

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24689059

研究課題名(和文) 糖尿病患者の周術期血糖変動に関する研究

研究課題名(英文) Perioperative glyceimic variability in patients with diabetics melitus

## 研究代表者

江木 盛時 (Egi, Moritoki)

神戸大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20423296

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 6,400,000円

研究成果の概要(和文)：高度侵襲手術が予定され、研究施設の糖尿病内科で治療されている107患者を対象に本研究を施行した。対象となった107患者の術前HbA1cの平均は $7.5 \pm 1.5\%$ であった。また、対象患者の術後平均血糖は $163 \pm 44$ であった。術前HbA1cと術後平均血糖から算出される周術期血糖変動は中央値-5(四分位：-42, 21mg/dL)であった。この周術期血糖変動と酸化ストレスの指標である尿中8-iso-ProstaglandinF2<sub>2</sub>は有意に相関した( $p=0.002$ )。

研究成果の概要(英文)：We included 107 patients required major operation with the presence of diabetes mellitus. The preoperative HbA1c level in this cohort was  $7.5 \pm 1.5\%$  in average. The perioperative glyceimic gap, which is calculated as the difference between the estimated average of preoperative blood glucose levels and time weighted average of postoperative glyceimia, was median of -5 (interquartile range -42, 21)mg/dL. There is significant association with the perioperative glyceimic gap with the urine 8-iso-ProstaglandinF2<sub>2</sub>, which is a surrogate of oxidative stress ( $p=0.002$ ).

研究分野：麻酔・集中治療

キーワード：糖尿病 手術 集中治療 血糖値 変動

1. 研究開始当初の背景

集中治療を要する患者は、インスリン抵抗性高血糖を生じる (N Engl J Med 1987;317:403-8)。2001年に、血糖降下療法が患者死亡率を低下させることが示されて以降 (N Engl J Med 2001;345:1359-67)、集中治療における血糖降下療法は、国際的ガイドラインで推奨されるようになった (Intensive Care Med 2008;34:17-60)。2009年に急性期血糖管理に関する大規模無作為化比較試験が報告されて以降、集中治療患者の血糖管理の目標値は、144-180 mg/dL が推奨されている。

糖尿病は頻繁に生じる生活習慣病の一つであり、疑い診断まで含めると約 27% の日本人が罹患する糖尿病患者が集中治療を必要とした際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では、糖尿病合併集中治療患者では、血糖降下に従いむしる死亡率が増加する傾向が報告されている (Diabetes 2006;55: 3151-9)。しかし、国際的ガイドラインは、糖尿病合併集中治療患者の血糖管理は、非糖尿病患者と同様に行うよう推奨している。

急性期血糖管理法により、集中治療患者の死亡率が左右されることは、大規模研究の結果から明らかである。頻度の高い慢性疾患である糖尿病を合併する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った。

2. 研究の目的

本研究の目的は以下の4点であった。  
 高度侵襲手術が施行された糖尿病患者における術後血糖管理の現状を明らかにする。  
 高度侵襲手術が施行された糖尿病患者における術後血糖管理の現状を明らかにする。  
 術前血糖管理の指標と急性期血糖管理の指標から glycemc gap を算出する。  
 患者予後の集積・術後の酸化ストレス・炎症反応と各血糖の指標との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

デザイン；前向き観察研究  
 対象患者；術後集中治療を必要とする高度侵襲手術が予定されている糖尿病患者

**方法 1; 対象患者の手術予定の把握と術前情報の集積とデータベース化**

対象患者の術前の栄養状態や血糖管理のデータベース化を行い、対象患者の手術予定の把握と術前患者情報のデータベースを作成した。

**方法 2 ; 情報・術後予後の集積とデータベース化**

患者重症度スコアを含む術後情報を記録

した。患者予後は、院内死亡・冠血管系イベント・術後感染症・腎不全の発症・術後せん妄の発症・ICU 滞在日数とし、前向きに収集した。

**方法 3; 糖尿病患者の術前の血糖管理情報の集積**

患者に研究参加に関し、文書で同意を得た後に、術前 24 時間前の HbA1c 値・空腹時血糖を測定した。術前の平均血糖値は Rohlfing の公式を用いて推測する (右表 ; *Diabetes Care.* 2002;25:275-278.)

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

**方法 4; 術後血糖管理情報の集積**

4-6 時間毎に測定した血糖値の情報を 1 週間中の平均血糖・最大血糖・最低血糖といった術後血糖管理に関する指標を算出した。

**方法 5; 術後酸化ストレス値・術後炎症反応・血糖調整ホルモンの測定**

術後酸化ストレス値として、血清 asymmetric dimethylarginine・血清 Advanced Glycation End-product・尿中 8-OHdG・尿中 8-iso-ProstaglandinF2 を測定した。術後炎症反応として、TNF- $\alpha$ ・IL-1・IL-6・プロカルシトニン、血糖調整ホルモンとして、インスリン・c-ペプチド・グルカゴン・遊離脂肪酸を測定した。短時間で変化する血糖値の変化が与える影響を評価するためには術後 1 日目および 3 日目の計 2 回測定した。

**方法 6 ; 術後患者予後・術後酸化ストレス値・術後炎症反応と各血糖因子 (重症化以前の血糖管理・急性期血糖管理・Glycemc gap) との関連の解析**

術前血糖管理・急性期血糖管理・両者の差である glycemc gap が患者予後・術後酸化ストレス値・術後炎症反応とどのように関係しているか検討した。

4. 研究成果

**前向き研究**

本研究施行にあたり、高度侵襲手術が予定され、研究施設の糖尿病内科で治療されている患者をスクリーニングし、107 名の対象患者を抽出した。対象となった 107 患者の術前 HbA1c の平均は  $7.5 \pm 1.5\%$  であった。表 1 に、スクリーニングした患者群の術前 HbA1c 値の分布を示す。

表 1

術前 HbA1c	割合
6>	11.6%

6-6.9%	28.6%
7-7.9%	26.7%
8-8.9%	18.7%
9-9.9%	7.9%
10%	6.5%

対象患者群における術後血糖管理の指標を算出した(表2)

表2

術後血糖値	
平均血糖値(mg/dL)	163 ± 44
最高血糖値(mg/dL)	241 ± 114
最低血糖値(mg/dL)	46 ± 45
血糖変動	26 ± 18

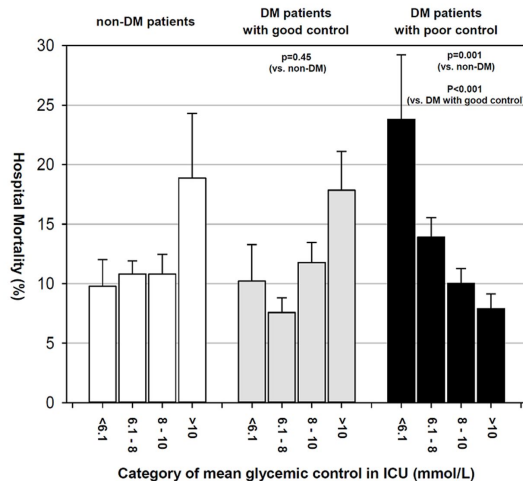
対象糖尿病患者の周術期血糖変動は中央値 -5mg/dL (平均-19mg/dL)であり、4分位は (-42, 21mg/dL)であった。

周術期血糖変動と尿中 8-iso-ProstaglandinF2 は有意に相関した (p=0.002)。現在、周術期血糖変動と患者予後・血糖調整ホルモンとの関係に関し、解析中である。

上記の前向き研究に加え、将来研究をより発展させることを目的に、下記の如く、糖尿病の罹患に着目した多国間多施設共同研究と血糖測定の正確性に関する Systematic review を施行した。

### 多国間観察研究

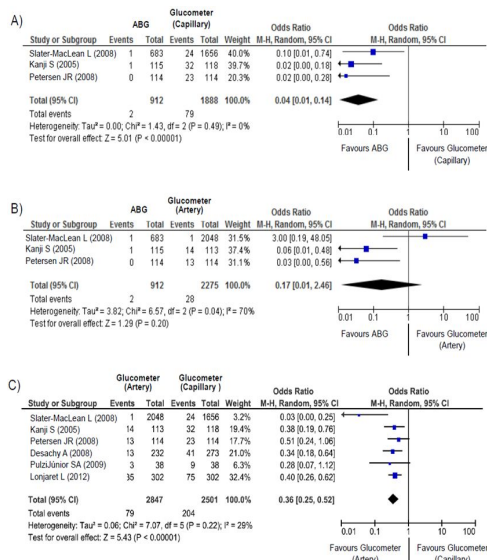
海外22施設との合同により多国間多施設 Database を構築し、糖尿病・非糖尿病患者の急性期血糖管理と予後の関係の研究を行い、海外3施設との合同により重症化前血糖管理と予後の関係に関する解析を行い論文化した。



また、ICU入室前HbA1cに着目した解析を行った。本研究では、ICU入室前HbA1cにより、血糖値と死亡率の関係が有意に変化することが示された。

### 血糖測定の正確性に関する Systematic review

血糖値の測定は臨床上においても、血糖値に関する行う上でも極めて重要である。血液ガス分析器による血糖測定と簡易型血糖測定器の誤差発生率を比較し、血液ガス分析器による血糖測定の方が有意に誤差が少ないことを示した。本 Review 結果を元に、当該前向き研究では血液ガス分析器の血糖値を使用して解析している。



### 5. 主な発表論文研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

1; Stress hyperlactatemia modifies the relationship between stress hyperglycemia and outcome: a retrospective observational study.

Kaukonen KM, Bailey M, Egi M, Orford N, Glassford NJ, Marik PE, Bellomo R. Crit Care Med. 2014 Jun;42(6):1379-85. PMID:24561567 (査読有り)

2; Treatment thresholds for hyperglycemia in critically ill patients with and without diabetes.

Marik PE, Egi M. Intensive Care Med. 2014 Jul;40(7):1049-51. (査読有り)

3; Acute glycaemic control in critically ill perioperative patients; the impact of parenteral nutrition on the effect of intensive insulin therapy.

Egi M. Masui. 2012 May;61(5):465-70. PMID:22702088 (査読有り)

4; Accuracy of blood-glucose measurements using glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: systematic review.  
Inoue S, Egi M, Kotani J, Morita K.  
Crit Care. 2013 Mar 18;17(2):R48.  
PMID:23506841

5; Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study.  
Krinsley JS, Egi M, Kiss A, Devendra AN, Schuetz P, Maurer PM, Schultz MJ, van Hooijdonk RT, Kiyoshi M, Mackenzie IM, Annane D, Stow P, Nasraway SA, Holewinski S, Holzinger U, Preiser JC, Vincent JL, Bellomo R.  
Crit Care. 2013 Mar 1;17(2):R37.  
PMID:23452622

6; The impact of premorbid diabetic status on the relationship between the three domains of glycemic control and mortality in critically ill patients.  
Krinsley JS, Meyfroidt G, van den Berghe G, Egi M, Bellomo R.  
Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2012 Mar;15(2):151-60.  
PMID:22234163

〔学会発表〕(計6件)

1; The Assessment of Interaction of Chronic Hyperglycemia on the Relationship Between Hypoglycemia and Mortality in Critically Ill  
Moritoki Egi, Tomoyuki Kanazawa, Yuichiro Toda, Kiyoshi Morita  
ANESTHESIOLOGY 2014 annual meeting (New Orleans)(2014/10/14)

2 敗血症患者の血糖管理

江木盛時

第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会 合同学会(2014年6月18日~20日)(福岡市)

3; Target blood glucose in ICU and the ward

Moritoki Egi

International diabetic forum 2013 (2013年12月5日)(Melbourne)

4; 集中治療室入室前HbA1c値が、急性期血糖管理と患者予後の関係に与える影響の検討

江木盛時, 吉鷹志保, 金澤伴幸, 松崎孝, 戸田雄一郎, 森田潔

日本麻酔科学会第60回学術集会(札幌)(最優秀演題)(2013年5月24日)

5; Pre-morbid Glucose Control Modifies the Interaction Between Glycemia in ICU and Mortality

The 12th Joint Scientific Congress of JSICM and KSCCM

Moritoki Egi, James S Krinsley, Paula Maurer, Tomoyuki Kanazawa, Kiyoshi Morita, Michael Bailey, Rinaldo Bellomo (Seoul)(2013年4月27日)

6; What is the optimal glucose targets in diabetic patients? Impact of preexisting glycaemia

Moritoki Egi

ANZICS/ACCCN Intensive Care ASM 2012 (Aderaide)(2012年10月26日)

〔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:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

特になし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

江木 盛時 ( Moritoki Egi )

神戸大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 20423096

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし