

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09394

研究課題名(和文) ICU-acquired weakness予防に最適な急性血糖管理の検討

研究課題名(英文) The optimal target of acute glycaemic control to prevent ICU-acquired weakness

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、重症化に伴うびまん性筋力低下(ICU-acquired weakness)を予防するために最適な急性期血糖管理を明らかにすることを目的に立案された前向き観察研究である。2019年度～2021年度において、人工呼吸を要し、長期集中治療が必要と考えられる75名の重症患者を対象に同意取得の上、ICU入室時のHbA1c値測定とFreeStyle LibreおよびiProを用いた連続血糖測定を行った。両者より各血糖管理指標を算出した。また、各患者における筋萎縮の評価および筋障害マーカーによって、ICUAW発生の有無の評価を行った。今後、統計計画に沿って解析を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ICUAW発症と有意な関連を示す血糖指標を検討する研究の多くは後ろ向き観察研究であり、その大半の研究において、血糖値は多くのリスク因子候補の中の一つに過ぎず、詳細な検討はなされていない。本研究は持続血糖測定器を用いることで詳細な急性期血糖推移の情報を集め、血糖管理を中心に解析を行うことを目的とした前向き観察研究であり、世界的にみても類を見ない研究である。

本研究によって、ICUAWに最も関連する血糖指標が明らかになることで、ICUAWの発症予防における急性期血糖管理において、もっとも留意すべき点がわかれば、新たな急性期血糖管理法の提唱が可能となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：This prospective observational study was designed to identify optimal acute glycaemic control to prevent diffuse muscle weakness (ICU-acquired weakness) associated with critical illness.

From year of 2019 to 2021, 75 critically ill patients who required mechanical ventilation, expected to require long-term intensive care, were consented to have their HbA1c levels measured at ICU admission and to have their blood glucose measured continuously using FreeStyle Libre and iPro. Each glycaemic control index was calculated from both methods. Then, muscle atrophy was evaluated in each patient. We determine the presence or absence of ICUAW with echo analysis and muscle damage markers. Further analyses will be performed according to a statistical plan.

研究分野：集中治療

キーワード：ICU-acquired weakness 重症患者 血糖

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1) 新たな患者予後としての ICU-acquired weakness (ICU-AW) とその予後

集中治療を要する重症患者の死亡率は年々低下し、長期予後改善も重要な課題となった。集中治療生存患者の社会復帰を阻害する要因の一つに重症化に伴うびまん性筋力低下(ICU-AW; ICU-acquired weakness)がある。ICU-AW は、重症化後数日以内に発症することが知られており、重症化に伴って生じるポリニューロパチー、ミオパチーあるいはニューロミオパチーによる症候群である。重症患者における ICUAW の発症率は約 50%との報告もあり (ICM 2007: 1876-91)。高血糖の発生がリスク因子の一つとしてあげられる。ICU-AW の発症は、死亡率増加、人工呼吸期間延長と関連するだけでなく、生存者における長期的な生命の質の低下に関連するため、その予防が重要である。

2) ICU-AW の予防戦略における急性期血糖管理と現在の推奨血糖管理との乖離

ICU-AW を予防する方法の一つとして、80-110mg/dL を目標とする血糖管理が ICU-AW の予防に有効である (リスク比; 0.65) であると報告されている (Cochrane Database Syst Rev. 2014 30;1)。しかし、近年推奨されている急性期血糖管理の目標値は 180mg/dL 以下であり、ICU-AW を予防する上で至適とされる目標血糖値と大きな乖離があり、臨床現場には大きな混乱が生じている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、“既存の血糖管理指標 (ICU 入室前 HbA1c、平均血糖値、最高血糖値、最低血糖値、血糖変動) および急性期血糖変化指数と ICU-AW 発症との関連を検討し、最も ICU-AW 発症に関連する血糖管理指標を明らかにすることである。”

3. 研究の方法

本研究は、ICU 入室後人工呼吸を要し、1 週間以上の集中治療を要することが予想される重症患者を対象とした前向き研究である。患者あるいは家族に研究に関して文書による説明を行い、同意を取得したうえで、研究を遂行した。

同意取得後にフラッシュグルコースモニタリングシステム (Free style リブレ Pro) を用いた持続血糖測定を一週間 (196 時間) 行い、血糖値の詳細な推移を観察した。機器本体は小型化・防水化されており、対象患者に機器を装着したまま、一般診療が可能であった。

ICU-AW の診断は以下の基準を用いて行った (CCM. 2009 ; 37:S299-308)

下記 1 かつ 2 かつ 3or4 かつ 5 を満たす。

1. 重症病態の発症後に全身の筋力低下が進展。
2. 筋力低下はびまん性 (近位筋 / 遠位筋の両者)、左右対称性、弛緩性であり、通常脳神経支配筋は侵されない。
3. 24 時間以上あけて 2 回行った MRC score の合計が 48 点未満、または検査可能な筋の平均 MRC score が 4 点未満。
4. 人工呼吸器に依存している。
5. 背景にある重症疾患と関連しない筋力低下の原因が除外されている。

急性期血糖管理の指標として、持続血糖測定によって得られた血糖値の推移から平均血糖値、最高血糖値、最低血糖値、血糖変動の指標を算出した。また、重症患者の ICU 入室時の HbA1c 値より病前の血糖管理の平均値を推定し、その病前血糖値の平均値と急性期血糖管理との差から急性期血糖変化指数を算出した。

血糖変化指数としては、具体的には以下のものがあげられる。

・ (ICU 入室前血糖値の平均値) - (集中治療中の血糖値の平均値) (mg/dl) ”

・ (集中治療中に ICU 入室前血糖値の平均値の 70%を下回った時間 / 集中治療期間 (%)) ”

・ (集中治療中に ICU 入室前血糖値の平均値の 130%を下回った時間 / 集中治療期間 (%)) ”

HbA1c (%)	予想平均血糖 (mg/dL)
6	135
7	170
8	205
9	240
10	275
11	310
12	345

骨格筋の筋萎縮は ICUAW の有意な所見であり、上腕二頭筋および大腿直筋の筋超音波を、ICU 入室時、ICU 1・4・7 日目に施行して、筋肉量の測定を行った。

骨格筋障害マーカーである骨格筋トロポニン I、ミオグロビン、脂肪酸結合タンパク質、ミオシ

ン軽鎖-1 およびクレアチンキナーゼ MM (CK-MM) および血中アミノ酸濃度を ICU 入室時、ICU 1・4・7 日目に測定した。

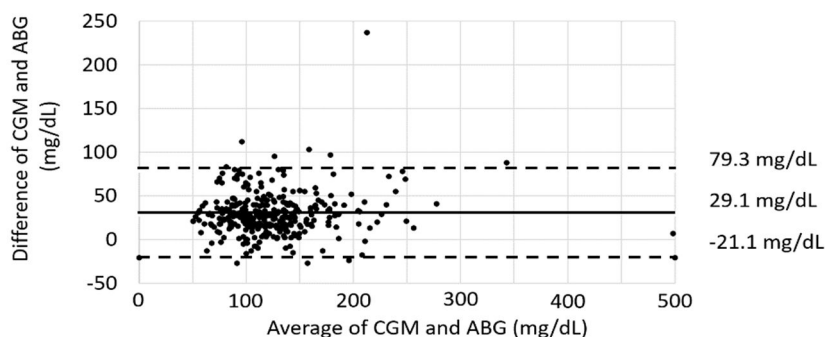
4. 研究成果

2019 年度～2021 年度において、人工呼吸を要し、長期集中治療が必要と考えられる 75 名の重症患者を対象に同意取得の上、ICU 入室時の HbA1c 値測定と FreeStyle Libre および iPro を用いた連続血糖測定を行った。両者より各血糖管理指標を算出した。また、各患者における筋萎縮の評価および筋障害マーカーによって、ICUAW 発生の有無の評価を行った。今後、統計計画に沿って解析を行う予定である。

	生存 (n=29)	死亡 (n=11)	p 値
年齢 (才)	70 (61-77)	74 (63-80)	0.16
性別 (男性)	24 (82.7%)	11 (100%)	0.14
APACHE II score	23 (20-30)	31 (28-36)	0.018
敗血症性ショックの患者 n (%)	13 (44.8%)	7 (63.6%)	0.29
術後入室患者 n (%)	8 (27.6%)	3 (27.3%)	0.98
糖尿病患者 n (%)	6 (20.7%)	9 (81.8%)	<0.01

初期解析において、感染を合併した重症患者のみを選択し、患者予後と急性期血糖管理の指標およびフラッシュグルコースモニタリングシステムの信頼度を確認した。

= フラッシュグルコースモニタリングの信頼度 =



CGMにおけるABGとの差の平均

+29.1 mg/dL (95% CI 26.3-31.9 mg/dL)

初期解析において、対象患者における筋萎縮評価における記述統計処理を行った。

= 対象患者における筋萎縮評価の結果 =

集中治療室活動スケール	0.38 ± 0.79
ICU Medical Research Council Score	51 ± 16
握力(kg)	15 ± 9
上腕周囲長(cm)	26 ± 4.1
下腿周囲長(cm)	31 ± 4.0
大腿四頭筋筋厚 (cm)	2.9 ± 0.96

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計1件)

Mean amplitude of glycemic excursions in septic patients and its association with outcomes: A prospective observational study using continuous glucose monitoring.

Furushima N, Egi M, Obata N, Sato H, Mizobuchi S.
J Crit Care. 2021 Jun;63:218-222. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.08.021. Epub 2020 Sep 2.
PMID: 32958351

〔学会発表〕(計2件)

Mean amplitude of glycemc excursions in septic patients and its association with outcomes: a prospective observational study using continuous glucose monitoring.
Nana Furushima M.D., Moritoki Egi M.D., Satoshi Mizobuchi M.D., PhD
Euroanaesthesia 2020 (WEB 11/28-11/30)

Stress hyperglycaemia is associated with harm and should always be treated '
Moritoki Egi
2019 World Congress of Intensive Care (10/14-10/18) Melbourne

〔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：古島 夏奈、溝渕知司
ローマ字氏名：Nana Furushima, Satoshi Mizobuchi

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nana Furushima, Moritoki Egi, Norihiko Obata, Hitoaki Sato, Satoshi Mizobuchi	4. 巻 63
2. 論文標題 Mean amplitude of glycemc excursions in septic patients and its association with outcomes: A prospective observational study using continuous glucose monitoring.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Crit Care. 2020 Sep 2;S0883-9441(20)30667-5.	6. 最初と最後の頁 218-222
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jcrc.2020.08.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Moritoki Egi
2. 発表標題 Stress hyperglycaemia is associated with harm and should always be treated
3. 学会等名 2019 World Congress of Intensive Care（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 古島夏奈、江木盛時、溝淵知司
2. 発表標題 敗血症患者における平均血糖変動幅（MAGE）と患者予後に関する検討；持続血糖測定を用いた前向き研究
3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Nana Furushima M.D., Moritoki Egi M.D., Satoshi Mizobuchi M.D., PhD
2. 発表標題 Mean amplitude of glycemc excursions in septic patients and its association with outcomes: a prospective observational study using continuous glucose monitoring.
3. 学会等名 Euroanaesthesia 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年～2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------