

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月31日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2009～2011

課題番号：21689041

研究課題名（和文） 集中治療患者における血糖の変動に関する検討

研究課題名（英文） The impact of glycemc variability in critically ill patients

研究代表者

江木 盛時 (EGI MORITOKI)

岡山大学・岡山大学病院・助教

研究者番号：20423296

研究成果の概要（和文）：本研究課題の目標は、集中治療患者や周術期患者での血糖の変動が患者予後に与える影響を検討し、血糖変動を制御した血糖管理を行うことで患者予後が改善されるか否かを検討することである。

この目的を達成するために研究期間中、1) 人工心肺を要する心臓手術患者の術中・術後の血糖を持続的に測定し、酸化ストレス・サイトカインなどの炎症性メディエーターとの関連を検討する。2) 周術期患者の血糖値を6時間毎に測定し、酸化ストレス・サイトカインなどの炎症性メディエーターとの関連を検討し、患者予後との関連を明らかにする。3) 周術期の血糖管理法を変えることで、血糖変動を小さくすることができるか否かの無作為化比較試験を行う。4) 血糖管理法を変えることにより、酸化ストレス・サイトカインなどの炎症性メディエーターの上昇を制御できるか否かを検討する。5) 糖尿病を合併した周術期患者における術前血糖管理と周術期血糖管理を観察し、術前と周術期の血糖変動を観察し、予後との関連を検討する。の5つの研究を施行した。

これらの研究を通じ、我々は集中治療患者や周術期患者において、血糖変動の増大は患者予後の増悪、酸化ストレス・サイトカインの増加と有意に関連することがわかった。また、血糖管理法の変化により、血糖変動の低下させることも明らかとなった。現在、血糖変動の低下によって患者予後が改善されるか否かに関し、統計学的検討を行なっている。

研究成果の概要（英文）：The aim of these studies are 1) to evaluate the impact of glycemc variability on the patients outcomes, 2) to determine whether changing glycemc control could be eliminate glycemc variability and 3) to study whether reduction of glycemc variability would improve patients outcomes in critically ill patients.

To achieve these aims, we conducted 5 studies for 3 years. First, we monitored glycemc variability using continuous glucose monitoring devices and assessed its association with oxidative stress and chemical mediators in adult cardiac surgery patients. Second, we evaluated glycemc variability by 6 hourly glucose monitoring and determined its relationship with outcomes in postoperative critically ill patients. Third, we change protocol for insulin driven and enteral nutrition formula from normal diet to it for diabetes. Then, we evaluate the glycemc variability between them. Fourth, we also evaluate whether such a reduction of glycemc variability could changes perioperative oxidative stress and inflammatory response. Finally, we evaluated the glycemc gap between pre-admission and post-admission glucose control in critically ill patients with diabetes.

Through these studies, we found that glycemc variability in critically ill patients had strong association with oxidative stress, inflammatory response and outcomes. Additionally, we can show that alternation of glycemc control could eliminate the glycemc variability.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2010年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2011年度	2,100,000	630,000	2,730,000
総計	6,600,000	1,980,000	8,580,000

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・血糖・変動・インスリン

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おり、集中治療における血糖降下療法は、Surviving Sepsis Campaign Guidelinesでも推奨されるようになった。しかし、集中治療患者の適切な血糖管理はいまだ不明であり、単純に低めの血糖値を目標とする治療戦略で患者予後が改善されるかどうかは不明であった。そのため、集中治療領域における血糖管理において血糖の変動に注目した研究が重要と考えられていた。

2. 研究の目的

- 1) 人工心肺を要する心臓手術患者の血糖値の変化と酸化ストレス・サイトカインなどの炎症性メディエーターとの関連を検討する。
- 2) 周術期患者の血糖値の変化と酸化ストレス・サイトカインなどの炎症性メディエーターとの関連を検討し、患者予後との関連を明らかにする。
- 3) 周術期の血糖管理法を変えることで、血糖変動を小さくすることができるか検討する。
- 4) 血糖管理法を変えることにより、酸化ストレス・サイトカインなどの炎症性メディエーターの上昇を制御できるか否かを検討する。
- 5) 糖尿病を合併した周術期患者における術前血糖管理と周術期血糖管理を観察し、術前と周術期の血糖変動を観察し、予後との関連を検討する。

3. 研究の方法

- 1) 人工心肺を要する心臓手術患者の術中・術後の血糖を持続的に測定し、酸化ストレス・サイトカインなどの炎症性メディエーターとの関連を検討する。
- 2) 周術期患者の血糖値を6時間毎に測定し、酸化ストレス・サイトカインなどの炎症性メ

ディエーターとの関連を検討し、患者予後との関連を明らかにする。

3) 周術期の血糖管理法を変えることで、血糖変動を小さくすることができるか否かの無作為化比較試験・および Before-After 研究を行う。

4) 前述の無作為化比較試験において、血糖変動の低下により、酸化ストレス・サイトカインなどの炎症性メディエーターの上昇を制御できるか否かを検討する。

5) 糖尿病を合併した周術期患者における術前血糖管理と周術期血糖管理を観察し、術前と周術期の血糖変動を観察し、予後との関連を後ろ向きに検討する。

4. 研究成果

- 1) 人工心肺中の血糖変動の増加は、酸化ストレスの増大と有意に関連していた。
- 2) 周術期の血糖変動の増加は、酸化ストレスの増大と関連していた。
- 3) インスリンプロトコルの導入および糖尿病患者用経腸栄養剤の使用は、血糖変動の抑制に有効であった。
- 4) 糖尿病患者において、重症化前の血糖管理により、重症化後の血糖管理と患者予後の関連は有意に変化した。

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 31 件)

①Kransley JS, Meyfroidt G, van den Berghe G, Egi M, Bellomo R. The impact of pre-morbid diabetic status on the relationship between the three domains of glycemic control and mortality in critically ill patients. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 査読有、15(2)、2012、151-60

②Bellomo R, **Egi M**, Hypoglycemia in sepsis: biomarker, mediator, or both?, Crit Care Med. 2011 Oct;39(10):2367-9. 査読無

③**Egi M**, Finfer S, Bellomo R, Glycemic control in the ICU. Chest. 2011 Jul;140(1):212-20. 査読有

④**Egi M**、Blood glucose control in critically ill perioperative patients, Masui. 2011 60(3):285-92. 査読無

⑤**Egi M**, Bellomo R, Stachowski E, et al. The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes., Crit Care Med. 2011 Jan;39(1):105-11. 査読有

⑥**Egi M**, Bellomo R, Stachowski E, et al, Hypoglycemia and outcome in critically ill patients., Mayo Clin Proc. 2010 Mar;85(3):217-24. 査読有

⑦**Egi M**, Toda Y, Katayama H, et al, Safer glycemic control using isomaltulose-based enteral formula: a pilot randomized crossover trial., J Crit Care. 2010 Mar;25(1):90-6. 査読有

⑧**Egi M**, Bellomo R, Reducing glycemic variability in intensive care unit patients: a new therapeutic target? J Diabetes Sci Technol. 2009 Nov 1;3(6):1302-8. 査読有

⑨Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, **Egi M**, et al, The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. Crit Care. 2009;13(3):R91. 査読有

⑩Manabe M, Morimatsu H, **Egi M**, et al Anesthetic management of pediatric patients with insulinoma using continuous glucose monitoring, Masui. 2009 Jun;58(6):757-9. 査読有

⑪**Egi M**, Bellomo R, Reade MC, Is reducing variability of blood glucose the real but hidden target of intensive insulin therapy? Crit Care. 2009;13(2):302. 査読有

[学会発表] (計 33 件)

- ① **Moritoki Egi et al**, Glycemic control in diabetic patients, 31th annual meeting of international society of intensive care and emergency medicine, Brussels, 2012年3月24日
- ② **Moritoki Egi et al**, Prevention of postoperative hyperglycemia using isomaltulose based enteral formula: A pilot randomized trial, Society of Critical Care Medicine's 41th Critical Care Congress. Houston; 2012年2月7日
- ③ Akira Hamada, **Moritoki Egi**, et al, An Application of enteral nutrition protocol improves patients cares and outcomes in post esophagectomy patients Society of Critical Care Medicine's 40th Critical Care Congress, San Diego;2011年1月17日
- ④ **Moritoki Egi et al**, Perioperative Glucose Variability and Oxidative Stress in postoperative critically ill patients Society of Critical Care Medicine's 40th Critical Care Congress. San Diego; 2011年1月17日
- ⑤ **Moritoki Egi et al**, What is a NICE-SUGAR in ICU patients 8th IDF WPR, Busan, 2010年10月20日
- ⑥ **Moritoki Egi et al**, Perioperative Glucose Variability and Oxidative Stress in Cardiac Surgery Patients 10th Joint congress of JSICM & KSCCM, Hiroshima, 2010年3月5日
- ⑦ **Moritoki Egi et al**, What is a NICE-SUGAR in perioperative patients, LSA-JSA Joint meeting Laos, 2010年2月12日
- ⑧ **Moritoki Egi et al**, PERIOPERATIVE GLUCOSE VARIABILITY AND OXIDATIVE STRESS IN CARDIAC SURGERY PATIENTS. ;Society of Critical Care Medicine's 39th Critical Care Congress Miami 2010年1月10日

- ⑨ **Moritoki Egi** et al, Glucose Variability and Oxidative Stress during Cardio-Pulmonary Bypass; Annual meeting American society of anesthesiologist, New Orleans, 2009年10月19日
- ⑩ **Moritoki Egi** et al, What is a NICE-SUGAR for ICU patients; The 29<sup>th</sup> Annual Conference of the Korean Society of Critical Care Medicine and the 9<sup>th</sup> Joint Scientific Congress of the KSCCM and JSICM, Seoul, 2009年4月24日
- ⑪ **Moritoki Egi** et al, THE PALATINOSE BASED ENTERAL FORMULA ON POST SURGICAL HYPERGLYCEMIA; RANDOMIZED CROSS-OVER TRIAL; The 29<sup>th</sup> Annual Conference of the Korean Society of Critical Care Medicine and the 9<sup>th</sup> Joint Scientific Congress of the KSCCM and JSICM Seoul, 2009年4月24日

〔図書〕（計1件）

① Ligabò E, **Egi M**, Bellomo R. Control de glycemia en sepsis severa y shock septic. In Castro J, Hernandez G, Bruhn A, Romero C (eds) Sepsis y falla multiorganica. Editorial Mediterraneo 2011; pp432-438

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

江木 盛時 (EGI MORITOKI)  
岡山大学・岡山大学病院・助教  
研究者番号：20423296

### (2) 研究分担者

### (3) 連携研究者