

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11571

研究課題名（和文）重症患者の早期経腸栄養における栄養剤組成が血糖変動に及ぼす影響の検討

研究課題名（英文）Randomized controlled trial of the effect of low carbohydrate and high fat diet on blood glucose variation in critically ill patients

研究代表者

山田 知輝（Yamada, Tomoki）

大阪大学・医学系研究科・招へい教員

研究者番号：40623434

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）：重症患者では早期経腸栄養と適切な血糖管理が推奨され、かつ、血糖値の変動が大きいと死亡率が上昇するとされている。早期経腸栄養を施行する重症成人患者に、標準流動食と異なる栄養組成の低糖質制限経腸栄養製品を投与した場合の血糖変動を血液ガス法ならびにFlash glucose monitoring（FGM）法により観察した。

低糖質制限経腸栄養製品群（F群）は12名、標準流動食群（S群）11名であった。死亡率など経過に有意差はなかった。6時間ごとに測定した血液ガス分析での血糖値変動はF群で小さい傾向があり、FGM法での検討でもF群で小さく、70-139mg/dlの至適血糖値内の時間もF群で延長した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回は予後への影響までは示せなかったが、早期経腸栄養を糖質制限経腸栄養製品にすることで、通常の管理で血糖変動が小さく、高いTIR率を達成できたことが示唆された。これらのことが重症患者予後を改善することは既報のごとくであり、経腸栄養の組成が変わるだけで血糖変動が抑えられることで、その管理が容易になり、患者予後にも良い影響を及ぼす可能性は十分あると考える。重症患者の全身管理は注意を要すべき事項が多岐にわたり、投与栄養剤を変更するだけで血糖変動を抑えられることは、治療成績にも医療経済にも良い影響を与えると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In recent years, early enteral nutrition has been recommended for nutrition management in critically ill patients. The other hand, hyperglycemia, hypoglycemia, glycemic variability, and reduced time in targeted blood glucose range (TIR) is associated with increased risk of death in critically ill patients. We studied the effect of low carbohydrate and high fat diet on blood glucose variation in critically ill patients using blood gas analysis and flash glucose monitoring (FGM) methods.

The low carbohydrate and high fat diet group (F group) included 12 patients and the standard liquid diet group (S group) included 11 patients. There was no significant difference in the prognosis such as mortality. Blood glucose variation measured by blood gas analysis measured every 6 hours tend to be small in the F group. And by the FGM methods, blood glucose variation was significantly smaller and the time in range of 70-139 mg/dl was longer in the F group.

研究分野：集中治療医学

キーワード：血糖管理 早期経腸栄養 血糖変動 臨床栄養 重症患者

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

侵襲を受けた患者は、炎症性サイトカイン、カテコラミンなどを放出し肝臓での糖新生亢進などをきたし高血糖になるほか、インスリン抵抗性が増すことや、治療での栄養投与や糖質コルチコイド、血管収縮薬などにより高血糖をきたす。このことで生命予後や合併症に影響を及ぼすことがよく知られている。特に非糖尿病患者において、高血糖は死亡率を上昇させる要因である。重症患者の栄養管理での至適血糖管理目標についても複数の RCT があり、これらの結果から各種急性期治療のガイドラインで血糖管理目標は 110-180 mg/dl の範囲内とされている。

一方で近年、重症患者に対する栄養管理として入院早期からの経腸栄養が推奨されているが、経腸栄養での投与栄養素の違いで血糖値を抑えることはできるのかということに関しては十分な研究がされていない。

糖質制限経腸栄養製品群は糖質含有量を抑え、脂肪含有量を増やすことで、血糖上昇を抑えるというコンセプトの栄養剤であり、2 型糖尿病患者への長期投与中における血糖管理での有用性が示されており、アボットニュートリション社のグルセルナ®-EX が市販されている。しかし、糖質制限経腸栄養製品の、集中治療領域での侵襲に伴う高血糖をはじめとする代謝異常に対する有用性についての研究は少ない。我々は以前に糖質制限経腸栄養製品を早期経腸栄養として救命救急センター入院患者に対して用い、Historical cohort study で重症患者の血糖・栄養管理に有効である可能性があることを報告した(山田知輝、清水健太郎、小倉裕司: ヒューマンニュートリション 2015 ; 35: 25-32)。

さらには、重症患者においてその管理中の血糖値の変動が大きいと死亡率が上昇することが示されており (Egi, et al. Anesthesiology. 2006; 105:244-52) 糖質制限経腸栄養製品でその変動を抑えられたというデータもある(中本ら、未発表)。このことから、糖質制限経腸栄養製品が血糖を低く抑えることだけでなく、その血糖値変動を抑えることで重症患者の予後改善につながることを期待できる。

肯定的なデータがまだまだ少ないことから、日本版重症患者の栄養管理ガイドラインでは、糖質制限経腸栄養製品を重症患者に対してルーチンには使用しないことを弱く推奨(2D)となっている。しかしながらこれまでの研究の結果を踏まえ、集中治療領域で糖質制限経腸栄養製品を用いる経腸栄養管理は有用である可能性があり、我々は有用性、安全性を前向き研究で評価することが必要と考えた。

また、近年では Flash glucose monitoring (FGM) 法とよばれる持続血糖測定法 (Bailey T, et al. Technol Ther. 2015; 17(11):787-94.) が市販されており血糖変動に関する検討もより多くされるようになってきている。しかしながらこの方法を用いて集中治療領域での侵襲に伴う高血糖について検討した報告は未だ少ない。

さらには、近年血糖管理において、目標血糖値 (mg/dL) 帯域に入っている時間の割合 (Time in range : TIR) % という概念が注目されてきており、70-140 mg/dL の TIR が 80% 以上であることが非糖尿病重症成人患者の生存率の増加と独立して関連していることも示されている (Krinsley&Preiser. Critical Care. 2015; 19:179)。非糖尿病の重症患者における TIR の重要性を検討した研究は依然少ない。

2. 研究の目的

本研究では、人工呼吸を要し、早期経腸栄養を施行する重症患者を対象に、標準組成栄養剤もしくは糖質制限経腸栄養製品を投与した場合の日内および日間血糖変動を血液ガス法により評価し、栄養剤組成が血糖変動に及ぼす影響を前向きに比較・検討する。同時にインスリン使用量、内因性インスリンの動向、術後感染性合併症の発生率、人工呼吸管理日数、消化器症状の発生率などの臨床的指標についても両群で比較検討する。また、Flash glucose monitoring (FGM) 法を用いた持続血糖測定による血糖変動についても両群で比較検討し、経腸栄養剤の組成による効果を明らかにする。

3. 研究の方法

前向き探索的非盲検群間比較研究として行った。非糖尿病の重症患者を無作為に標準流動食群と糖質制限経腸栄養製品群に割り付け、5 日間以上投与し、両群での血糖変動を観察した。本研究は大阪警察病院倫理委員会の承認を得て行った。

2017 年 10 月から 2019 年 6 月の間に、大阪警察病院救命救急科・救命 ICU に入院した患者で、(a) 選択基準をすべて満たし、かつ (b) 除外基準のいずれにも該当しない者を対象とした。これらの患者には必ず同意を得ており、同意を得られなかった症例に関しては割り付けないこととした。

(a) 選択基準

ICU 入室後 48 時間以内に経腸栄養を開始できる患者

人工呼吸管理を要する患者

年齢 18 歳以上の患者

本試験に参加の意思があり、文書により本人あるいは親族の同意の取得できること

(b) 除外基準

上記選択基準を満たさない患者
腎不全などによりほかの病態別栄養剤を必要とする患者
経腸栄養開始前にインスリンを投与されている患者
中心静脈栄養の併用が必要な患者
その他、研究責任者が対象者として不適当と判断した患者

対象患者を同意取得後、無作為に糖質制限経腸栄養製品群：F (high-Fat low-carbohydrate enteral formula) 群または標準流動食群：S (Standard enteral formula) 群のどちらかに割り付け、5日間以上経腸栄養を投与し、両群での血糖変動を観察した。割り付けには置換ブロック法(ブロックサイズ4)を用いた。またFlash glucose monitoring (FGM)法の測定器であるFreeStyle Libre Pro®をすべての対象患者に装着し、測定を開始した。

投与栄養剤は下記の通りとした。

F群(糖質制限経腸栄養製品群)

グルセルナ-REX™ 1kcal/ml PFC比17:50:33 浸透圧560mOsm/L
100kcal当たり たん白質4.2g、脂質5.6g、炭水化物9.7g

S群(標準流動食群)

E-7® 1kcal/ml PFC比20:18:62 浸透圧340mOsm/L
100kcal当たり たん白質5.0g、脂質2.0g、炭水化物16.3g

経腸栄養は全身状態安定後速やかに8Fr経腸栄養チューブから胃内投与を開始した。経腸栄養開始日よりグルセルナ-REX™またはE-7®を選択し投与した。20ml/時での持続投与から開始し、経過を見ながら投与量を増量した。維持量まで漸増し、経腸栄養ポンプを用いた持続投与から開始し、全身状態・栄養投与量共に安定後、間欠投与に切り替えた。目標経腸投与カロリー到達日は栄養投与量が20kcal/kg/dayを超えた時点とした。血糖値80mg/dl以上200mg/dl以下を目標とし、インスリン持続静脈内投与は血糖200mg/dl以上が2ポイント以上継続した時点で開始した。血糖測定には血液ガス簡易測定器を使用した。

測定項目は 背景情報(年齢、性別、病歴、診断名) 身体計測(体重、BMI: Body mass index)

6時間ごとの血液ガス分析による血糖値 インスリン投与量 臨床経過(在院日数、ICU日数、人工呼吸管理期間など) 糖代謝関連検査(HbA1c、尿中Cペプチド・活性型GLP-1) Flash glucose monitoring (FGM)法による血糖変動、とした。活性型GLP-1、尿中Cペプチドは初日と1週間後に測定した。

また、「感染合併症」は経過中の新たな感染に対して抗生剤の再開・変更などを必要としたイベント、「消化管合併症」は下痢や蠕動不全などで経腸栄養を中止・減量したイベント、と定義した。

Flash glucose monitoring (FGM)法では測定中に不具合で計測できなかった症例を除いてデータを得た。

主要評価項目は観察期間中の血液ガス簡易測定器による1日4点測定血糖値の標準偏差、とし、副次的評価項目として 高血糖(>180mg/dL)の時間帯の割合、低血糖(<70mg/dL)の時間帯の割合、インスリン使用量、感染性合併症の発生率、消化管合併症の発生率、ICU病日・入院病日、人工呼吸管理日数、活性型GLP-1、尿中Cペプチドの推移(内因性インスリン量の評価) Flash glucose monitoring (FGM)法による血糖値・標準偏差・血糖変動幅総面積・MAGE: mean amplitude of glycemic excursions (平均+SD以上の血糖変動をした際の血糖値の差の平均値)・TIR%(血糖値70-139 mg/dLの範囲内である時間の割合)とした。

患者背景や臨床経過についての統計解析には、連続変数はマン・ホイットニーの検定(Mann-Whitney Test) 2値変数は2検定を用いた。活性型GLP-1、尿中Cペプチドの推移の両群間における変化の比較には各値の対数の差を用いて、マン・ホイットニーの検定で評価した。FGM法で得られた15分ごとの血糖値をEasyGV®(available free for non-commercial use at www.easygv.co.uk)に入力し、FGM法での平均血糖値、標準偏差、MAGEを算出した。また血糖変動幅総面積は得られた測定値から15分毎の台形の面積を合算して算出した。統計解析ソフトウェアとしてはSPSS 22.0 J statistical software package (SPSS Inc., Chicago, Illinois)を用いた。

4. 研究成果

F群(糖質制限経腸栄養製品群)12名、S群(標準流動食群)11名が対象患者として登録できた。患者背景を表1に示す。全くの偶然ではあるが、F群で男性に、S群で女性に偏ってしまった(p=0.03)。その他、疾患、年齢、BMI、HbA1c、APACHE スコア、SOFAスコア、経腸栄養スケジューリングに両群間の差は見られなかった。

血液ガス分析装置で測定した血糖値を図1に示し、期間ごとの血糖値・標準偏差を表2に示す。5日間、7日間の期間において、血糖変動を抑える傾向を認めたが明らかな有意差は認めなかった。

臨床経過を表3に示す。両群間に明らかな差は認めなかった。

表1 患者背景

	F群(糖質制限経腸栄養製品群)	S群(標準流動食群)	p
全体	12	11	
男性	9	3	0.03
女性	3	8	
疾患内訳			0.387
感染症	8	7	
蘇生後	2	0	
心不全	1	1	
その他	1	3	
FGM施行	11	9	0.466
年齢(歳)	78(66-82)	74(56-82)	0.525
BMI	22.1(17.2-26.7)	23.7(22.9-27.5)	0.316
HbA1c(%)	5.5(5.2-5.7)	5.8(5.3-6.1)	0.318
APACHE-II score	11.5(7.3-16.8)	8(6-16)	0.525
SOFA score	5(4-7.8)	6(4-7)	1
EN開始までの日数(日)	1(1-1)	1(1-1)	0.786
EN目標までの日数(日)	3(3-6)	3(2-4)	0.562
間欠投与開始病日(日)	7.5(5-9)	7(5-11)	0.654

中央値(四分位範囲)で示す。連続値はMann-Whitney U Testで、度数は χ^2 検定を用いた。
EN:enteral nutrition, BMI:Body Mass Index, FGM:Flash glucose monitoring

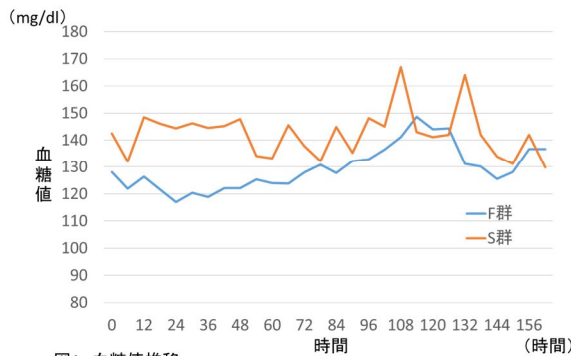


図1 血糖値推移

表2 血糖値と標準偏差

	F群(糖質制限経腸栄養製品群)	S群(標準流動食群)	p
症例数	12	11	
全期間			
血糖値	123.6(114.5-132.2)	125.6(119.0-162.0)	0.295
標準偏差	19.6(12.3-22.1)	22.9(17.1-45.5)	0.085
5日間			
血糖値	120.4(113.2-128.1)	131.1(122.5-173.5)	0.11
標準偏差	14.4(11.4-22.6)	24.7(15.0-30.1)	0.056
7日間			
血糖値	123.3(113.8-129.1)	125.1(123.0-168.0)	0.325
標準偏差	19.1(12.2-21.8)	22.1(16.6-44.2)	0.097

中央値(四分位範囲)で示す。Mann-Whitney U Testを用いた。

表3 臨床経過

	F群(糖質制限経腸栄養製品群)	S群(標準流動食群)	p
全体	12	11	
生存	10	11	0.281
死亡	2	0	
気管切開	6	2	0.122
TPN使用	2	0	0.261
インスリン使用	1	3	0.261
7日間の高血糖割合(%)	0(0-0)	0(0-27.6)	0.288
7日間の低血糖割合(%)	0(0-0)	0(0-0)	1
インスリン使用量(単位/7日間)	0(0-0)	0(0-11)	0.525
感染合併症	0	1	0.478
消化管合併症	1	1	0.739
ICU病日(日)	16(6-21)	16(11-20)	0.525
入院病日(日)	28(20-48)	26(22-58)	0.833
人工呼吸器日数(日)	16(6-25)	12(8-15)	0.976
VFDs(日)	18(0-23)	17(10-48)	0.347

中央値(四分位範囲)で示す。連続値はMann-Whitney U Testで、度数は χ^2 検定を用いた。
TPN:Total Parenteral Nutrition, VFDs:Ventilator free days

内因性インスリン量の評価目的に、活性型 GLP-1、尿中 C ペプチドを研究開始時と 1 週間後に測定したところ、対数変化率で F 群 0(-0.29 - 0.39)、S 群 0.99(0 - 1.60)で p=0.051 と S 群でより増加の傾向が見られた(図 2)。C-ペプチドには変化がなかった(図 3)。このことは実際の内因性インスリン産生量には糖質制限経腸栄養製品と標準流動食では大きな差がなかったものの、インスリンを分泌させようとする働きとしての GLP-1 産生は標準栄養剤の方が大きく、これは標準流動食で血糖がより上がる・より変動するために GLP-1 がより多く産生されるのか、糖質制限経腸栄養製そのものが GLP-1 産生も抑えているものなのかは今後検討が必要である。

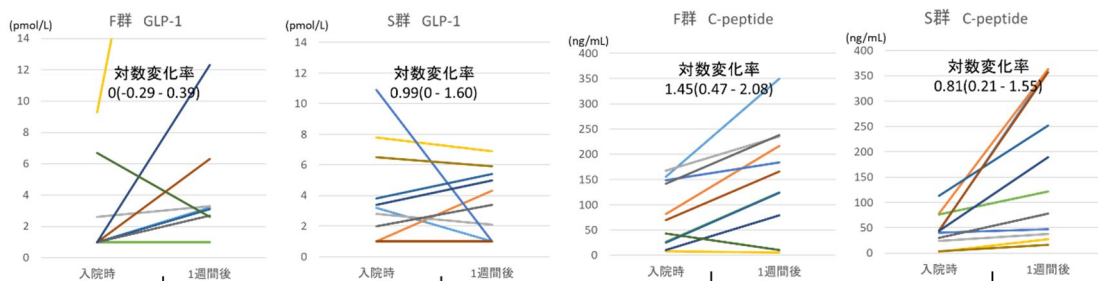


図2 GLP-1 両群間における変化の比較には各値の対数の差を用いて、マン・ホイットニーの検定で評価した。

図3 尿中C-ペプチド 両群間における変化の比較には各値の対数の差を用いて、マン・ホイットニーの検定で評価した。

FGM は F 群 1 人、S 群 2 人で測定器の不具合で測定できず、F 群 11 名、S 群 9 名の測定となった。7 日間と 10 日間で検討した結果を表 4、5 にそれぞれ示す。血液ガス分析での検討と同様で、標準偏差・MAGE は F 群で押さえられているようであるが、7 日間では有意差は認めなかった。10 日間で差がはっきりした一因として、表 1 のごとく 7 日を超えたところから間欠投与が始まる症例が多く、その場合でも血液ガス分析は食前測定だが、持続血糖測定で食中、食後も測定しているため、より血糖の上がりやすい標準流動食で変動がより大きくなったものと思われる。ここで特筆すべきは、TIR%である。糖質制限経腸栄養製品群において 10 日間で中央値 90%を達成しており、標準流動食群よりも高い傾向があった。最近の研究で ICU 患者においても血糖値を 70～139 mg/dL の範囲で 80%以上の時間を維持された重症患者は、そうでなかった患者と比較して生存率が增加することが示された。(Michael J Lanspa, et al. CHEST 2019; 156(5):878-886) しかしながら TIR の維持という観点で経腸栄養の種類について論じた研究は報告されておらず、糖質制限流動食が TIR の維持に優れており、ひいては生存率にも関わる可能性がある。また MAGE においても台湾の研究において重症敗血症患者の ICU 入院から 24 時間以内の MAGE が 65mg/dL 以上であることが 30 日間の死亡率の増加と独立して関連していることが示されている (Chao et al. Ann Intensive Care. 2020; 10:17)。当研究では MAGE 65mg/dL は大きく下回っており、糖質制限経腸栄養製品でより低く抑えられていることから、この有用性も示唆される。

表4 FGMでの7日間の血糖変動

	F群(糖質制限経腸栄養製品群)	S群(標準流動食群)	p
全体	11	9	
平均血糖値(mg/dl)	94.4(75.1-100.8)	96.0(82.6-114.4)	0.71
血糖値の標準偏差(mg/dl)	16.5(10.9-18.4)	21.3(15.5-36.4)	0.175
MAGE(mg/dl)	29.2(21.8-41.7)	45.2(30.1-80.9)	0.112
1日当たりの血糖変動幅総面積(mg・H/dl)	2263.4 (1800.0-2415.6)	2301.7 (1980.5-2743.0)	0.71
高血糖割合(%)	0(0-0)	0(0-5.8)	0.23
低血糖割合(%)	5.1(1.4-30.2)	11.2(4.1-18.9)	0.456
TIR率(70<血糖値<140)(%)	89.3(66.5-97.0)	81.0(58.2-92.1)	0.261

中央値(四分位範囲)で示す。解析はMann-Whitney U Testを用いた。
MAGE;mean amplitude of glycemic excursions, TIR; Time In Range

表5 FGMでの10日間の血糖変動

	F群(糖質制限経腸栄養製品群)	S群(標準流動食群)	p
全体	11	9	
平均血糖値(mg/dl)	92.1(77.6-102.7)	92.0(81.2-107.5)	0.824
血糖値の標準偏差(mg/dl)	16.5(10.6-18.1)	24.0(18.9-36.4)	0.02
MAGE(mg/dl)	28.1(21.9-48.2)	53.5(38.6-79.9)	0.012
1日当たりの血糖変動幅総面積(mg・H/dl)	2209.2 (1861.5-2460.5)	2205.1 (1046.6-2576.0)	0.766
高血糖割合(%)	0(0-0)	0(0-4.6)	0.23
低血糖割合(%)	8.4(1.4-24.0)	15.1(13.2-24.6)	0.08
TIR率(70<血糖値<140)(%)	90.6(65.0-97.9)	77.1(61.4-80.9)	0.08

中央値(四分位範囲)で示す。解析はMann-Whitney U Testを用いた。
MAGE;mean amplitude of glycemic excursions, TIR; Time In Range

以前の我々の研究(山田知輝、清水健太郎、小倉裕司: ヒューマンニュートリション 2015; 35: 25-32)では、糖質制限経腸栄養製品により血糖値を抑える傾向があること、脂質代謝を悪化させないこととともに人工呼吸期間を短縮させることを示した。今回は人工呼吸期間については差を認めなかったが、これは以前の研究が Historical cohort studyであったこととともに、標準流動食群の血糖コントロールも決して悪くはなく、全体的に全身管理が良くなっていることも影響していたと考えられる。そして、その中でも糖質制限経腸栄養製品で、特にインスリン量が増えたわけでもなく、同様の管理で血糖変動が小さく、高い TIR 率を達成できたことは、今後重症患者の予後にも関わる可能性が十分あると考えている。

以上より、今回の研究では糖質制限経腸栄養製品を ICU 患者に用いることで、血糖変動を抑えられる可能性があるが、患者転帰などに差は見いだせなかった。しかしながら、経腸栄養の組成が変わるだけで血糖変動が抑えられることで、その管理が容易になり、患者予後にも良い影響を及ぼす可能性は十分あると考える。今後も症例を蓄積し、評価していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山田知輝
2. 発表標題 重症患者の血糖変動に着目した新たな試み：血糖管理向上を目指して
3. 学会等名 第45回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田知輝
2. 発表標題 重症患者の血糖変動に着目した新たな試み：血糖管理向上を目指して
3. 学会等名 第45回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田知輝
2. 発表標題 重症患者の早期経腸栄養における糖質制限経腸栄養製品の有用性の検討
3. 学会等名 第22回日本臨床救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田知輝、小倉裕司、清水健太郎、廣瀬智也、小川新史、水島靖明、嶋津岳士
2. 発表標題 重症患者の早期経腸栄養における栄養剤組成が血糖変動に及ぼす影響の検討
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	清水 健太郎 (Shimizu Kentaro) (60379203)	大阪大学・医学部附属病院・助教 (14401)	
研究分担者	小川 新史 (Ogawa Yoshihito) (60623436)	大阪大学・医学系研究科・招へい教員 (14401)	
研究分担者	小倉 裕司 (Ogura Hiroshi) (70301265)	大阪大学・医学系研究科・准教授 (14401)	
研究分担者	廣瀬 智也 (Hirose Tomoya) (70597509)	大阪大学・医学系研究科・招へい教員 (14401)	