180.

〔学会発表〕(計7件)

Glycated hemoglobin A1c on the day of emergency surgery is a marker of preoperative glycaemic control.  
Mai Hokka, Moritoki Egi, Satoshi Mizobuchi  
29th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine(2016 10/1 - 10/5)  
Milano

The Glucose Control in Critically ill with diabetic mellitus  
Moritoki Egi  
The 35th Annual Conference of the KSCCM, The 16th Joint Scientific Congress of the KSCCM and JSICM (2016 4/22-4/23) Seoul

Glycaemic control in critically ill patients  
Moritoki Egi  
Asian Transplantation Week 2017 (2017 10/18 - 10/22) Incheon

Postoperative Relative Increase of Blood Glucose Level in Patients with Preoperative Hyperglycemia; Its Association with the Risk of Delirium after Cardiac Surgery  
Nana Furushima, M.D., Moritoki Egi, M.D., Ph.D., Mai Hokka, M.D., Momoka Tonan, M.D., Daichi Fujimoto, M.D., Satoshi Mizobuchi, M.D., Ph.D.  
American Society of Anesthesiologists Annual Meeting 2018 (10/13-10/17) San Francisco

Incidence of intraoperative hypoglycemia during aortic arch replacement using cardioplegic solution with a low glucose concentration: effect of circulatory arrest  
Junji Wakabayashi, Moritoki Egi, Kenta Kubota, Satoshi Mizobuchi  
Euroanaesthesia 2018 (6/2-6/4) Copenhagen

弓部大動脈置換術の循環停止期間中において低血糖発生危険度は増加するか？  
若林 潤二、江木 盛時、出田 眞一郎、三住 拓誉、眞田 かなえ、溝淵 知司  
日本麻酔科学会第64回学術集会 (2017 6/8-6/10) 神戸

心臓血管手術後患者において、術前予測平均血糖を基準とした相対的術後血糖上昇率は術後せん妄発生と関連する  
古島 夏奈、江木 盛時、東南 杏香、藤本 大地、法華 真衣、溝淵 知司  
日本麻酔科学会第65回学術集会 (2018 5/17-5/19) 横浜

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：

種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
特になし。

## 6. 研究組織

(1)研究分担者  
特になし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：若林 潤二、古島 夏奈、法華 真衣、溝渕知司

ローマ字氏名：Junji Wakabayashi, Nana Furushima, Mai Hokka, Satoshi Mizobuchi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。