

特集：重症患者の全身管理はいかにすべきか**重症患者の血糖管理**

江 木 盛 時

岡山大学病院麻酔科蘇生科集中治療部

(平成21年3月19日受付)

(平成21年3月31日受理)

はじめに

重症患者では、高血糖が頻繁に生じる。この急性高血糖は、インスリン抵抗性の増悪を原因として生じ、糖尿病の既往がなくても生じる。近年、目標血糖値を80-110 mg/dLとして厳密に血糖を管理する強化インスリン療法を、重症患者に施行すると死亡率が低下することが報告された。以降、Surviving Sepsis Campaign Guidelinesでも目標血糖値150mg/dL以下が推奨されている。

しかし、低血糖そのものが患者予後を悪化させる可能性や強化インスリン療法そのものの危険性を示唆する報告が近年相次いでおり、現状では、重症患者の目標平均血糖値は150mg/dl前後とし、インスリンは血糖値が180 mg/dLを超えないように管理することが妥当であると考えられる。重症患者で血糖管理を行う際には、よく吟味されたインスリン投与プロトコールと正確な血糖測定が必要である。簡易型血糖測定装置は低血糖を見逃しやすく、重症患者での使用には注意が必要である。

本稿では、重症患者の血糖管理の注意点および目標血糖値について概説する。

1. 急性高血糖 (traditional view)

重症患者では、高血糖が頻繁に生じる^{1,2)}。この急性高血糖は、インスリン抵抗性の増大が原因で生じ、患者の既往に糖尿病がなくても生じる^{3,4)}。インスリン抵抗性の増大には、平滑筋の糖の取り込み障害および利用障害³⁾、肝臓での糖新生の増加⁵⁾、グリコーゲン産生の減少⁶⁾、遊離脂肪酸の増加の4因子が関わっている。急性高血糖の重症度が、患者重症度を反映し患者予後に関連することは、多くの研究により証明されている⁷⁻¹⁸⁾。こ

の急性高血糖は、血糖値に比例して糖の移行が生じる脳細胞や赤血球に対し、糖取り込みを促進する有利な防衛反応と考えられてきた。このため、重症患者の最適な血糖目標値は180-210mg/dl程度とされ、インスリンの投与は、生体に不利に働く浸透圧利尿や溶液のシフトを起こしうる血糖値215mg/dl以上で開始されてきた¹⁹⁾。

2. 強化インスリン療法 (Intensive insulin therapy) (Leuven studies)

急性高血糖を厳密にコントロールする強化インスリン療法 (Intensive insulin therapy (IIT) ; 目標血糖値80-110mg/dL) を使用することにより、重症患者の死亡率が低下するか否かを検討した研究が、近年活発に報告されている。

2001年に報告された Leuven I study (外科系)¹⁹⁾では、IITは従来型血糖管理 (目標血糖値180-210mg/dL) と比較して、ICU死亡率を有意に3.4%低下させた ($P=0.04$)。2006年に報告された Leuven II study (内科系)²⁰⁾では、IITは従来型血糖管理と比較して、病院死亡率を2.7%減少させたが、有意差は存在しなかった ($P=0.33$)。しかし、ICUに3日以上滞在した767患者を対象とした場合、IITは病院死亡率を有意に9.5%減少させることが報告された ($P=0.009$) (表1)。

この2つの Leuven studies のメタ解析²¹⁾により、目標血糖値110mg/dL以下は、死亡率・有病率を共に減少させるが、低血糖発生率も有意に上昇させ、110-150mg/dLでは、有意に死亡率を軽減させ低血糖発生率は増加しないが、有病率は有意に減少しないと結論された。これを受けて Surviving Sepsis Campaign guideline²²⁾で

表 1；急性血糖降下療法の有効性を評価した大規模 RCT

	総患者数 施設数	平均血糖		死亡率#		p-value
		血糖管理群	コントロール群	血糖管理群	コントロール群	
Leuven trial (外科系) ¹⁹⁾	1548名 1施設	103 mg/dL	153 mg/dL	35/765 (4.6%)	63/783 (8.0%)	<0.04
Leuven trial (内科系) ²⁰⁾ (3日以上滞在患者)	767名 1施設	80-110 mg/dL*	200 mg/dL以下*	166/386 (43.0%)	200/381 (52.5%)	0.009
Leuven trial (内科系) ²⁰⁾ (全患者)	1200名 1施設	80-110 mg/dL*	200 mg/dL以下*	222/595 (37.3%)	242/605 (40.0%)	0.33
WISEP trial ²³⁾	537名 18施設	112 mg/dL	152 mg/dL	61/247 (24.7%)	75/289 (26.0%)	0.74
GLUCONTROL trial ²⁴⁾ **	1091名 21施設	118 mg/dL	144 mg/dL	66/538 (12.3%)	54/553 (9.8%)	0.19

*；目標血糖値を記載

**；学会発表時の Data。

#；死亡率は各研究で定義が異なる。・Leuven(外科系)：ICU 死亡率，・Leuven(内科系)：病院死亡率，・WISEP：28日死亡率，
・GLUCONTROL：ICU 死亡率。

は、推奨される目標血糖値を150mg/dL 以下としている。

3. 強化インスリン療法 (Intensive insulin therapy) (Multi center studies)

二つの Leuven studies に引き続いて、2008年、ドイツの SepNet により、537名の敗血症患者を対象に IIT の有効性を検討した初めての多施設無作為化比較試験である WISEP trial²³⁾が報告された。WISEP trial は、IIT 群で約 6 倍の低血糖が生じ、28日死亡率の低下が1.3%と軽微で統計学的有意差を得る事が見込めないことから (P=0.74)、予定された600名を集積する前に、Independent Data Monitoring Committee より中止勧告され終了した (表 1)。

ヨーロッパで行われた GLUCONTROL study²⁴⁾は、21施設の ICU に入室した3500名の重症患者を対象に IIT の有効性を検討する予定であった。しかし、約1000名の対象患者で行われた最初の中間解析で、IIT による ICU 死亡率の軽減は認められず、逆に有意でないが2.5%上昇する傾向があり (P=0.19)、予定患者集積前に研究が中止された (表 1)。

4. 目標血糖値

現在、明確な目標血糖値を提唱できるエビデンスは存在しない。

1) 近年行われた NICE-SUGAR²⁵⁾・GLUCONTROL

trial²⁴⁾の一般治療群の目標血糖値は140-180mg/dL と Leuven study のコントロール群 (180-210mg/dL) と比較して低めに設定されている。

- 2) 低血糖の発生は高血糖発生と同じくあるいはそれ以上に有害で、IIT の有効性を相殺あるいは上回る可能性を示唆する報告がある²⁶⁾。
- 3) 低血糖の発生率が高くなる IIT (目標血糖値80-110 mg/dL) の施行には、現在多くの疑問があり^{23, 24, 27)}、IIT により死亡率上昇の危険性が示唆されている^{24, 25)}。

以上のような現在利用可能なエビデンスを統合すると、重症患者の目標平均血糖値は150mg/dl 前後とし、インスリンは血糖値が180mg/dL を超えないように管理することが妥当である。

5. 重症患者の血糖管理法

重症患者の血糖コントロールは、持続的な炭水化物エネルギー投与下に持続インスリン静注を行い、初期は1-2時間毎の血糖測定を行い、安定後も最低4時間毎に血糖を監視することが推奨されている²²⁾。インスリン投与方法には、測定された血糖値とその推移によりインスリン投与量を変更する“スライディングスケール法”と SPRINT (Specialized Relative Insulin Nutrition Tables) に代表される栄養投与量も加味した方法がある。現在、さまざまなプロトコルが報告されており、19名の小規模研究で SPRINT の有用性を示した研究²⁸⁾があるが、大規模

研究は存在しておらず、どのプロトコルが適しているかは個々のICUで決定する以外ない。著者は、4つの目標血糖値(70-110, 80-120, 100-150, 125-175mg/dL)に応じてプロトコルが用意しており、無料ダウンロードが可能なPortland Protocolのを参考として各施設にあったプロトコルを作成することを薦めている。

(http://www.providence.org/oregon/programs_and_services/heart/portlandprotocol/e05protocol.htm.)。

6. 血糖測定(簡易型血糖測定器)に関する注意点

低血糖発生そのものが患者予後悪化に関わることが報告されており²⁶⁾、インスリン使用には十分な注意を払い、低血糖の発生を阻止する必要がある。

簡易型血糖測定器は、血中酸素濃度とヘモグロビン値の影響を受けやすく、在宅インスリン療法を施行する糖尿病患者を対象に補正されている。重症患者は在宅糖尿病患者と比較して、人工呼吸・酸素投与の使用により高い血中酸素濃度を有することが多く、貧血傾向である。この際、簡易型血糖測定器は、実際よりも高い値を表示するため、低血糖を見逃す可能性がある²⁹⁾。血液ガス分析器による血糖測定は、簡易型血糖測定器と比較して誤差が少ない²⁹⁾。重症患者では、動脈血液ガス分析による血糖測定を主として使用し、24時間毎に中央検査の血糖値と比較して、その信頼度を確認することが推奨される。

おわりに

急性高血糖は重症患者で頻繁に生じる代謝異常である。高血糖を制御することで患者予後を改善する可能性が示唆された。しかし、低血糖そのものが患者予後を悪化させる可能性や強化インスリン療法そのものの危険性を示唆する報告が近年相次いでおり、現状では、重症患者の目標平均血糖値は150mg/dl前後とし、インスリンは血糖値が180mg/dLを超えないように管理することが妥当であると考えられる。

安全に目標血糖値を達成するために、血糖測定の信頼性に関して十分な理解をするとともに各施設の状況に応じたプロトコルを作成することが必要である。

文 献

- 1) Wolfe, R. R., Allsop, J. R., Burke, J. F.: Glucose metabolism in man: responses to intravenous glucose infusion. *Metabolism*, 28 : 210-220, 1979
- 2) Shangraw, R. E., Jahoor, F., Miyoshi, H., Neff, W. A., *et al.*: Differentiation between septic and postburn insulin resistance. *Metabolism*, 38 : 983-989, 1989
- 3) Virkamaki, A., Yki-Jarvinen, H.: Mechanisms of insulin resistance during acute endotoxemia. *Endocrinology*, 134 : 2072-2078, 1994
- 4) Robinson, L. E., van, Soeren, M. H.: Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. *AACN Clin. Issues*, 15 : 45-62, 2004
- 5) Khani, S., Tayek, J. A.: Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome. *Clin. Sci. (Lond)*, 101 : 739-747, 2001
- 6) Watt, M. J., Howlett, K. F., Febbraio, M. A., Spriet, L. L., *et al.*: Adrenaline increases skeletal muscle glycolysis, pyruvate dehydrogenase activation and carbohydrate oxidation during moderate exercise in humans. *J. Physiol.*, 534 : 269-278, 2001
- 7) Finney, S. J., Zekveld, C., Elia, A., Evans, T. W.: Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*, 290 : 2041-2047, 2003
- 8) O'Sullivan, J. J., Conroy, R. M., Robinson, K., Hickey, N., *et al.*: In-hospital prognosis of patients with fasting hyperglycemia after first myocardial infarction. *Diabetes Care*, 14 : 758-760, 1991
- 9) Capes, S. E., Hunt, D., Malmberg, K., Gerstein, H. C.: Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*, 355 : 773-778, 2000
- 10) Gore, D. C., Chinkes, D., Heggers, J., Herndon, D. N., *et al.*: Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J. Trauma*, 51 : 540-544, 2001
- 11) Laird, A. M., Miller, P. R., Kilgo, P. D., Meredith, J. W., *et al.*: Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J. Trauma*, 56 : 1058-1062, 2004
- 12) Lanzino, G., Kassell, N. F., Germanson, T., Truskowski, L., *et al.*: Plasma glucose levels and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.*

1) Wolfe, R. R., Allsop, J. R., Burke, J. F.: Glucose me-

- 79 : 885-891, 1993
- 13) Bolk, J., van der Ploeg, T., Cornel, J. H., Arnold, A. E., *et al.* : Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.*, **79** : 207-214, 2001
 - 14) Christiansen, C., Toft, P., Jorgensen, H. S., Andersen, S. K., *et al.* : Hyperglycaemia and mortality in critically ill patients. A prospective study. *Intensive Care Med.*, **30** : 1685-1688, 2004
 - 15) Suleiman, M., Hammerman, H., Boulos, M., Kapeliovich, M. R., *et al.* : Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation*, **111** : 754-760, 2005
 - 16) Krinsley, J. S. : Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin. Proc.*, **78** : 1471-1478, 2003
 - 17) Kosiborod, M., Rathore, S. S., Inzucchi, S. E., Masoudi, F. A., *et al.* : Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction : implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*, **111** : 3078-3086, 2005
 - 18) Badjatia, N., Topcuoglu, M. A., Buonanno, F. S., Smith, E. E., *et al.* : Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit. Care Med.*, **33** : 1603-1609 ; quiz1623, 2005
 - 19) van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., *et al.* : Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, **345** : 1359-1367, 2001
 - 20) Van den Berghe, G., Wilmer, A., Hermans, G., Meersseman, W., *et al.* : Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N. Engl. J. Med.*, **354** : 449-461, 2006
 - 21) Van den Berghe, G., Wilmer, A., Milants, I., Wouters, P. J., *et al.* : Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units : benefit versus harm. *Diabetes*, **55** : 3151-3159, 2006
 - 22) Dellinger, R. P., Levy, M. M., Carlet, J. M., Bion, J., *et al.* : Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2008. *Crit. Care Med.*, **36** : 296-327, 2008
 - 23) Brunkhorst, F. M., Engel, C., Bloos, F., Meier-Hellmann, A., *et al.* : Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.*, **358** : 125-139, 2008
 - 24) http://clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT_00107601
 - 25) Bellomo, R., Egi, M. : Glycemic control in the intensive care unit : why we should wait for NICE-SUGAR. *Mayo Clin. Proc.*, **80** : 1546-1548, 2005
 - 26) Krinsley, J. S., Grover, A. : Severe hypoglycemia in critically ill patients : risk factors and outcomes. *Crit. Care Med.*, **35** : 2262-2267, 2007
 - 27) Wiener, R. S., Wiener, D. C., Larson, R. J. : Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults : a meta-analysis. *JAMA*, **300** : 933-944, 2008
 - 28) Loneragan, T., Le Compte, A., Willacy, M., Chase, J. G., *et al.* : A simple insulin-nutrition protocol for tight glycemic control in critical illness : development and protocol comparison. *Diabetes Technol. Ther.*, **8** : 191-206, 2006
 - 29) Kanji, Z. : Implementation of a sedation and analgesia scale. *J. Nurs. Care Qual.*, **20** : 13-15, 2005
 - 30) Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H., Gerlach, H., *et al.* : Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, **32** : 858-873, 2004

Blood glucose control in critically ill patients

Moritoki Egi

Department of Intensive Care, Okayama University Hospital, Okayama, Japan

SUMMARY

Acute hyperglycemia is common in critically ill patients. In acute illness, “stress” in response to tissue injury or infection can have profound effects on carbohydrate metabolism. This type of hyperglycemia occurs despite elevation in insulin levels (insulin resistance). It is well-known that stress-induced hyperglycemia reflects severity of illness and is associated with mortality and morbidity in various patient groups. Until 2001, stress induced hyperglycemia was believed to be a beneficial physiological response which promoted cellular glucose uptake.

A single center prospective randomized control trial has shown that ventilated post-operative ICU patients allocated to intensive insulin therapy (IIT) (target glucose : 80-110 mg/dl), had a 43 percent risk reduction in ICU mortality when compared with patients receiving conventional glucose control (target glucose level : 180-210 mg/dL). In the Surviving Sepsis Campaign guidelines³⁰⁾, maintenance of blood glucose levels less than 150 mg/dl using continuous infusion of insulin and glucose was recommended with a Grade D recommendation. Using this approach, frequent glucose measurements (after introducing lowering blood glucose (every 30-60 mins) and on a regular basis (every 4 hrs) once the blood glucose concentration has stabilized) was also recommended.

Using current available evidence, target blood glucose range for critically ill patients would be around 150 mg/dL and insulin should be started when blood glucose become >180 mg/dL.

To provide safe blood glucose management, physicians should create well-developed insulin protocol and understand the reliability of blood glucose measurements on each device.

Key words : ICU, glucose, insulin, hypoglycemia, mortality