

シンポジウム 過大な侵襲時の血糖管理

麻酔中の血糖管理

石原弘規

弘前大学医学部麻酔科

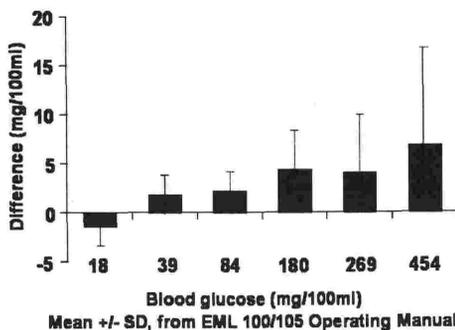
はじめに

手術は最もよく遭遇する生体に対する侵襲の一つである。近年、従来の麻酔中比較的高めに血糖を維持する管理では患者の予後に悪影響を及ぼす種々の可能性が指摘され始めている。本稿では麻酔中の血糖管理について概説する。

1. 血糖測定装置

手術部でのブドウ糖測定にはガス分析装置に付属した測定装置が多くの施設で用いられている。その精度に関しては高血糖になるにつれて悪化するのでブドウ糖測定に当たっては留意しなければならない(図1)。またベッドサイドで用いられている簡易型の血糖測定装置では、最大±40mg/100mlの誤差が生ずるとされる¹⁾。さらにヘマトクリット、血漿蛋白質濃度、体温、酸素分圧等により測定値は影響を受けるため²⁻⁴⁾、簡易型血糖測定装置は糖尿病患者における日常の血糖管理には有用であるが、きめ細かな血糖管理には適さないと考えられる。

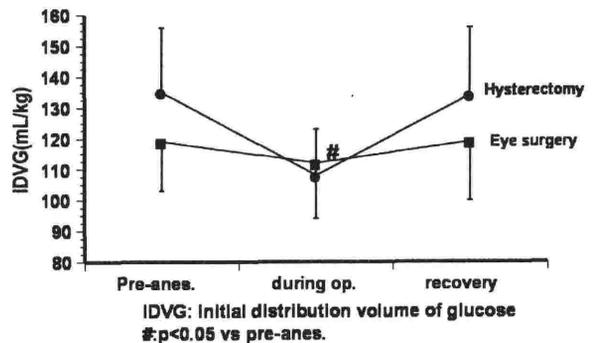
図1. ガス分析装置に付属する血糖測定装置の精度



2. ブドウ糖分布容量

血糖値はブドウ糖の血中濃度であるため、高血糖時における腎臓からの喪失以外では通常、ブドウ糖の産生、利用、そしてブドウ糖の分布容量により影響を受ける。

図2. ブドウ糖初期分布容量(IDVG)の推移



麻酔・手術時の産生、利用に関しては多くの報告があるが、ほぼ細胞外液量に匹敵すると考えられているブドウ糖分布容量に関する報告は少ない。ブドウ糖分布容量を正確に算出するためにはアイトープを用いなければならず、現在日常の臨床では不可能である。ブドウ糖分布容量の一面を占め、細胞外液量の中心部容量を示すと考えられるブドウ糖初期分布容量(以下IDVG)に関する著者らの報告では、婦人科開腹術(主として子宮全摘術)では術中には麻酔導入前値の77%まで低下し、手術直後には麻酔前値に復している⁵⁾。一方、眼科手術では我々の未発表のデータでは、周術期に有意の変動は見られていない(図2)。食道癌手術では術中のデータはないが、術直後には正常値(110-120ml/kg)より低下している場合が多く、これが術後早期血圧低下の一要因になり得る⁶⁾。従って、手術侵襲が増大によりIDVGは術中、術直後低下する傾向となる。IDVG低下が麻酔・手術中の血糖増加にどの程度関与するかは不明であるが、分布容量低下の影響も考慮したブドウ糖投与が必要と考えられる。IDVGの測定には従来、正確な血糖測定装置が必要であることを我々は主張してきたが、ブドウ糖5gを静注後3分における血糖増加のみで推定されるIDVGは、現在ICUや手術室で一般に使用されている血

液ガス分析装置に付属する血糖測定装置でも十分代用できることが判明した⁷⁾。

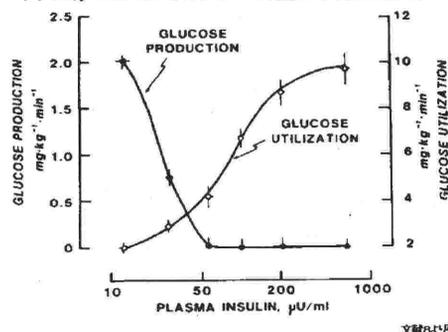
3. 麻酔中の糖代謝

ブドウ糖の産生と利用は主としてインスリンの血漿濃度により左右される(図 3)。インスリン濃度が最低値ではブドウ糖利用はインスリンに依存しない利用に限られ、2mg/kg/min 即ち、約 0.1g/kg/hr となる。インスリン濃度が上昇すると最大で10mg/kg/min、即ち、約 0.5 g/kg/hr の糖利用が可能となる。一方、糖産生もインスリン濃度により左右され、インスリン濃度が 50 μ U/ml 以上では糖産生は完全に抑制される。インスリン濃度が 10 μ U/ml 程度に低下すると糖産生は最大となり、約 2mg/kg/min となる⁸⁾。この程度の低インスリン濃度は術中にブドウ糖投与を行わなかった場合に見られる。ブドウ糖の肝における産生は、ノルアドレナリン、アドレナリンなどの各種ストレスホルモン、炎症性サイトカイン等により促進される。インスリンはノルアドレナリン濃度増加によりその分泌が抑制されるため、麻酔・手術中にはブドウ糖利用は低下している。ブドウ糖産生、利用に影響を及ぼす周術期の因子を表 1 に示した。交感神経系を抑制する硬膜外麻酔を用いると術中の血糖上昇を抑制できることが知られている。この抑制にはブドウ糖産生増加を抑制することによりなされる⁹⁾。一方手術侵襲に関しては我々の教室のデータでは眼科手術、婦人科手術、開心術、食道癌手術を比較すると、血漿 IL-6 濃度は開心術、食道癌手術で術中から著増し、食道癌手術では術後1日でも依然として高値を示した(図 4)¹⁰⁾。また血漿ノルアドレナリン濃度と IL-6 濃度の推移は同じような経過をたどった。このことから手術侵襲度に応じて術中、術直後の糖産生・利用は影響を受け、高血糖に陥ることになる。手術侵襲度から判断すると開心術、食道癌手術などの手術侵襲度が大きい手術では特に高血糖を来しやすく、さらに糖尿病を合併するとこの傾向を助長する。

糖尿病患者で術中血糖上昇の他の要因として、乳酸加リンゲル液の使用がある。2型糖尿病患者で麻酔中に乳酸加リンゲル液を 1-1.5L 輸液すると血糖値は 135mg/dl 程度増加し、非糖尿病患者での乳酸加リンゲル液投与や、糖尿病

患者で生理食塩水を投与した場合に比して著しく血糖値が増加したとしている¹¹⁾。この機序には乳酸が酸化されずに、ブドウ糖新生系へ使用されるのが大きな要因でないかと考えられている。

図3. 血漿インスリン濃度とブドウ糖産生、利用の関係

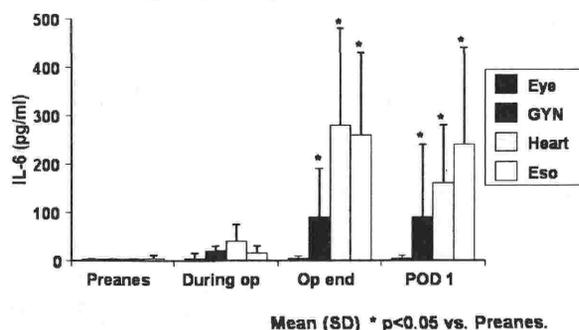


文献より引用

表 1. 麻酔・手術中の糖代謝に及ぼす因子

1. ブドウ糖投与
2. 麻酔法(全身麻酔、硬膜外麻酔)
3. 手術侵襲の程度
4. 乳酸加リンゲル液投与
5. 併用薬剤(血糖降下薬、 β 遮断薬など)
6. 併存疾患(糖尿病など)
7. 体温
8. 尿中へのブドウ糖喪失

図4. 各種手術侵襲と血漿IL-6濃度の推移



Mean (SD) * p<0.05 vs. Preanes.

4. 麻酔中ブドウ糖投与と血糖値

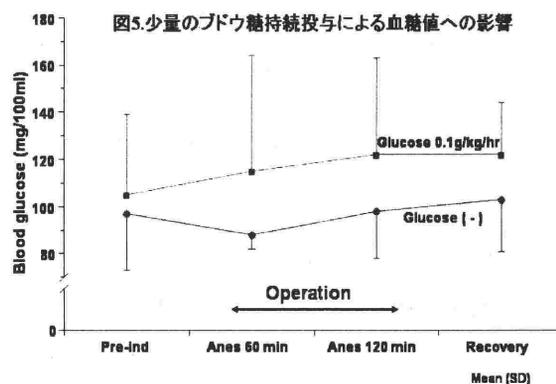
Van den Bergheら¹²⁾が術後のICU患者で血糖値を強化インスリン療法により80-110mg/100mlに保つと、血糖値を180-200mg/100mlに保ったよりも死亡率は有意に低下する(20.2%から10.6%, p=0.005)との2001年の報告以来、一般の臨床医も周術期における血糖値自体の管理に目を向けるようになった。

高血糖自体による免疫能低下はよく知られているが、Lingら¹³⁾はラットに hyperglycemic clamp を3時間行くと肝における malondialdehyde の増加とグルタチオンは低下を観察し、同時に血清中の TNF、IL-1、 α 1-acid glycoprotein の増加も生じたと報告しており、急性の高血糖が3時間程度持続すると肝においては酸化ストレスとなり、また炎症性サイトカインの一部を活性化させている。さらに彼らは高血糖後、血糖値が正常化した時点でも、サイトカイン、コルチコステロン、 α 1-acid glycoprotein は高値のままであり、この後に中等量のエンドキシンなどのストレスが加わると SIRS を増強すると報告している¹⁴⁾。麻酔中の血糖管理については、Biebuyck¹⁵⁾は術中のブドウ糖投与に関する総説の中で、麻酔中には中枢神経系の虚血が生ずる可能性があるため、高血糖は避け血糖値が 200mg/100ml 以下とすべきであり、そのためには麻酔中ブドウ糖を投与しなくても多くの患者で問題ないとしている。Chambrierら¹⁶⁾は3時間以上を要した胸部または腹部手術で乳酸加リンゲル液のみと 2.5%ブドウ糖溶液を含む輸液を麻酔中各 10ml/kg/hr 投与を比較した。乳酸加リンゲル液単独輸液でも低血糖には陥らなかったが、2.5%ブドウ糖投与では高血糖に陥った。両群とも蛋白質の異化亢進も増強しなかったとしている。Biebuyck¹⁵⁾は麻酔中ブドウ糖を持続投与した場合、12.5g/hr 以上で血糖値は 200 mg/dl 以上になるとしている。即ち 0.2-0.3g/kg/hr でブドウ糖を点滴すると血糖値は 200mg/dl 以上になる。酢酸加リンゲル液を乳酸加リンゲル液の代わりに用いて、これに1%ブドウ糖を添加の有無で血糖値を比較した当教室の未発表のデータでは輸液量を 10ml/kg/hr で施行した場合には、平均の血糖値はブドウ糖添加群では 130mg/100ml 以下に保てるものの、標準偏差からみると 200mg/dl 近く上昇する症例もあることがわかる(図 5)。このことより 0.1g/kg/hr 程度のブドウ糖投与でも血糖値は 200mg/100ml を超える可能性があることを示しており、特に手術侵襲が大きな糖尿病患者ではきめ細かな血糖チェックを要する。

近年、血糖値、電解質、酸塩基平衡は正確な迅速測定が可能であり、また β ヒドロキシ酪酸の血中濃度測定も手術場で可能となった。さらにシ

リンジポンプと輸液ポンプの臨床使用が一般的に行われるようになったため、正確なインスリンとブドウ糖持続投与が可能となった。このため血糖値を一定の狭い範囲で麻酔中コントロールすることも可能である。

我々は、術前比較的コントロール良好で予定手術時間が3時間以内糖尿病患者を対象とし、酢酸リンゲル液のみを術中輸液として用い、インスリンを 1u/h 程度により血糖値をコントロールすると、非糖尿病患者の術中のブドウ糖、 β ヒドロキシ酪酸、乳酸の各血中濃度、過剰塩基は、非糖尿病患者と大差ない経過をとることを観察している¹⁷⁾。従って、インスリンのみを注意して術中投与すれば血糖値をコントロール可能のみならず代謝面からも有益になる可能性がある。



5. 周術期のブドウ糖投与

カロリンスカ大学の Nygren ら¹⁸⁾は、股関節置換術の術前3時間前から術後3-4時間までインスリンを持続投与(0.048 u/kg/hr)し、血糖値が 81mg/100ml を維持するように周術期に hyperinsulinemic glucose clamp を行った。ブドウ糖投与量は術前、術中早期、術中後期、術直後に各 4.03±0.73(SE)、5.70±1.26、4.95±1.16、4.64±1.16mg/kg/min であった。周術期にブドウ糖投与した群では生理食塩水のみ投与した群に比して、術直後のインスリン抵抗性が改善したと報告している。さらに同じ施設からの報告ではあるが、胆嚢摘出患者を対象とした術前夜 0.3g/kg/hr のブドウ糖点滴投与でも¹⁹⁾、また股関節置換術患者を対象とした手術前夜 100g、さらに手術当日朝に 50g の炭水化物経口摂取でも²⁰⁾、術直後のインスリン抵抗性が改善したとされる。以上から推察すると周術期にブドウ糖を投与

すると術直後糖代謝の面からは有利となると考えられるが、Strommerら²¹⁾はラットの実験で術前に十分栄養を投与しても術後の筋肉組織におけるインスリンによる細胞内ブドウ糖輸送は抑制されるとし、術後インスリン抵抗性は手術侵襲自体により決定されるとしている。このことは単にブドウ糖とインスリンを周術期に投与しても抵抗性は必ずしも大きく改善しないことを示唆している。

以上より、過大侵襲時の麻酔管理には以下の管理が現在必要と考えられる。

1. 血糖値は 150mg/100ml 以下を目標とする。
2. 高血糖はインスリンの持続投与により改善を図る。
3. ブドウ糖投与は最大 0.1g/kg/hr 程度に留める。
4. 可能であれば硬膜外麻酔を併用する。
5. 乳酸加リンゲル液の大量、急速投与は行わない。
6. 術前炭水化物の投与を積極的に行う。

結論

血糖値を従来より低めに維持する管理が一般的に推奨されるようになった。一方、術後インスリン抵抗性を軽減するため周術期ブドウ糖投与も推奨され始めている。しかし周術適正なブドウ糖投与量やインスリン併用投与量、さらには目標とする血糖値に関してはまだ結論が出ていない。

文献

- 1) Ray JG, Hamielec C, Mastracci T. Pilot study of the accuracy of bedside glucometry in the intensive care unit. *Crit Care Med* 29:2205-2207, 2001
- 2) Maser RE, Butler MA, Decherney GS. Use of arterial blood with bedside glucose reflectance meters in an intensive care unit: are they accurate? *Crit Care Med* 22: 595-599, 1994
- 3) Karcher RE, Ingram RL, Kiechle FL, et al. Comparison of the HomoCue berta-glucose photometer and reflotron for open heart surgery. *Am J Clin Pathol*100:130-134, 1993
- 4) Kurahashi K, Maruta H, Usuda Y, et al. Influence of blood sample oxygen tension on blood glucose concentration measured using an enzyme-electrode method. *Crit Care Med* 25:231-235, 1997
- 5) 石原弘規、谷岡富美男、片貝 宏、他. 麻酔および手術侵襲の glucose space に及ぼす影響. *麻酔* 35:1057-1060, 1986
- 6) Suzuki A, Ishihara H, Okawa H, et al. Can initial distribution volume of glucose predict hypovolemic hypotension after radical surgery for esophageal cancer? *Anesth Analg* 92: 1146 -1151, 2001
- 7) Ishihara H, Nakamura H, Okawa H, et al. Initial distribution volume of glucose can be approximated using a conventional glucose analyzer in the intensive care unit. *Crit Care* 9: R144-R149, 2005
- 8) Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. *Am J Physiol* 240:E630-639, 1981
- 9) Lattermann R, Carli F, Wykes L, et al. Epidural blockade modifies perioperative glucose production without affecting protein catabolism. *Anesthesiology* 97:374-381, 2002
- 10) 橋本浩、石原弘規. PFK と免疫能. 松木明知、石原弘規編. プロポフォルを中心とする全静脈麻酔の臨床、東京、克誠堂、pp83-86, 1997
- 11) Thomas DJ, Alberti KG. Hyperglycaemic effects of Hartman's solution during surgery in patients with maturity onset diabetes. *Br J Anaesth* 50:185-188, 1978
- 12) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al.. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-1367, 2001
- 13) Ling PR, Mueller C, Smith RJ, et al. Hyperglycemia induced by glucose infusion causes hepatic oxidative stress and systemic inflammation, but not STAT3 or MAP kinase activation in liver in rats. *Metabolism*

- 52:868-74, 2003
- 14) Ling PR, Smith RJ, Bistrian BR. Hyperglycemia enhances the cytokine production and oxidative responses to a low but not high dose of endotoxin in rats. *Crit Care Med* 2005; 33:1084-1089, 2005
- 15) Biebuyck JF. Glucose: A recommendation of its intraoperative use. *Anesthesiology* 67:72-81, 2001
- 16) Chambrier C, Aouifi A, Bon C, et al. Effects of intraoperative glucose administration on circulating metabolites and nitrogen balance during prolonged surgery. *J Clin Anesth* 11: 646-651, 1999
- 17) 廣田和美、木村尚正、松木明知. 糖尿病患者の麻酔中ブドウ糖投与は必須か? 花岡一雄編、麻酔救急 Vol 1. 東京、克誠堂、pp30-31, 1998
- 18) Nygren JO, Thorell A, Soop M, et al. Perioperative insulin and glucose infusion maintains normal insulin sensitivity. *Am J Physiol* 275:E140-148, 1998
- 19) Ljungvist O, Thorell A, Gutniak M, et al: Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance. *J Am Coll Surg* 178:329-336, 1994
- 20) Soop M, Nygren J, Thorell A, et al. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates endogenous glucose release 3 days after surgery. *Clin Nutr* 23:733-741, 2004
- 21) Strommer L, Isaksson B, Arnelo U, et al. Preoperative feeding does not reverse postoperative insulin resistance in skeletal muscle in the rat. *Metabolism* 49:486-491, 2000