

平成 21 年 5 月 8 日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18791079  
 研究課題名 (和文) 集中治療患者の持続血糖モニタリングと人工膵臓による血糖管理  
 研究課題名 (英文) Continuous glucose monitoring and glucose control in critically ill patients.  
 研究代表者  
 江木 盛時 (EGI MORITOKI)  
 岡山大学・医学部・歯学部附属病院・医員  
 研究者番号：20423296

研究成果の概要：本研究は、高度侵襲手術患者や集中治療成人患者における血糖管理に着目し、当該患者群で、1) 持続血糖測定の安全性と信頼度を確認すること、2) 持続血糖測定を用いた詳細な血糖測定を行うことで、血糖管理が予後に与えるメカニズムを検証すること、および3) 安全な血糖管理法を持続血糖測定によって検証することを目的に行われた。

本研究期間中、高度侵襲手術患者や集中治療成人患者で、24-72時間の持続血糖測定を行い、1) 持続血糖測定の信頼度試験、2) 心臓手術中の血糖値と術後臓器障害および酸化ストレスの関係の観察研究、3) パラチノースを使用した血糖降下療法の無作為化試験を施行した。各研究結果は、国内・国際学会で報告し、国際雑誌に投稿中である。

現行の持続血糖測定機器では、新生児・小児での血糖測定は困難であるが、小型が進んだ際の研究を円滑にするために、小児患者の血糖管理に関しても、Pilot data を集積した。この結果は、国際雑誌に投稿し採用され、2008 年度日本集中治療医学会論文奨励賞を受賞した。

## 交付額

(金額単位：円)

|         | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2006 年度 | 1,800,000 | 0       | 1,800,000 |
| 2007 年度 | 600,000   | 0       | 600,000   |
| 2008 年度 | 600,000   | 180,000 | 780,000   |
| 年度      |           |         |           |
| 年度      |           |         |           |
| 総計      | 3,000,000 | 180,000 | 3,180,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：集中治療，急性期，重症患者，血糖，インスリン，持続血糖測定，人工膵臓

## 1. 研究開始当初の背景

集中治療を要する重症患者が、インスリン抵抗性高血糖を生じることがよく知られてきた(N Engl J Med 1987;317:403-8)。2001年、Intensive Insulin Therapy(目標血糖値;80-110mg/dLに保つ集中血糖値コントロール)が、一般的治療(目標血糖値;180-200 mg/dL)と比較して外科系重症

患者のICU死亡率を43%減少させる事が報告された(N Engl J Med 2001;345:1359-67)。以降、集中治療領域での血糖値管理の重要性は非常に高くなってきた。ICU患者を対象とした血糖管理に着目した臨床研究の問題点として以下の2点が挙げられる。

① 血糖値コントロールがICU患者予後を改善するメカニズムが不透明

②使用されている血糖値Data (平均血糖)が、実際の血糖値を代表しているか不透明。血糖管理に着目した臨床研究では、臨床業務で測定された血糖値を集積しており、血糖値は一日平均数回しか集積されていない。また、血糖値測定は均一の間隔で集積されておらず、特に異常血糖測定後は短時間の内に頻回に測定、集積される。このように、Point to pointで測定された測定値の平均が実際の血糖値コントロールの代表値であるかどうかは不明であり、血糖値と予後の関係を解析する上で大きなBiasとなりうる。この問題を解決し、より正確な血糖値コントロールの解析を行うために、持続血糖測定が有用と考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究は、以下の4つの研究の目的で行われた。

1) 持続血糖測定の安全性と信頼度を確認すること、2) 持続血糖測定を用いた詳細な血糖測定を行うことで、血糖管理が患者予後に与えるメカニズムを検証すること、3) 安全な血糖管理法を持続血糖測定によって検証すること、4) 将来、重症小児患者に持続血糖測定を適応し、研究を行うための Pilot data の収集。

## 3. 研究の方法

### 1) 持続血糖測定の信頼度試験

食道癌手術、心臓手術を施行された患者において持続血糖測定し、同時に簡易血糖値測定器、血液ガス測定器で血糖測定し、持続血糖測定値の信頼性を検討する。以下に記載する人工心肺中の血糖測定を行うために人工心肺中(無拍動、低体温)の信頼度試験も行った。

### 2) 心臓手術中の血糖値と術後臓器障害および酸化ストレスの関心の観察研究

慢性糖尿病患者では、腎不全を含む糖尿病関連合併症は高血糖によって惹起される。心臓手術後腎機能障害と酸化ストレスに、人工心肺中の血糖値がどのように関与するか検討した。

### 3) パラチノースを使用した血糖降下療法の無作為化試験

インスリンを使用した血糖降下療法は、低血糖の危険性を増加させる。パラチノースは、糖尿病患者のインスリン抵抗性を改善させ、低血糖の危険なく、血糖を低下させる。このパラチノースを主体とした経腸栄養が食道癌術後患者の術後高血糖を予防しうるかを一般的な栄養食との無作為化 Cross-over 試験を行い検証した。

### 4) 小児心臓手術後患者の血糖値および投与カロリーと患者死亡の関心の観察研究

小児心臓術後患者の死亡率は約 0.5%と非常

に低い、腎不全を生じ腹膜透析を要した患者の死亡率は約 50%と高く、救命率の向上が求められる患者群である。この患者群において、投与カロリー・インスリン投与量・血糖値・腹膜透析中の糖濃度がどのように患者死亡に関連しているかを後ろ向きに検討した。

## 4. 研究成果

### 1) 持続血糖測定の信頼度試験

ICU入室中の集中治療患者あるいは高度侵襲手術中の患者計63名で持続血糖測定を24-72時間施行した。

持続血糖測定器(STG-22)による血糖値は、同時に測定された血液ガス分析機および簡易型血糖測定器と有意な相関(血液ガス分析機;  $p < 0.0001$ ,  $R^2 = 0.989$ ;  $p < 0.0001$ ,  $R^2 = 0.974$ ) 持続血糖測定機による血糖値は、同時に測定された血液ガス分析機および簡易型血糖測定器と有意な相関(血液ガス分析機;  $p < 0.0001$ ,  $R^2 = 0.989$ ;  $p < 0.0001$ ,  $R^2 = 0.981$ )

### 2) 心臓手術中の血糖値と術後臓器障害および酸化ストレスの関心の観察研究

16名の人工心肺を要する心臓手術患者において、持続血糖測定を行った。術後腎機能障害は、術後48時間以内の最大クレアチニン上昇度( $\Delta$ Cre)で評価した。術後酸化ストレスは、と尿中8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)で評価した。人工心肺中の平均血糖値は、 $\Delta$ Creと有意に相関した( $R = 0.69$ ,  $P = 0.003$ )。また、平均血糖値は、術後の酸化ストレスの程度とも有意に相関した( $R = 0.54$ ,  $P = 0.03$ )。人工心肺を要する心臓術後の腎障害に、血糖値上昇による酸化ストレスの惹起が関係する可能性が示唆された。

### 3) パラチノースを使用した血糖降下療法の無作為化試験

### 4) 小児心臓手術後患者の血糖値および投与カロリーと患者死亡の関心の観察研究

小児心臓術後患者で集中治療室入室後腹膜透析を要した40患者において、投与カロリー・インスリン投与量・血糖値・腹膜透析中の糖濃度がどのように患者死亡に関連しているかを後ろ向きに検討した。腹膜透析中の平均血糖は、患者死亡に有意に関連していたが、腹膜透析を施行していない時期の平均血糖は死亡との関連はなかった。腹膜透析中のインスリン投与量・静脈カロリー投与量は、死亡に関連したが、経腸カロリー投与量は死亡と関連しなかった。多変量解析により、患者重症度を調整した後も、腹膜透析中の卑近血糖と静脈カロリー投与量は死亡に有意に関連した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

1) Egi M, Morimatsu H, Toda Y, Matsusaki T, Suzuki S, Shimizu K, Iwasaki T, Takeuchi M, Bellomo R, Morita K

Hyperglycemia and the outcome of pediatric cardiac surgery patients requiring peritoneal dialysis.

Int J Artif Organs. 31(4):309-16 2008.

査読あり

(2008年度日本集中治療医学会論文奨励賞受賞)

2) 江木盛時

重症患者における血糖管理; 糖尿病患者の血糖管理

ICUとCCU, 32(10):795-803, 2008.

査読なし

3) Fujiwara T, Naomoto Y, Motoki T, Shigemitsu K, Shirakawa Y, Yamatsuji T, Kataoka M, Haisa M, Fujiwara T, Egi M, Morimatsu H, Hanazaki M, Katayama H, Morita K, Mizumoto K, Asou T, Arima H, Sasaki H, Matsuura M, Gunduz M, Tanaka N.

Effects of a Novel Palatinose Based Enteral Formula (MHN-01) Carbohydrate-adjusted Fluid Diet in Improving the Metabolism of Carbohydrates and Lipids in Patients with Esophageal Cancer Complicated by Diabetes Mellitus. J Surg Res. 138(2):231-40 2007.

査読あり

4) 江木盛時, 森松博史, 片山浩, 森田潔

ICUにおける代謝管理と長期予後

ICUとCCU, 31(7):527-534, 2007.

査読なし

[学会発表] (計17件)

1) 2009年2月 日本集中治療学会  
学会論文奨励賞受賞講演

Hyperglycemia and the outcome of pediatric cardiac surgery patients requiring peritoneal dialysis 江木盛時, 森松博史, 戸田雄一郎, 松崎孝, 鈴木聡, 清水一好, 岩崎達雄, 竹内護, 森田潔

2) 2009年2月 日本集中治療学会  
周術期急性高血糖に対するパラチノース含有糖質調整流動食; Randomized Cross-over Trial

江木盛時, 鈴木聡, 松崎孝, 清水一好, 森松博史, 戸田雄一郎, 溝渕知司, 片山浩, 横山正尚, 森田潔

3) 2009年2月 徳島医学会学術集会  
重症患者の血糖管理  
江木盛時

4) 2009年2月 Society of critical care medicine annual congress (USA, ナッシュビル)

The palatinose -based enteral formula on post surgical hyperglycemia; Randomized cross over trial

Moritoki Egi, Hiroshi Morimatsu, Yuichiro Toda, Tomoki Yamatsuji, Naomoto Yoshio, Hiroshi Katayama, Masanao Yokoyama, Hidekazu Arai, Kiyoshi Morita

5) 2008年10月 American society of anesthesiology (USA, フロリダ)  
Continuous Glucose Measurement during Cardio-Pulmonary Bypass; Association with Short Term Outcome

Moritoki Egi, Kazuyoshi Shimizu, Yuichiro Toda, Tatsuo Iwasaki, Kiyoshi Morita

6) 2008年10月 American society of anesthesiology (USA, フロリダ)  
Effect of Palatinose-Based Formula on Glycemia in Esophagectomy Patients; Randomized Cross-Over Trial  
Moritoki Egi, Morimatsu Hiroshi, Yuichiro Toda, Satoshi Suzuki, Kiyoshi Morita

7) 2008年7月 BASIS (韓国、ソウル)  
Blood glucose in intensive care.  
Moritoki Egi

8) 2008年6月 日本麻酔科学会学術集会 (横浜)  
人工心肺中の高血糖と患者短期予後; 持続血糖測定を用いた評価  
江木盛時

9) 2008年5月 日本SHOCK学会 (東京)  
本邦におけるSurviving sepsis campaign guideline の現状と将来について; Glycemic Control in the Intensive Care Unit: Why We Should Wait for NICE-SUGAR  
江木盛時

10) 2007年10月 American society of anesthesiology (USA, サンフランシスコ)  
The reliability of continuous blood glucose measurements during cardiac surgery.

Moritoki Egi, Kazuyoshi Shimizu, Yuichiro Toda, Hiroshi Morimatsu, Kiyoshi Morita

11) 2007 年 10 月 American society of anesthesiology (USA, サンフランシスコ)  
Intravenous glucose intake and outcome of pediatric cardiac patients requiring peritoneal dialysis

Egi Moritoki, Hiroshi Morimatsu, Yuichiro Toda, Mamoru Takeuchi, Kiyoshi Morita

12) 2007 年 5 月 日本麻酔学会第 51 回大会 (札幌)

人工心臓使用下開心術における持続血糖測定は可能か? ; Quality Control Trial  
江木盛時 清水一好、戸田雄一郎、森松博史、竹内護 森田潔

13) 2007 年 4 月 7th Joint Scientific Congress of the KSCCM and JSICM Symposium (韓国、ソウル)

Blood Sugar Control in ICU

Moritoki Egi

14) 2007 年 3 月 第 34 回日本集中治療医学会 学術集会 (神戸)

Reliability of Continuous glucose measurement in acute ill adults

江木盛時 森松博史、戸田雄一郎、鈴木聡、溝渕 知司、竹内護、中塚 秀樹、片山浩、横山正尚、 森田潔

15) 2007 年 3 月 第 34 回日本集中治療医学会 学術集会 (神戸)

Hyperglycemia in Pediatric Cardiac Surgery Patients Requiring Peritoneal Dialysis

江木盛時、森松博史、戸田雄一郎、岩崎達雄、清水一好、竹内護、松崎孝、鈴木聡、横山正尚、森田潔

16) 2006 10 月 American society of anesthesiology (USA, シカゴ)

Reliability of Continuous Glucose Measurement Using STG-22 in Acute Ill Adults

Moritoki Egi, Hiroshi Morimatsu, Hiroshi Katayama, Bellomo Rinaldo, Kiyoshi Morita

17) 2006 8 月 10<sup>th</sup> International Congress of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia (チェコ、プラハ)

Hyperglycemia in pediatric cardiac surgery patients requiring peritoneal dialysis

Moritoki Egi, Hiroshi Morimatsu, Yuichiro Toda, Christoph Langenberg,

Takashi Matsusaki, Tatsuo Iwasaki, Mamoru Takeuchi, Rinaldo Bellomo, Kiyoshi Morita.

〔図書〕 (計 2 件)

1) 血糖コントロール

総合医学社

救急・集中治療 20巻9・10号 (2008年)

1379-1384

江木盛時、森田潔

2) Blood glucose control in critical care Elsevier

Critical Care Nephrology second edition (2008)

chapter 146 P11-15

Moritoki Egi, Bellomo Rinaldo

〔その他〕

○受賞 (計 2 件)

1) 2008 年日韓合同コンgres 最優秀演題賞  
Blood Glucose Concentration and Outcome in Critical Illness : The Impact of Diabetes

2) 2008 年度日本集中治療学会 優秀論文奨励賞

Hyperglycemia and the outcome of pediatric cardiac surgery patients requiring peritoneal dialysis.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

江木 盛時 (EGI MORITOKI)

岡山大学・医学部・歯学部附属病院・医員  
研究者番号 20423296

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし