

シンポジウム 過大な侵襲時の血糖管理

過大な侵襲時の血糖管理

布宮 伸

自治医科大学 麻酔科学・集中治療医学講座（集中治療医学部門）

はじめに

敗血症をはじめとする内科系重症患者や、過大な手術侵襲を受けた外科系術後重症患者に対する全身管理には、呼吸・循環系の管理のみならず、水分・電解質などの代謝系管理も重要であることは論を待たない。しかしながら、本邦を含めた各国の集中治療の発展の歴史的経緯から、重症患者管理は呼吸・循環系パラメータに焦点が置かれがちであったことは否めない事実でもある。多くの集中治療施設におけるベッドサイドモニタでも、連続的にモニタされる項目は、ほとんどが呼吸・循環系に関連したパラメータである現状も、その事実を裏付ける証左である。

代謝系パラメータの中で、水分管理や酸塩基平衡、電解質管理などは以前から重要視されてはいたが、近年になって、ようやくそれら以外の代謝系パラメータにも注目が集まるようになってきた。そのきっかけになったのは、2001年にNew England Journal誌に発表されたvan den Berghe女史らによる血糖管理の重要性を示唆した論文¹⁾であろう。術後患者を中心とした重症患者管理において、インス

リンを用いた厳密な血糖管理が予後に影響することを初めて明らかにしたこの無作為臨床試験を契機に、そのメカニズムや対象患者層などを含めた詳細な検討が相次ぎ、Society of Critical Care MedicineやEuropean Society of Intensive Care Medicineなどが中心となって2004年に発表された「Surviving Sepsis Campaign Guidelines」^{2, 3)}にも、「血糖は150mg/dLを超えないこと」の一文が掲載されるに至っている。

表1. Causes of hyperglycemia in critically ill patients

Increased glucose production
counter-regulatory hormones
Glucagon
Epinephrine
Cortisol
Growth hormone
exogeneous catecholamine
pro-inflammatory cytokines
Decreased glucose production
Reduction in insulin-mediated glucose uptake
Insulin resistance in tissues
Skeletal
Cardiac
Adipose
Liver

血糖調節はなぜ必要か？

侵襲に対する生体反応の一環として、種々の要因により血糖値が上昇するが(表1)、この反応は一過性であったとしても、高血糖自体が生体に不利に働くことも知られている(表2)。

表2. Adverse effects of hyperglycemia

-
- 1) Impaired neutrophil activity
 - 2) Enhanced inflammatory response
 - 3) Procoagulant state
 - 4) Altered cardiovascular tone
 - 5) Decreased gastric motility
-

〈術後感染〉

たとえば、血糖調節の不良な糖尿病患者が易感染性であることは周知の事実であるが、糖尿病の合併がなくても術後の高血糖が創部感染や術後感染性合併症の発生を有意に増やすことが以前から指摘されている^{4, 5)}。

〈心筋虚血〉

また、急性心筋梗塞患者における入院時の高血糖は、死亡率と相関することも示されている^{6, 7, 8)}。

〈中枢神経障害〉

さらに、脳梗塞^{9, 10)}、頭蓋内出血^{11, 12)}、頭部外傷^{13, 14, 15)}などでも、入院時の高血糖は予後不良の予測因子であることが報告されている。

このように、重症患者管理における血糖調

節の重要性はこれまでも報告されていたが、これらの報告は一般の集中治療医にあまねく周知されていたとは言い難いのが実情であった。

しかし、2001年、van den Bergheら¹⁾が、術後患者を中心とした重症患者管理において、インスリンを用いた厳密な血糖管理が予後に直接影響することを、前向き無作為比較臨床試験によって初めて明らかにして以来、血糖調節の重要性が強い衝撃を持って広く知れ渡るようになった。すなわち、外科系ICUに入室し、人工呼吸管理を必要とした成人重症患者1548名を対象としたこの研究で、インスリン持続静注によって目標血糖値を80~110mg/dLに調節したintensive insulin therapy群765名と、血糖値が215mg/dLを超えた場合にのみインスリン投与を行って目標血糖値を180~200mg/dLに設定したconventional treatment群783名に分けて検討した結果、intensive insulin therapy群はconventional treatment群に比べて、ICU内死亡率(4.6% vs 8.0%, $p < 0.04$)、入院死亡率(7.2% vs 10.9%, $p = 0.01$)のいずれにも有意に改善を認め、この効果は特にICUに5日を超えて在室したsubgroupで比較するとより顕著になった(ICU内死亡率; 10.6% vs 20.2%, $p = 0.005$; 入院死亡率; 16.8% vs 26.3%, $p = 0.01$)。また、intensive insulin therapy群では、血液浄化を必要とする腎機能障害や、総ビリルビン値が2mg/dLを超える肝

機能障害, ICU入室中のsepticemia, 10日を超える抗生物質投与, ICU polyneuropathy, 赤血球輸血の回数などでもconventional treatment群との間に有意差があり, 5日を超えてICUに在室したsubgroupでは, ICU在室日数や人工呼吸期間の短縮が認められた。

さらにこの報告において注目されるべきは, これらの血糖調節の効果が, ICU入室時の血糖値に関わりなく認められる点である。すなわち, ICU入室時に200mg/dLを超える高血糖を示した患者でも, その後速やかに高血糖を是正することによって予後を改善することが可能であることを示した点が, これまでの種々の報告との大きな違いといえる。

どちらが重要か? 〈血糖値 vs 外因性インスリン〉

高血糖自体が生体に向炎症作用を及ぼすことは前述の通りであるが, 近年になって, インスリン自体に強力な抗炎症作用があることが明らかにされている^{16, 17)}。したがって, インスリンによる血糖調節の効果が, 正常血糖値の維持によるものなのか, インスリンによる抗炎症作用の結果なのかが問題となる。

このような観点から, van den Bergheら¹⁸⁾は先の報告に多変量解析を行い, また, Finneyら¹⁹⁾も独自の検討を行った結果, とともに, 外因性のインスリン量よりも血糖値を正常範囲に維持することが重要であると報告している。

これに対して, Marikら²⁰⁾は, 現在想定されているインスリンの抗炎症作用と細胞内炎症性カスケードの相互作用機序(図1)をもとに, 高血糖の向炎症作用とインスリンの抗炎症作用はそれぞれ独立したのではなく, 互いの相互作用が重要であることから, 取り立てて両者を区別する必要はないとしている。日常臨床においても, 最低必要量の投与カロリーを減らしてまで血糖管理にこだわるのは本末転倒であり, 病態に応じたカロリー量で血糖値が上昇すれば, インスリン投与を行うのが現実的と考えられる。

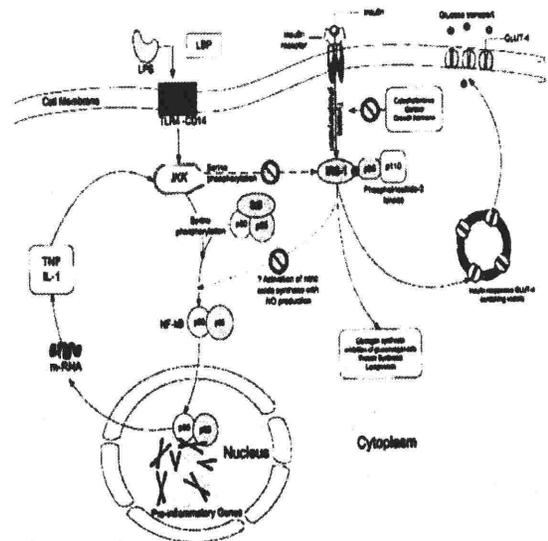


図 1 細胞内インスリンシグナリングと向炎症性カスケードの相互作用(文献 20 より)

どのように管理するか?

カナダの5つの大学関連病院のgeneral ICUに勤務する医師および看護師に対する最新の調査²¹⁾では, 「臨床的意義のある低血糖とは70mg/dL未満で, 糖尿病の有無に関わらず, 高

血糖とは180mg/dL以上である」とするのが、一定のコンセンサスが得られる値であるとの結果が得られている。本邦における重症患者の血糖調節に対する意識調査はないが、同様の調査を行えば、おそらくこの「70～180mg/dL」に近い数値が得られるものと予想される。

一方、van den Bergheら¹⁾の検討では、最良の結果は目標血糖値が80～110mg/dLという、きわめて狭い範囲においた時に得られているが、その後の解析¹⁸⁾では、上限を150mg/dLにしてもある一定の予後改善効果が認められたことや、上限を145mg/dLとして行われたFinneyら¹⁹⁾の独自の検討でもICU内死亡率の改善が認められたことなどから、現在では目標血糖値はやや緩やかでもよいとする考えが一般的になっている。このような潮流から、重症セプシスやセプティックショック患者の救命率向上を目的として、欧米の11の関連学会・組織が2004年に発表した「Surviving Sepsis Campaign Guidelines」^{2, 3)}にも、低血糖発現の危険性や頻回の血糖検査の煩雑さなども考慮して、「血糖は150mg/dLを超えないこと」の一文が掲載されるに至っているが、この治療戦略は重症セプシス/セプティックショック患者に限らず、重症患者管理一般に適用できるものと考えている。

参考文献

- 1) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insuline therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-1367, 2001.
- 2) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32: 858-872, 2004.
- 3) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 30: 536-555, 2004.
- 4) Fietsam R Jr, Bassett J, Glover JL: Complications of coronary artery surgery in diabetic patients. *Am Surg* 57: 551-557, 1991.
- 5) Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, et al: Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 22: 1408-1414, 1999.
- 6) Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K: Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after

- myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 22: 1827-1831, 1999.
- 7) Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al: Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with or without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 355: 773-778, 2000
- 8) Bolk J, van der Ploeg T, Cornell JH, et al: Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 79: 207-214, 2001.
- 9) Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, et al: Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ* 314: 1303-1306, 1997.
- 10) Bruno A, Biller J, Adams HPJ, et al: Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke: Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST) Investigators. *Neurology* 52: 280-284, 1999.
- 11) Woo J, Lam CW, Kay R, et al: The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch Neurol* 47: 1174-1177, 1990.
- 12) Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, et al: Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 30: 34-39, 1999.
- 13) Young B, Ott L, Dempsey R, et al: Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severe brain-injured patients. *Ann Surg* 210: 466-472, 1989.
- 14) Yang SY, Zhang S, Wang ML: Clinical significance of admission hyperglycemia and factors related to it in patients with acute severe head injury. *Surg Neurol* 44: 373-377, 1995.
- 15) Rovlias A, Kotsou S: The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 46: 335-342, 2000.
- 16) Dandona P, Aljada A, Mohanty P, et al: Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates

- IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? J Clin Endocrinol Metab 86: 3257-3265, 2001.
- 2004.
- 21) McMullin J, Brozek J, Jaeschke R, et al: Glycemic control in the ICU: a multicenter survey. Intensive Care Med 30: 798-803, 2004
- 17) Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, et al: Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr-1) expression in mononuclear cells and reduces plasma tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 concentrations. J Clin Endocrinol Metab 87: 1419-1422, 2002.
- 18) Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. Crit Care Med 31: 359-366, 2003.
- 19) Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al.: Glucose control and mortality in critically ill patients. JAMA 290: 2041-2047, 2003.
- 20) Marik PE, Raghavan M: Stress-hyperglycemia, insulin and immuno-modulation in sepsis. Intensive Care Med 30: 748-756,