

## 血糖管理に関する最近の動向

中村卓郎

獨協医科大学救急医学

はじめに

救急集中治療領域において、過大な侵襲時の耐糖能異常により、血糖管理には難渋することが多い。従来、血糖管理は血糖値の上限を 200 mg/dl 前後として行われてきた。2001 年に Van den Berghe らは、重症 ICU 患者を対象として、上限を 110 mg/dl とする厳密な血糖値の管理の重要性を示した。

### 血糖管理の実施

重症 ICU 患者 1548 例を対象として前向き無作為比較試験が実施された。インスリン持続投与により、血糖値を 180 - 200 mg/dl に維持した群 (conventional treatment) 783 例と、血糖値を 80 - 110 mg/dl に維持した群 (intensive insulin treatment) 765 例とで比較検討された。平均インスリン持続投与量は、Conventional 群で 1 (単位/時間) であったが、Intensive 群で 3 (単位/時間) を要した。平均血糖値は、Conventional 群で 173 mg/dl に、Intensive 群で 103 mg/dl にコントロールされた<sup>1)</sup>。

### 死亡率の改善

ICU 内死亡率は Conventional 群で 8.0 % から Intensive 群 4.6 % と改善が認められた。5 日間の短期の死亡率は Conventional 群 1.8 % と Intensive 群 1.7 % で差を認めなかった。長期入院を必要とした患者においても、ICU 内死亡率は Conventional 群で 20.2 % から Intensive 群 10.6 % と改善が認められた (表 1)<sup>1)</sup>。

病院内死亡率は Conventional 群で 10.9 % から Intensive 群 7.2 % と改善が認められた。長期入院を必要とした患者においても、病院内死亡率は Conventional 群で 26.3 % から Intensive 群 16.8 % と改善が認められた (表 1)<sup>1)</sup>。

表1 死亡率の改善

	Conventional 群	Intensive 群	P
ICU 内死亡率	8.00%	4.60%	0.005
病院内死亡率	10.90%	7.20%	0.01

死因では敗血症を伴った多臓器不全によるものが、Conventional 群に比して Intensive 群で有意に減少した。急性循環障害、重症脳傷害、敗血症を伴わない多臓器不全を死因としたものは、両群に差を認めなかった<sup>1)</sup>。

### ほかの有用性

Conventional 群と Intensive 群とで比較して、厳密な血糖管理によるリスクの有

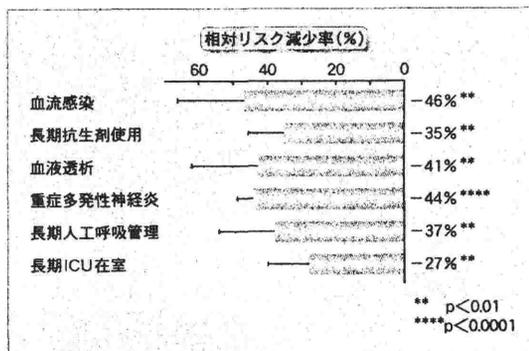


図1 厳密な血糖管理による有用性

インスリン投与には急性心筋梗塞に対する

意な減少率は、血流感染で 46 %、長期抗生剤使用で 35 %、血液透析を必要とする急性腎不全で 41%、重症多発性神経炎で 44 %、長期人工呼吸管理で 37 %、長期 ICU 在室で 27% を認めた(図 1) 1)。その他の有用性では、赤血球輸血回数の減少、脂質代謝の改善、炎症の軽減が厳密な血糖管理により認められていた<sup>2)</sup>、<sup>3)</sup>。

経済効果

ICU 在室日数や人工呼吸管理日数の軽減が厳密な血糖管理により得られた。また、血液透析、長期抗生剤使用、赤血球輸血の施行の減少も認められた。

一方、Intensive 群でのインスリン投与と血糖モニタリングには Conventional 群に比べ、コストの増加を認めた。

厳密な血糖管理による経済効果では、患者 1 人当たりおよそ 3\$ の節減が得られた(表 2) 4)。

問題点

従来の血糖管理についての再考を促す結果であるが、いくつかの問題点も指摘され

表 2 経済効果 費用 (\$) 中央値  
ている。

対象のおよそ 6 割が心臓胸部外科患者であった。心臓胸部外科患者において、ICU 内死亡率は Conventional 群で 5.1 % から Intensive 群で 2.1 % と改善が認められた。しかし、その他の患者において、ICU 内死亡率は Conventional 群で 13.1 % で Intensive 群 8.7 % と有意な改善が認められなかった。その他の患者、つまり内科疾患、多発外傷、一般外科患者での有効性は示されていない<sup>1)</sup>。

血糖値が 40 mg/dl の低血糖の発生頻度が、Conventional 群で 0.8 % に比べ、Intensive 群で 5 % と高く、頻回の血糖測定による管理が必要とされている<sup>5)</sup>。

	Intensive 群 n=765	Conventional 群 n=783
ICU 在室	4,284	5,674
人工呼吸管理	1,113	1,576
血液透析	261	664
抗生剤	426	616
輸血	152	234
インスリン投与	188	66
血糖モニタリング他	152	203
合計	\$6,576 \$ 8.6 /患者 1 人	\$9,013 \$ 11.5 /患者 1 人

有用性などが認められている。しかし、重症 ICU 患者への血糖管理において、多量のインスリン投与により死亡率が増加することを示している。前報の生存率の改善の因子としてはインスリン投与より血糖管理が重要であると考えられている<sup>5)</sup>、<sup>6)</sup>。

外傷での血糖管理

外傷患者 516 例を対象とした検討では、血糖値が 200 mg/dl 上限で感染合併率の改善を認め、血糖値が 150 mg/dl 上限で死亡率の改善を認めた。血糖値が 110 mg/dl 上限で感染合併率と死亡率の改善を認めなかった(表 3) 7)。

重度熱傷小児患者 58 例を対象とした検討では、血糖値が 140 mg/dl 上限で死亡率の改善を認めた<sup>8)</sup>。

重症頭部外傷患者 267 例を対象とした検討では、血糖値が 200 mg/dl 上限で神経学的予後の改善を認めた<sup>9)</sup>。

頭部単独外傷患者 63 例を対象とした検討では、血糖値が 110 mg/dl 上限つまり厳密な血糖管理で脳圧上昇の軽減、痙攣合併率の減少、12 ヶ月後の自立度の割合の上昇を認めた(表 4) 10)。

血糖管理によって、頭部外傷の 12 ヶ月後に、生活を自立することが可能な割合が 5 割から 8 割へと上昇した。

表3 外傷における感染合併率および死亡率と血糖値のロジスティック相関関係

	p値(感染)	p値(死亡)
血糖値>110mg/dl	0.37	0.97
血糖値>150mg/dl	0.12	<0.0001
血糖値>200mg/dl	0.06	<0.0001

表4 密接な血糖管理による頭部外傷者における神経学的予後の改善

	Conventional群 n=30	Intensive群 n=33	p
頭蓋内圧 (mmHg)	13	11	0.003
痙攣合併	12.9%	3.9%	<0.0001
12ヶ月後の自立度	50%	81%	0.05

表5 栄養素の選択による骨髄移植患者における血糖管理

	糖質投与群 n=31	脂質投与群 n=29	p
感染性合併症	13	15	NS
高血糖	10	1	<0.005
致死的急性拒絶反応	5	0	<0.05

栄養療法下の血糖管理

救急集中治療領域において、外傷、熱傷、敗血症時には、生体は代謝の亢進状態にあり、エネルギーの需要の亢進により不足したエネルギーの投与が必要となる。栄養投与下での血糖管理に関して、いくつかの

検討が行われている。

血糖コントロールが困難であると、投与エネルギー量を減少させることが行われている。エネルギー投与量について、重症ICU患者40例を対象として、静脈栄養で、低カロリー群（1000 Kcal + 70 g protein）と通常カロリー群（25 Kcal / kg + 1.5 g protein / kg）とを比較した。両群間で血糖コントロールと感染性合併症の頻度に差を認めなかった<sup>1)</sup>。

栄養投与経路について、経腸栄養では静脈栄養に比べ、血糖コントロールが容易であることが多い。前出のVan den Bergheらの厳密な血糖管理では、6割をこえる症例で経腸栄養により投与されていた。静脈栄養のみの群（n = 184）と経腸栄養/静脈栄養の併用群（n = 267）の比較では、両群間にICU内死亡率の減少に差を認めなかった<sup>1)</sup>。

投与する栄養素の選択について、骨髄移植患者60例を対象として、静脈栄養で、糖質投与群（100% glucose）と脂質投与群（80% lipid + 20% glucose）とを比較した。脂質投与群で糖質投与群に比べ、感染性合併症の頻度に差を認めなかったが、血糖コントロールは容易になり、致死的な急性拒絶反応の減少が認められた（表5）<sup>12)</sup>。侵襲時の脂質投与に関しては、賛否両論で一定の同意は得られていないが、耐糖能異常症例では考慮されるべきである。

おわりに

心臓胸部外科患者および頭部外傷患者においては、血糖値が110 mg/dl 上限の厳密な血糖管理が臨床的に有用であり、経済効果も示された。しかし、他の対象疾患により血糖管理の目標値が異なることが考えられ、今後の検討が待たれる。

文献

- 1) Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, 19: 1359-1367, 2001.
- 2) Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, et al. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endo Metab*, 89: 219-226, 2004.
- 3) Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, et al. Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endo Metab*, 88: 1082-1088, 2003.
- 4) Van den Berghe G, Hilleman D, 2005 in submission.
- 5) 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.
- 6) Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al. Glucose control and mortality in critical ill patients. *JAMA*, 290: 2041-2047, 2003.
- 7) Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, et al. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma*, 56: 1058-1062, 2004.
- 8) Gore DC, Chikes D, Hegggers J, et al. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma*, 51: 540-544, 2001.
- 9) Aristedis R, Serfim K. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery*, 46: 335-340, 2000.
- 10) Van den Berghe G, Schoonheydt K, Beccx P, et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 63: 2005 (in press).
- 11) McCowen KC, Friel C, Stemberg J, et al. Hypocaloric total parenteral nutrition: Effectiveness in revention of hyperglycemia and infectious complications - A randomized clinical trial. *Crit Care Med*, 28: 3606-3611, 2000.
- 12) Muscaritoli M, Conversano L, Torliti GF, et al. Clinical and metabolic effects of different parenteral nutrition regimens in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*, 66: 610-616, 1998.