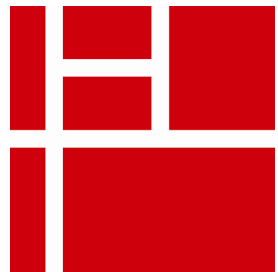


2023年1月24日 JSEPTIC多施設ジャーナルクラブ

**重症2型糖尿病患者における
血糖管理目標の比較
多施設共同ランダム化臨床試験
(LUCID trial)**



JA広島総合病院 救急・集中治療科

三谷 雄己

※)LUCID(Liberal Glucose Control in Critically Ill Patients with Pre-Existing Type 2 Diabetes)

本日の論文

ORIGINAL ARTICLE

The Effect of a Liberal Approach to Glucose Control in Critically Ill Patients with Type 2 Diabetes

A Multicenter, Parallel-Group, Open-Label Randomized Clinical Trial

Alexis P. Poole^{1,2,3}, Mark E. Finnis^{1,2,3,4}, James Anstey^{4,5}, Rinaldo Bellomo^{3,4,6}, Shailesh Bihari⁷, Vishwanath Biradar⁸, Sarah Doherty⁵, Glenn Eastwood^{3,4,6}, Simon Finfer⁹, Craig J. French^{4,10}, Simon Heller¹¹, Michael Horowitz^{12,13}, Palash Kar^{1,2}, Peter S. Kruger^{14,15}, Matthew J. Maiden^{1,2,16}, Johan Mårtensson¹⁷, Colin J. McArthur¹⁸, Shay P. McGuinness¹⁹, Paul J. Secombe^{3,20}, Antony E. Tobin^{4,21}, Andrew A. Udy^{3,22}, Paul J. Young^{3,4,23,24}, and Adam M. Deane^{4,5}; for the LUCID Study Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group (ANZICS CTG)

Background

Background

本論文の背景

- ・ 高血糖とICU入室患者の死亡率の関係
- ・ 強化インスリン療法の是非
- ・ 2型糖尿病ICU入室患者における血糖管理目標

本論文の背景

- ・ 高血糖とICU入室患者の死亡率の関係
- ・ 強化インスリン療法の是非
- ・ 2型糖尿病ICU入室患者における血糖管理目標

ICUにおける高血糖の弊害

【高血糖による影響】

- ミトコンドリアの障害
- 内皮細胞の障害
- 脂質代謝異常
- NO産生の増加
- 全身性炎症

【高血糖の弊害】

- 筋力低下
- AKI
- 肝機能障害
- 感染症のリスク増加

ICU患者において高血糖は死亡率と関連している可能性

ICU患者における高血糖と死亡率

米国、単施設、retrospective cohort study (1991年10月1日~2002年4月4日)

P	ICU患者(内科・外科)1826名
E	病院死亡患者
C	病院生存患者
O	血糖値

Table 5. Comparison of Mean, Initial, and Maximum Glucose Values in Survivors and Nonsurvivors*†

Patient subgroup	Mean (mg/dL)	<i>P</i> value	Initial (mg/dL)	<i>P</i> value	Maximum (mg/dL)	<i>P</i> value
All						
Survivors	137.9 (54.0-642.3)	<.001	150.5 (22-1218)	.001	177.1 (54-1371)	<.001
Nonsurvivors	172.0 (27.0-1183.0)		174.7 (25-1183)		257.9 (27-1183)	

Table 7. Hospital Mortality Rate and Mean Glucose Value

Mean* (mg/dL)	Mortality rate (%)	No. of patients
80-99	9.6	264
100-119	12.2	491
120-139	15.1	338
140-159	18.8	202
160-179	28.4	141
180-199	29.4	102
200-249	37.5	144
250-299	32.9	70
>300	42.5	40

*Glucose values expressed as a range of mean values. The χ^2 test was used for trend ($P < .001$).

ICU患者において血糖が高いほど、死亡率が高い

ICU外傷患者における高血糖と死亡率

多施設 prospective cohort study

P	外傷ICU患者1003名 (DM患者除外)
I	入院時高血糖患者 (BS \geq 200mg/dL)
C	入院時正常血糖患者
O	感染発生率、入院期間、死亡率

Table 1 Demographics and Outcome Variables Stratified by Glucose Level

	Glucose < 200 mg/dl N = 748	Glucose > 200 mg/dl N = 255	p-value
Age	43 \pm 21	45 \pm 23	NS
ISS	23 \pm 8	25 \pm 10	NS
Infection	32%	52%*	<0.001
Ventilator days	11 \pm 11	13 \pm 12*	0.02
ICU days	12 \pm 10	13.4 \pm 11	0.09
Hospital days	14.7 \pm 12	17.8 \pm 15*	0.003
Mortality	92/748 (12%)	66/255 (26%)*	<0.001

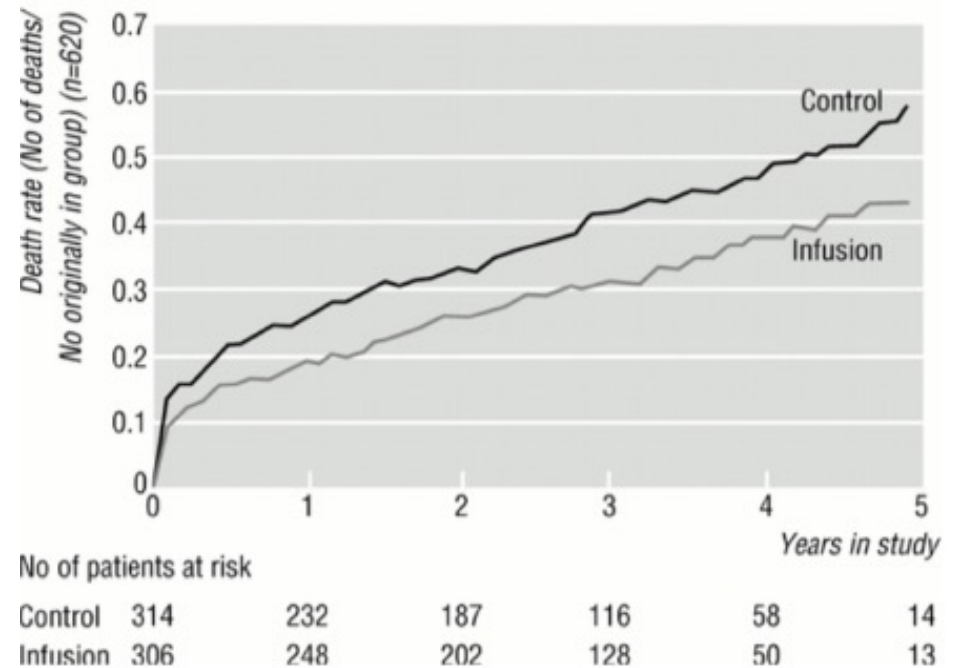
- 入院時高血糖患者：死亡率・院内感染症の発症率が有意に高い
- 高血糖群の死亡リスクは2.2倍

入院時高血糖はICU外傷患者の死亡率および感染率の上昇と関連

DIGAMI study

多施設 prospective randomized study

P	DM(血糖>200mg/dL) のある ACS発症24時間以内の患者620名
I	標準治療+インスリン血糖管理群 (目標血糖130-200mg/dL)
C	標準治療群 (臨床的に必要な場合のみインスリン使用)
O	全体死亡率(追跡期間平均3.4年)



全体死亡率 : 44%→33%に減少 RR 0.72 (0.55-0.92)

血糖コントロール群(<200mg/dL)で死亡率改善

本論文の背景

- ・ 高血糖とICU入室患者の死亡率の関係

→高血糖はコントロールした方がよさそう 管理目標は？

- ・ 強化インスリン療法の是非
- ・ 2型糖尿病ICU入室患者における血糖管理目標

本論文の背景

- ・ 高血糖とICU入室患者の死亡率の関係
- ・ 強化インスリン療法の是非
- ・ 2型糖尿病ICU入室患者における血糖管理目標

Leuven I study

単施設 prospective randomized study

P	人工呼吸管理中の外科系ICU患者1548名
I	IIT(intensive insulin therapy) (目標血糖80–110mg/dL)
C	従来血糖管理群 (目標血糖180–200mg/dL) (血糖>215mg/dLでインスリン使用開始)
O	ICU死亡率

IIT群 vs 従来管理群

ICU死亡率(%) : **4.6** vs 8.0 (p<0.04)

院内死亡率(%) : 7.2 vs 10.9 (p=0.01)

低血糖 : **5.1** vs 0.8 % (p=0.01)

IITは外科系ICU患者の死亡率を低下させる

Leuven II (Medical) study

単施設 prospective randomized study

P	内科系ICU患者1200名 (滞在日数>3日)
I	IIT(intensive insulin therapy) (目標血糖80–110mg/dL)
C	従来血糖管理群 (目標血糖180–200mg/dL) (血糖>215mg/dLでインスリン使用)
O	院内死亡率

IIT群 vs 従来管理群

ICU死亡率(%):26.8 vs 24.2 (p=0.31)

院内死亡率(%):40.0 vs 37.3 (p=0.33)

低血糖 : **18.7** vs 3.1 % (p=0.01)

IITは内科系ICU患者の死亡率を低下させない

Leuven trialの解釈 注意点

- 単一施設における研究である
 - 対象群の死亡率が先行研究よりも高い
 - 200–300g/dayの高用量グルコース投与
 - 経腸・経口での栄養量が目標に達しない場合早期にTPN開始
- ※ほとんどの患者はTPN管理をされている

WISEP

多施設 prospective randomized study

P	重症敗血症患者(内科・外科ICU) 537名
I	IIT(intensive insulin therapy) (目標血糖80-110mg/dL)
C	従来血糖管理群 (目標血糖180-200mg/dL) (血糖>215mg/dLでインスリン使用)
O	28日死亡率・SOFAスコア

IIT群 vs 従来管理群

IIT群で低血糖と重篤な有害事象が多い
IIT群で重症低血糖(<40mg/dL)が多い
(17.0% vs 4.0%)

両者で28日・90日死亡率に有意差なし

IITは低血糖とそれに伴う有害事象を増加させる

Glucontrol

多施設 prospective randomized study

P	内科・外科ICU患者 1101名
I	IIT(intensive insulin therapy) (目標血糖80-110mg/dL)
C	従来血糖管理群 (目標血糖140-180mg/dL) (血糖>215mg/dLでインスリン使用)
O	ICU死亡率

IIT群 vs 従来管理群

IIT群で低血糖が多い(8.7% vs 2.7%)

両者でICU死亡率に有意差なし

IITは低血糖を増加させる

NICE-SUGAR(2009年)

多施設 prospective randomized study

P	内科・外科ICU患者 6022名
I	IIT(intensive insulin therapy) (目標血糖80-110mg/dL)
C	従来血糖管理群 (目標血糖 \leq 180mg/dL) (血糖 $>$ 215mg/dLでインスリン使用)
O	90日死亡率

IIT群 vs 従来管理群

IIT群で90日死亡率が有意に高い
(27.5% vs 24.1%) $p=0.02$

IIT群で重症低血糖($<$ 40mg/dL)が
有意に多い

(6.8% vs 0.5%) $p=0.01$

IITで死亡率が上昇→厳格な血糖管理はむしろ有害に

急性期の血糖管理目標



American Diabetes Association (ADA) recommendation

- 重症患者において、血糖値は正確にモニタリング
- インスリンは血糖値 $> 180\text{mg/dl}$ で使用
- インスリン療法中の血糖値は $144\text{--}180\text{mg/dl}$ を目標に



2021年

敗血症または敗血症性ショックの成人

- 血糖値 180mg/dL (10mmol/L) からインスリン療法開始を
- インスリン療法中の血糖値は $144\text{--}180\text{mg/dL}$ を目標に

本論文の背景

- ・ 高血糖とICU入室患者の死亡率の関係
 - ・ 強化インスリン療法の是非
- 強化インスリン療法は生命予後を改善しない
どの患者層でも同じ？
- ・ 2型糖尿病ICU入室患者における血糖管理目標

本論文の背景

- ・ 高血糖とICU入室患者の死亡率の関係
- ・ 強化インスリン療法の是非
- ・ 2型糖尿病ICU入室患者における血糖管理目標

糖尿病患者の血糖管理



European Association for the Study of Diabetes(EASD)



American Diabetes Association (ADA)

『2型糖尿病患者において、慢性期の血糖管理目標は各症例毎に合わせて設定されるべきである』

➔ 重症患者の急性期血糖管理目標は糖尿病の有無、HbA1cの値によって症例ごとに設定すべきかどうかはあまり検討されていない

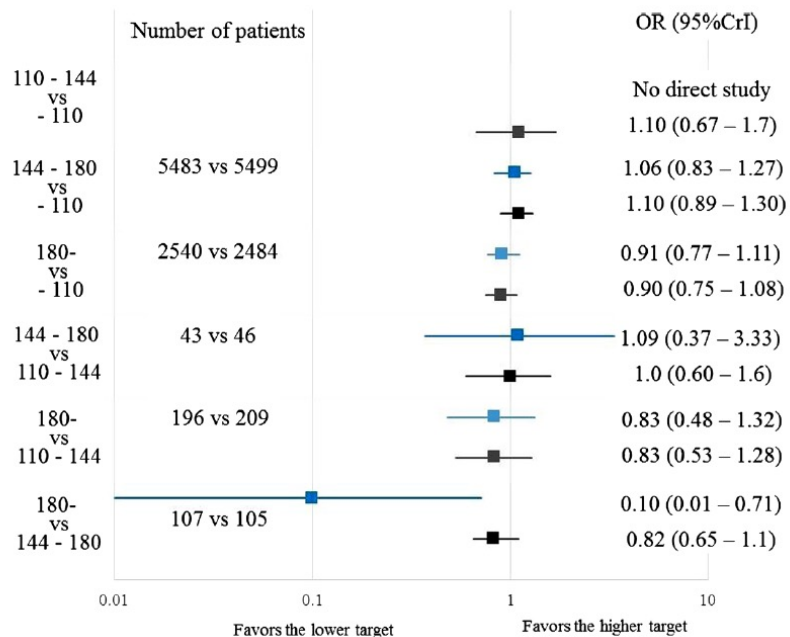
重症患者における急性期血糖コントロールの至適目標値

ネットワークメタ解析 3つのSR

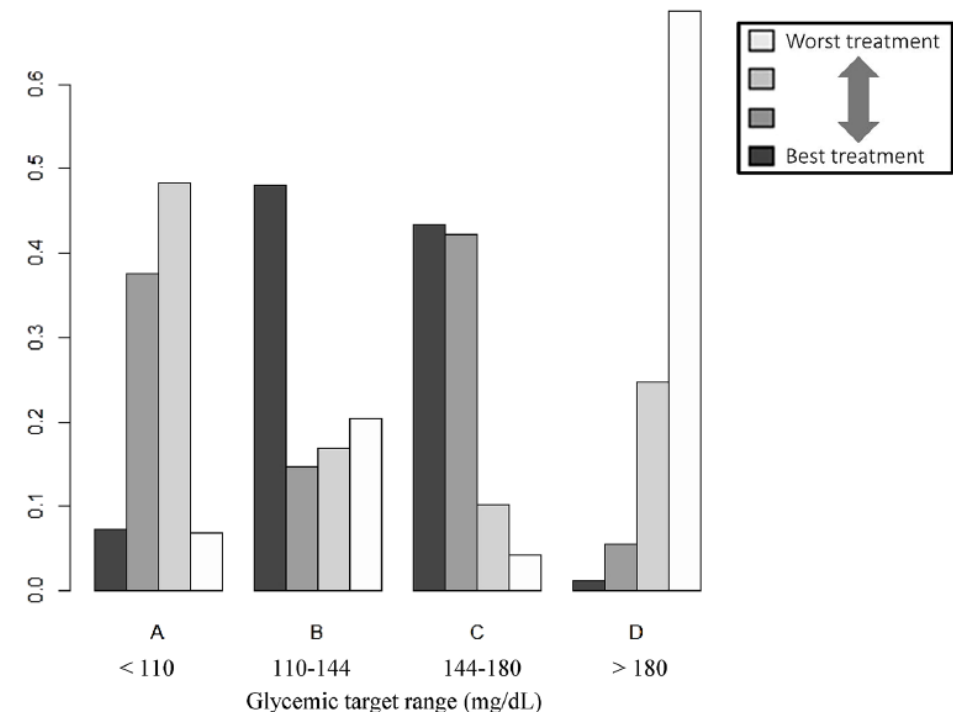
4群に分けて比較 【<110】 【110-144】 【144-180】 【180<】 [mg/dL]

Hospital mortality

a Direct and network meta-analysis



b Rank probabilities



4群で入院死亡率に有意差なし

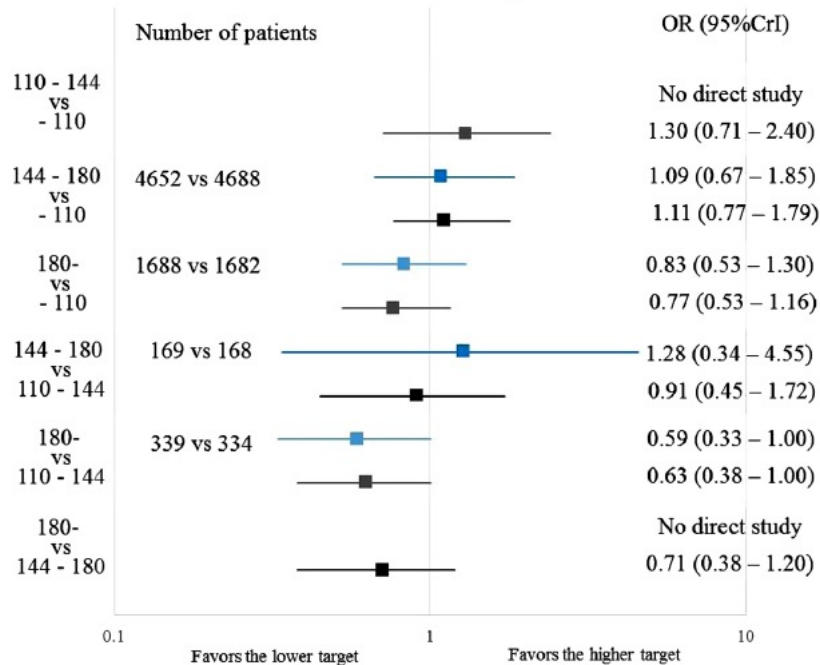
重症患者における急性期血糖コントロールの至適目標値

ネットワークメタ解析 3つのSR

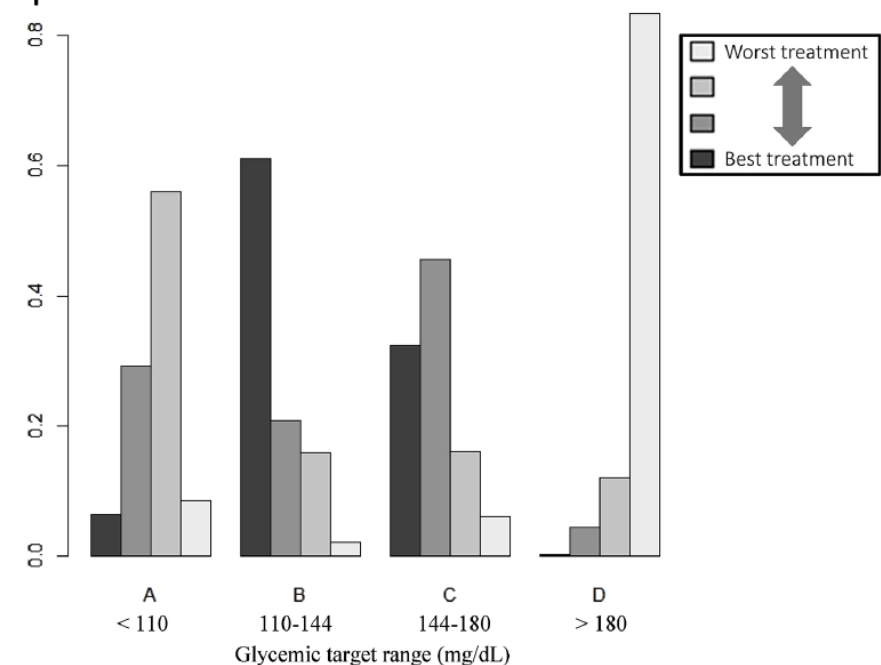
4群に分けて比較 【<110】 【110-144】 【144-180】 【180<】 [mg/dL]

Infection

a Direct and network meta-analysis



b Rank probabilities



4群で感染のリスクに有意差なし

重症患者における急性期血糖コントロールの至適目標値

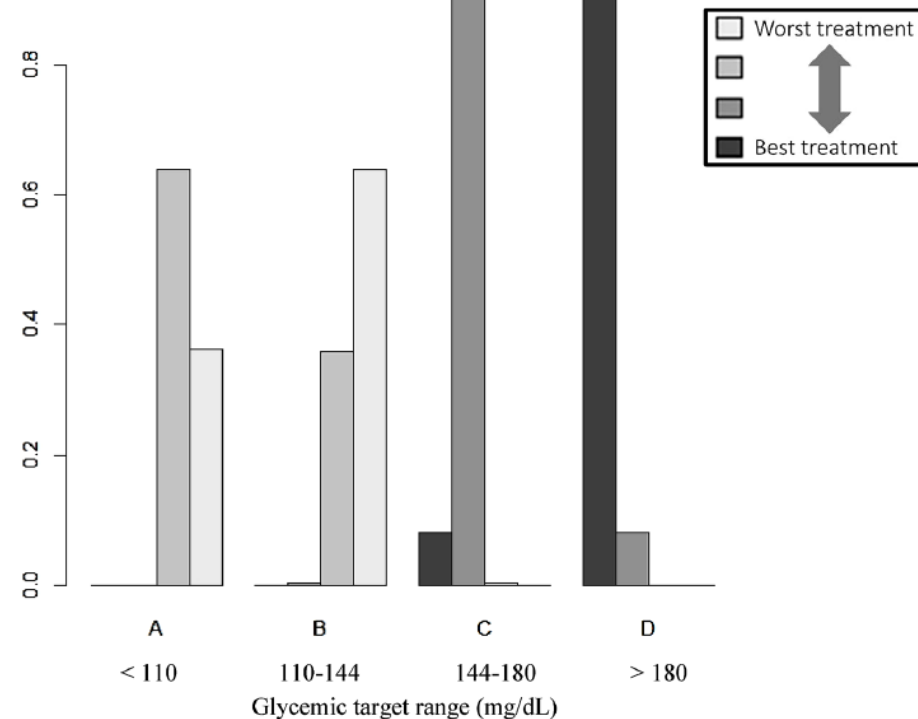
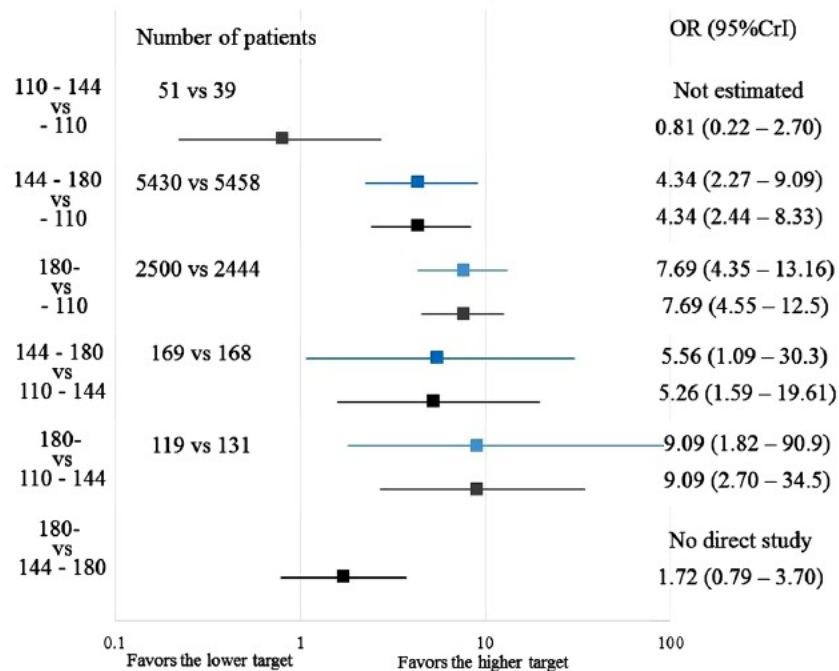
ネットワークメタ解析 3つのSR

4群に分けて比較 【<110】 【110-144】 【144-180】 【180<】 [mg/dL]

Hypoglycemia

b Rank probabilities

a Direct and network meta-analysis

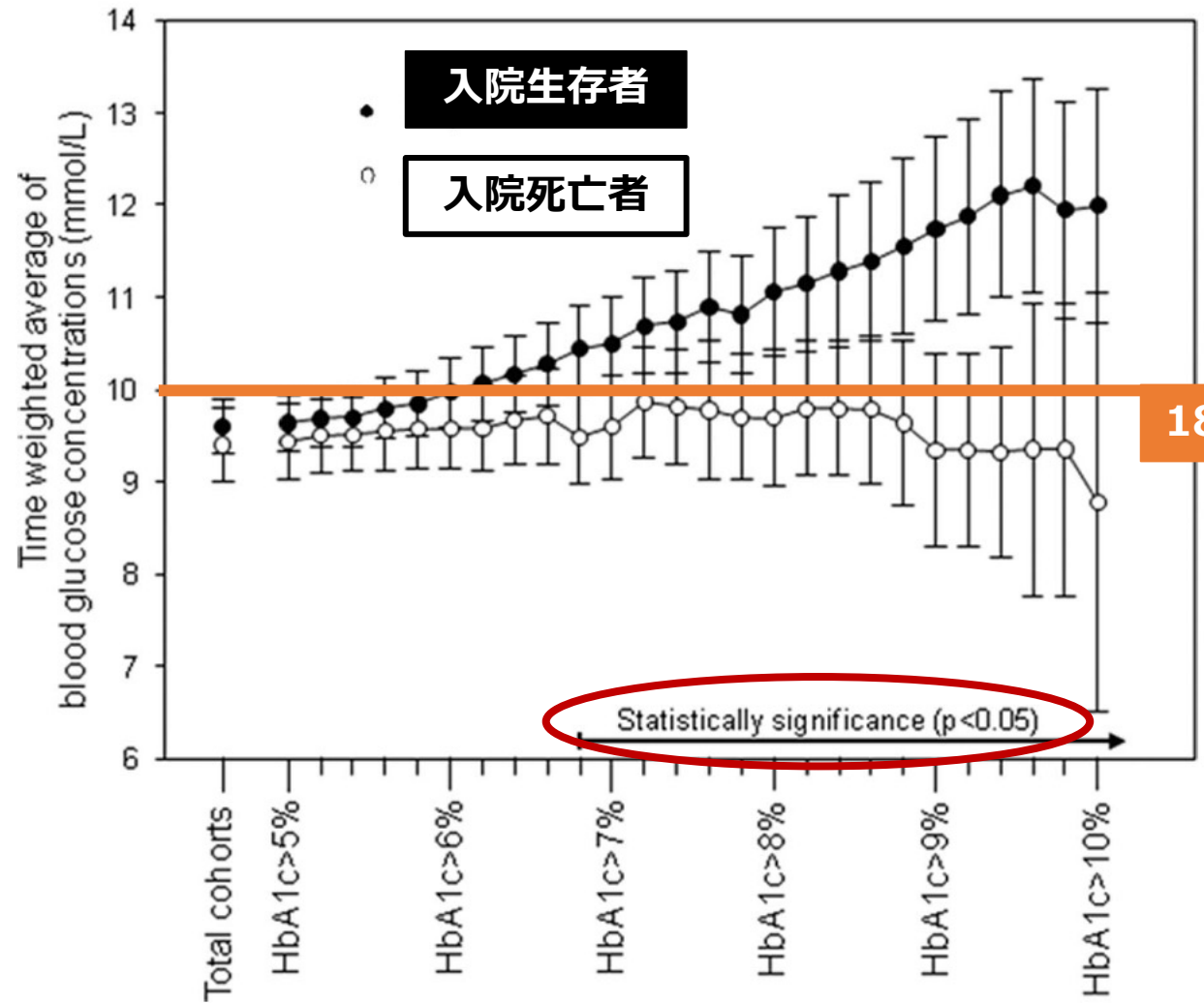


**目標血糖110以下および110-144では
144-180および180以上より低血糖のリスク4-9倍**

糖尿病患者の時間加重平均血糖値と死亡率の比較

2施設のICU、retrospective cohort study

ICU(内科外科混合)入院後3か月以内にHbA1cを測定した重症糖尿病患者415名



HbA1c値7.0%以上
→ **時間加重平均血糖値が高いほど**
生存率が高い

一般にICU管理で好ましいとされる
血糖値もHbA1c高値の場合は
望ましくない可能性がある

既知の糖尿病の有無と最大血糖値の関係

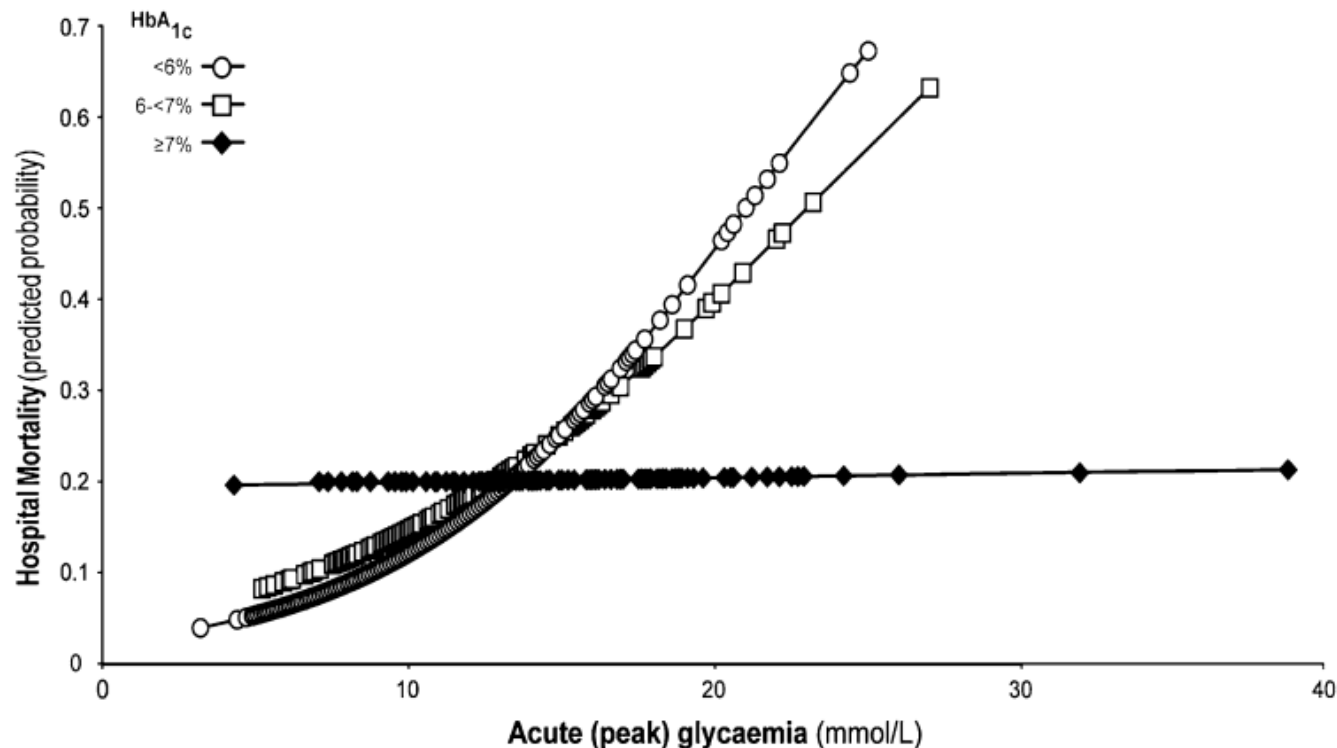
オーストラリア、単施設、retrospective cohort study

ICU入室患者1000名のHbA1c、入院後48時間の血糖値を測定し分類

HbA1c<6.5%+高血糖 (CIAH)	498名
HbA1c≥6.5% +糖尿病未診断	55名
既知の糖尿病あり	220名
正常血糖値	227名

(未診断+既知)糖尿病**275名**を

HbA1c値で3群に分類→



**HbA1c>7%の(未診断+既知)糖尿病患者→入院48時間以内の
最大高血糖と死亡率の相関なし**

ICUにおけるHbA1c値と血糖値の関係

米国、単施設、retrospective cohort study (2011年10月11日~2019年11月30日)
ICU(内科外科混合)入院後4回以上の血糖値+ HbA1cを測定した糖尿病患者5567名

HbA1c<6.5%

4406名

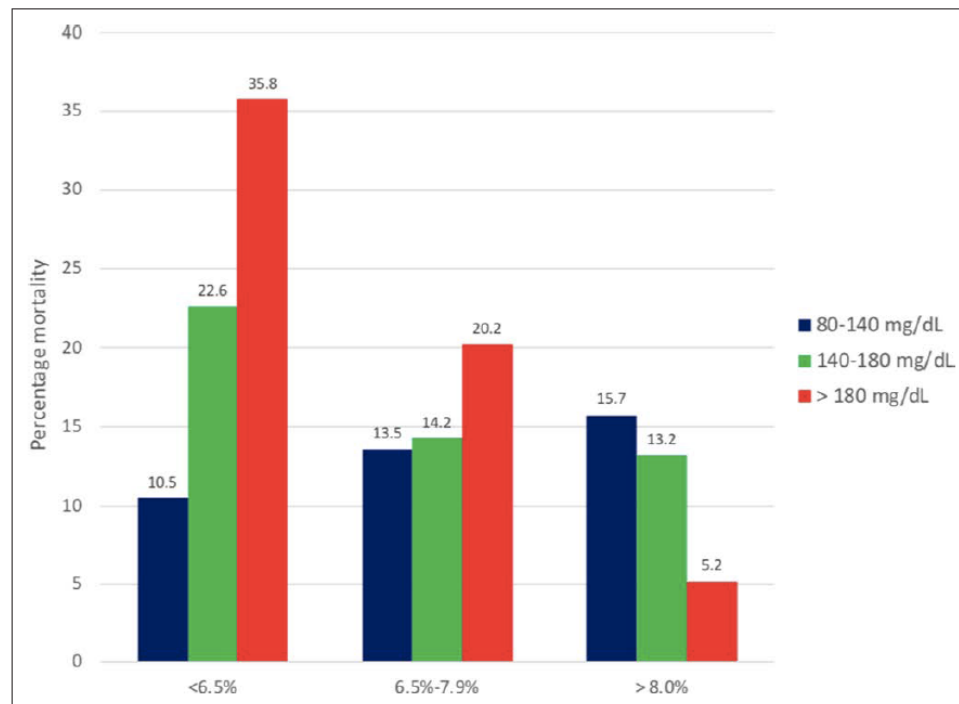
7.9%>HbA1c≥6.5%

771名

HbA1c≥8.0%

450名

HbA1c値高値:平均血糖値・血糖値変動・低血糖エピソードの増加と相関



HbA1c値8.0%未満

→ 平均血糖値の上昇と死亡率が相関

HbA1c値8.0%以上

→ 平均血糖値の低下と死亡率が相関

本論文の背景

- ・ 高血糖とICU入室患者の死亡率の関係
 - ・ 強化インスリン療法の是非
 - ・ 2型糖尿病ICU入室患者における血糖管理目標
- 糖尿病の既往の有無やHbA1c値の違いによって
最適な血糖管理目標が異なる可能性あり

本日の論文

ORIGINAL ARTICLE

The Effect of a Liberal Approach to Glucose Control in Critically Ill Patients with Type 2 Diabetes

A Multicenter, Parallel-Group, Open-Label Randomized Clinical Trial

Alexis P. Poole^{1,2,3}, Mark E. Finnis^{1,2,3,4}, James Anstey^{4,5}, Rinaldo Bellomo^{3,4,6}, Shailesh Bihari⁷, Vishwanath Biradar⁸, Sarah Doherty⁵, Glenn Eastwood^{3,4,6}, Simon Finfer⁹, Craig J. French^{4,10}, Simon Heller¹¹, Michael Horowitz^{12,13}, Palash Kar^{1,2}, Peter S. Kruger^{14,15}, Matthew J. Maiden^{1,2,16}, Johan Mårtensson¹⁷, Colin J. McArthur¹⁸, Shay P. McGuinness¹⁹, Paul J. Secombe^{3,20}, Antony E. Tobin^{4,21}, Andrew A. Udy^{3,22}, Paul J. Young^{3,4,23,24}, and Adam M. Deane^{4,5}; for the LUCID Study Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group (ANZICS CTG)

本研究の仮説

2型糖尿病患者において、通常の血糖管理目標と比較してより高血糖に寛容な血糖管理をする方が低血糖の合併症が減るかも

P	ICUに入室する既知の2型糖尿病患者 (滞在日数>3日)
I	寛容な血糖管理群 (目標血糖180–252mg/dL) (血糖>252mg/dLでインスリン使用)
C	従来血糖管理群 (目標血糖108–180mg/dL) (血糖>180mg/dLでインスリン使用)
O	低血糖発生率(72mg/dL未満)

Methods

多施設並行群間非盲検実用的無作為化比較試験

オーストラリアとニュージーランドのICU 16施設

研究期間：2017年5月1日から2020年11月30日まで

組み入れ基準

- 成人患者（ ≥ 18 歳）
- 参加施設のICUに3日間以上入室することが予想され、
中心静脈カテーテルまたはAラインが留置された
2型糖尿病患者
- ICU入室中に血糖値が180mg/dLを超えそうだと
臨床医が判断した

除外基準

- 妊娠中
- ICUでの死亡が予測される
- 1型糖尿病
- 当研究への参加歴あり
- DKAやHHSの治療目的で入院
- ランダム割付けがICU入室から24時間以上経過
- 低血糖に伴う合併症として遷延性意識障害の既往がある
- 入院日より経口摂取が可能と予測される
- 特定の目標血糖管理が望ましいと医師が判断

無作為化割付

- 無作為化割付の前は、それぞれの施設の既存のプロトコールに従ってインスリン療法での血糖管理を開始された。
- 割り付け過程は、研究者、医療スタッフ、患者のいずれに対しても隠蔽化された。
- 1対1の比率の無作為化割付の順序は、統計調整センター（University of Adelaide）がコンピュータで生成した乱数を用いて層別された可変順列ブロックサイズによって作成した。

介入方法 (介入群:liberal glucose control)

- 血糖 > 252mg/dL でインスリンの持続静注を開始
- 血糖 180–252mg/dL を管理目標
- 血糖 < 180mg/dL の時、低血糖症状がなければ
低血糖プロトコールに沿った血糖補正を行わない

※ 252mg/dL までの高血糖は有害ではなく、有益である可能性がある
あるという観察研究の結果から設定¹⁻⁴⁾

1)Plummer MP,et al. Intensive Care Med. 2014;40:973-80 PMID:24760120.
2)Egi M,et al. Crit Care Med. 2011;39:105-11 PMID: 20975552.
3)Kransley JS,et al. Curr Opin Crit Care. 2019;25:299-306 PMID: 31246637.
4)Kransley JS,et al. Crit Care. 2013 1;17:37 PMID: 23452622.

介入方法 (対照群:usual care)

- NICE-SUGAR trial の結果に準拠
- 血糖 $>180\text{mg/dL}$ でインスリンの持続静注を開始
- 血糖 $108-180\text{mg/dL}$ を管理目標

試験プロトコール

- 血糖測定頻度とインスリン投与量調整は各施設のプロトコールに沿って対応
- 介入はICU入室中かつ最大28日間行われ、以下の場合には当研究の治療プロトコールでの血糖管理を終了とした
 - ・ 28日以上ICU在室
 - ・ 同意が撤回された場合
 - ・ 臨床医がインスリン皮下注や経口血糖降下薬への移行を検討した時

試験プロトコール

【血糖測定】

- 血糖測定は日常診療の一環として行われ、6,12,18,24時に最も近い血糖値を記録
- それぞれの時刻の前後3時間以内に測定がない場合は欠損扱い
- 最大および最小血糖値は上記の時間以外で測定されたものも含めて評価
- 検体採取は臨床医の裁量に委ねる(毛細血・動脈血・静脈血)

【その他の介入・測定】

- 栄養・ステロイド・カテコラミン投与に関しては臨床医の判断
- 栄養・ステロイドの内容は14日間、カテコラミン投与は7日間記録
- 割付前に測定されたHbA1c値は記録

主要評価項目：28日間の低血糖の発生

- 定義：4時間以内に低血糖の記録がない低血糖(<72mg/dL)
(持続する場合は1つのイベントとして記録)
- 低血糖イベントの発生数と発生した患者の割合も評価された
- いつまではかったか

副次的評価項目

- 相対的低血糖
 - ・ 事前に予想される平均血糖(※)より30%以上低値
- (※) $1.59 \times \text{HbA1c}(\%) - 2.59 \text{ mmol/L}$
- 重度低血糖(<39.6mg/dL)
- 血糖変動幅
- 血糖の最高値・最低値・平均値

臨床アウトカム

- 臨床的に興味があるアウトカム
90日死亡、ICU滞在期間、入院期間、退院先、90日目にいる施設
感染性合併症
- 探索的アウトカム（感染性合併症に差がある可能性を評価するため）
血液培養陽性、白血球数、CRPの最高値
- 事後に追加したアウトカム
ICU free-days

統計解析

- 試験介入期間をポアソン回帰モデルで調整し、95%CIはロバスト分散を用いて推定した
- 90日死亡：比率の差として95%CIで解析
 - ・ 事前に設定した共変量(年齢、性別、APACHE II score、人工呼吸、術後入院)を用いたロジスティック回帰分析
 - ・ ICU siteによって標準偏差を調整
 - ・ HbA1c \geq 7%でICU入室中平均血糖値 $>$ 180mg/dLの患者の死亡率が低いという観察研究※)をもとに、事前に予定した探索的サブグループ解析を実施

サンプルサイズ計算

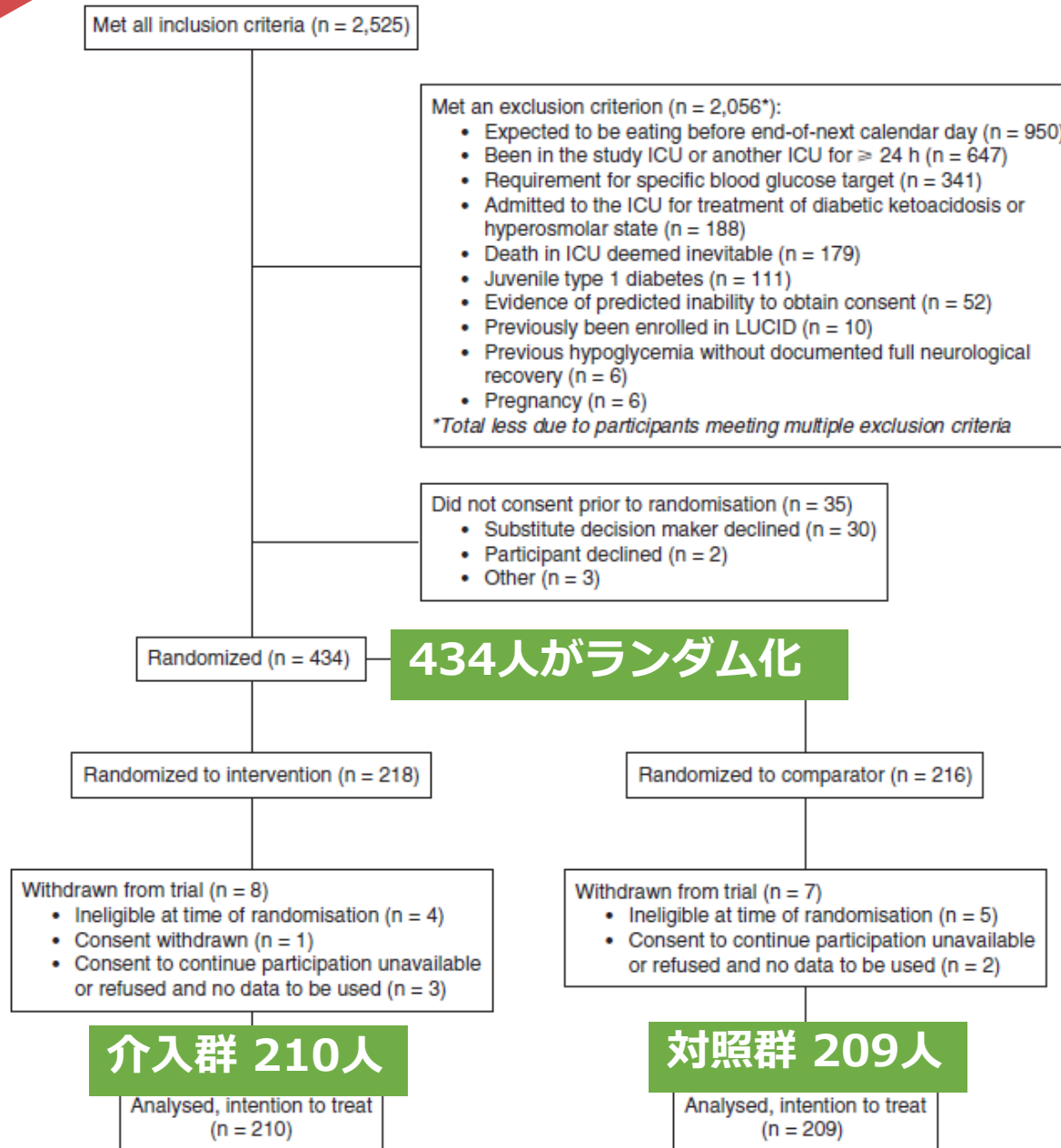
- ベースラインの低血糖発生率を17.5%、RR 0.47と仮定
- 両側検定、 $\alpha = 0.05$ 、検出力 = 80%とすると408人が必要とされ
同意拒否、脱落、予期せぬ観察期間の短縮を考慮して
10%増の450人とした。
- 200人を組み入れた時点で中間解析が行われ、介入群の患者群で、
死亡率が予想より高かったため、数か月で試験は中断し、
350人を組み入れた時点で再度の中間解析が推奨された

PICOのまとめ

P	ICUに入室する既知の2型糖尿病患者 (滞在日数>3日)
I	寛容な血糖管理群 (目標血糖180–252mg/dL) (血糖>252mg/dLでインスリン使用)
C	従来血糖管理群 (目標血糖108–180mg/dL) (血糖>180mg/dLでインスリン使用)
O	低血糖エピソードの発生 (血糖<72mg/dL)

Result

ICU入室患者重症患者 2525人がスクリーニング



2056人が除外

- 妊娠中 6
- ICUでの死亡が予測 179
- 1型糖尿病 111
- 当研究への参加歴あり 10
- DKAやHHSの治療目的で入院 188
- ランダム割付けがICU入室から24時間以上経過 647
- 低血糖に伴う合併症として遷延性意識障害の既往がある 6
- 入院日より経口摂取が可能と予測 950
- 特定の目標血糖管理が望ましいと医師が判断 341

患者背景

	Intervention	Comparator
Study subjects, <i>n</i>	210	209
Age, yr	67 (58–75)	66 (58–73)
Male	138 (66)	136 (65)
APACHE II score	20 (16–26)	20 (16–26)
APACHE III score	74 (55–95)	71 (58–93)
SOFA score	8 (6–10)	7 (6–10)
HbA1c measured	159 (76)	157 (75)
$N \geq 7\%$ (53 mmol/mol)	94/159 (59)	91/157 (58)
Premorbid estimated average glucose, mg/dl*	162 (137–200)	162 (139–205)
Diabetes management		
Diet only [†]	32/181 (18)	29/190 (15)
Oral metformin [‡]	130/196 (66)	129/195 (66)
Other oral agent(s) [§]	79/189 (42)	69/184 (38)
Insulin (subcutaneous)	76/210 (36)	80/209 (38)
Insulin regimen	76	80
≤ 2 doses per day	51 (67)	53 (66)
> 2 doses per day [¶]	11 (15)	17 (21)
Other ^{**}	14 (18)	10 (13)
APACHE III admission diagnosis		
Postoperative	82/209 (39)	74/206 (36)
Trauma	26/209 (12)	23/206 (11)
Sepsis/septic shock	25/209 (12)	34/206 (17)
Cardiothoracic surgery	22/209 (11)	19/206 (9)
ICU source of admission	210	209
Emergency department	77 (37)	61 (29)
Ward	33 (16)	46 (22)
Other hospital	20 (9.5)	16 (7.7)
Other ICU	6 (2.9)	11 (5.3)
OT/recovery (elective)	28 (13)	23 (11)
OT/recovery (emergency)	46 (22)	52 (25)
Mechanical ventilation	187 (89)	191 (91)
Chronic cardiovascular disease ^{††}		
No	96 (46)	93 (45)
Yes	111 (53)	113 (54)
Unknown	3 (1)	3 (1)
Retinopathy ^{††}		
No	162 (77)	157 (75)
Yes	23 (11)	31 (15)
Unknown	25 (12)	21 (10)
Nephropathy ^{§§}		
No	154 (74)	149 (71)
Yes	41 (20)	41 (20)
Unknown	15 (7)	19 (9.1)

年齡 68歲 (58–74歲)

女性 34.5%

患者背景

HbA1c measured	159 (76)	157 (75)
$N \geq 7\%$ (53 mmol/mol)	94/159 (59)	91/157 (58)
Premorbid estimated average glucose, mg/dl*	162 (137–200)	162 (139–205)
Diabetes management		
Diet only [†]	32/181 (18)	29/190 (15)
Oral metformin [‡]	130/196 (66)	129/195 (66)
Other oral agent(s) [§]	79/189 (42)	69/184 (38)
Insulin (subcutaneous)	76/210 (36)	80/209 (38)
Insulin regimen	76	80
≤ 2 doses per day	51 (67)	53 (66)
> 2 doses per day [¶]	11 (15)	17 (21)
Other ^{**}	14 (18)	10 (13)

寛容な血糖管理による利益があると
予想された血糖が高めの糖尿病患者
(HbA1c $>7\%$) はおよそ60%だった

糖尿病背景・治療	介入群	対照群
HbA1c $>7\%$	59%	58%
予測平均血糖値	162mg/dL	162mg/dL
治療：食事療法のみ	18%	15%
メトホルミン内服	66%	66%
その他のDM治療薬	42%	38%
インスリン皮下注	36%	38%
≤ 2 U/day	67%	66%
> 2 U/day	15%	21%
その他	18%	13%

患者背景

APACHE III admission diagnosis		
Postoperative	82/209 (39)	74/206 (36)
Trauma	26/209 (12)	23/206 (11)
Sepsis/septic shock	25/209 (12)	34/206 (17)
Cardiothoracic surgery	22/209 (11)	19/206 (9)

ICU入室時診断	介入群	対照群
術後	39%	36%
外傷	12%	11%
敗血症/敗血症性ショック	12%	17%
心臓・胸部術後	11%	9%

ICU source of admission	210	209
Emergency department	77 (37)	61 (29)
Ward	33 (16)	46 (22)
Other hospital	20 (9.5)	16 (7.7)
Other ICU	6 (2.9)	11 (5.3)
OT/recovery (elective)	28 (13)	23 (11)
OT/recovery (emergency)	46 (22)	52 (25)

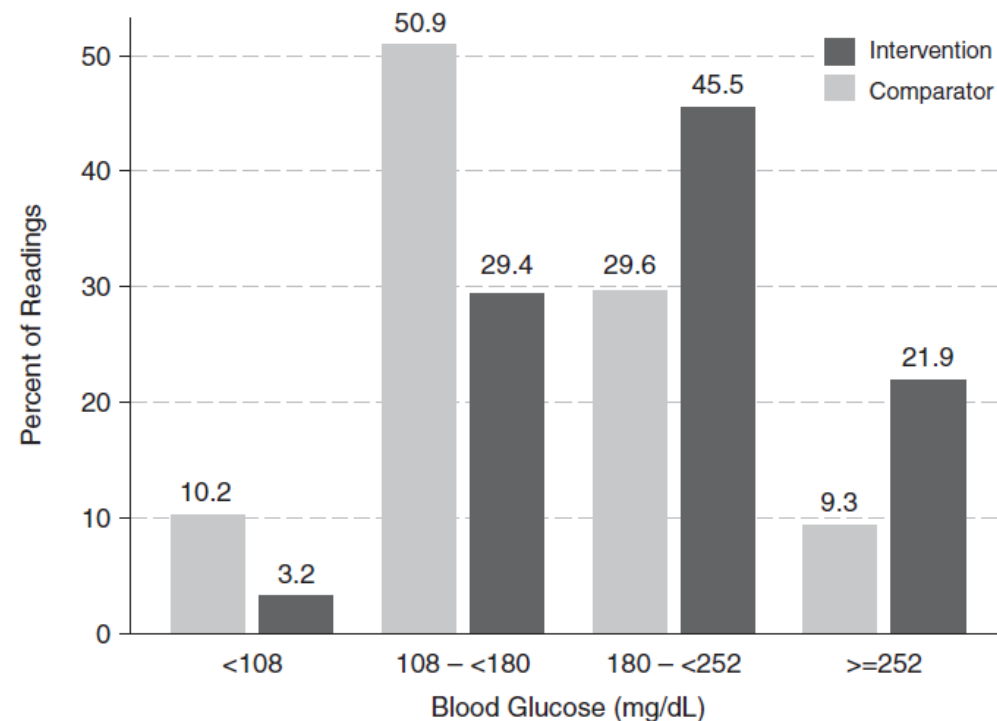
患者背景

ICU source of admission	210	209
Emergency department	77 (37)	61 (29)
Ward	33 (16)	46 (22)
Other hospital	20 (9.5)	16 (7.7)
Other ICU	6 (2.9)	11 (5.3)
OT/recovery (elective)	28 (13)	23 (11)
OT/recovery (emergency)	46 (22)	52 (25)

ICU入室前	介入群	对照群
救急外来	37%	29%
病棟	16%	22%
他病院	9.5%	7.7%
他ICU	2.9%	5.3%
手術室(予定手術)	13%	11%
手術室(緊急手術)	22%	25%

血糖測定/インスリン療法

- インスリン療法が実施された入院期間 介入群:90% 対照群:95%
- インスリン使用単位数/日 介入群:34 [10-72] 対照群:52 [22-91]
- 目標血糖値範囲内であった回数は
両群とも約50%
(介入群:46% 対照群51%)



主要評価項目：28日間の低血糖エピソードの発生

Hypoglycemic Episodes	介入群 (n=210)	対照群 (n=209)	P Value
1	9 (4)	28 (13)	<0.001
2	0 (0)	6 (2.9)	
3	1 (1)	3 (1.4)	
4 or more	0 (0)	1 (0.5)	
	10回(5%)	38回(18%)	

- 低血糖エピソード発生 RR 0.21 (P<0.001)

介入群では低血糖エピソードが有意に少ない

副次的評価項目 (相対的低血糖・重度低血糖・血糖変動幅)

- 相対的低血糖(事前に予想される平均血糖※より30%以上低値), (%)

(※) $(1.59 \times \text{HbA1c} (\%) - 2.59) \times 18 \text{ mg/dL}$

介入群:18 [5.9-43] 対照群:50 [29-78]

- 重度低血糖, n

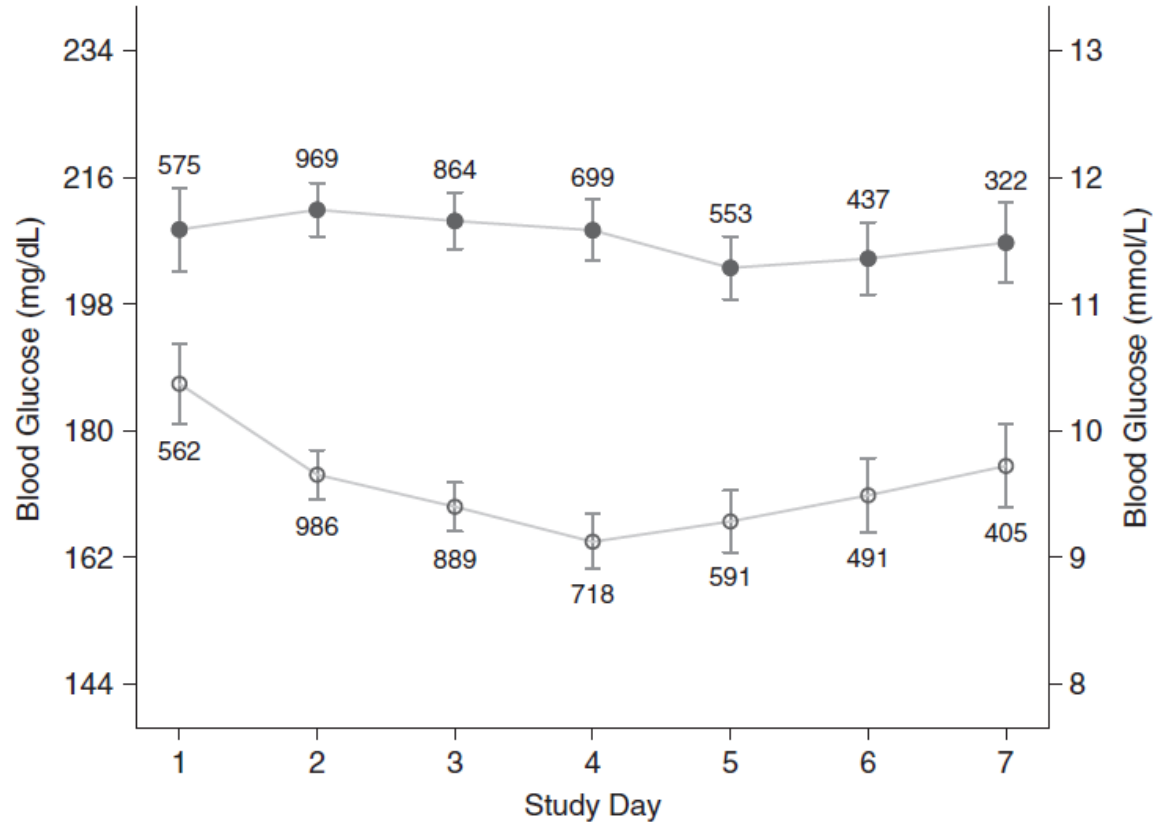
介入群:1 対照群:2

- 血糖変動幅 (%)

介入群:23 [19-30] 対照群:29 [23-34]

**介入群で相対的低血糖・重度低血糖が有意に少ない
両群において血糖変動幅に有意差なし**

副次的評価項目 (血糖の最高値・最低値・平均値)



介入群

平均血糖値: 212 [191 – 227]

最小血糖値: 122 [99 – 142]

最大血糖値: 304 [270 – 337]

対照群

平均血糖値: 167 [152 – 190]

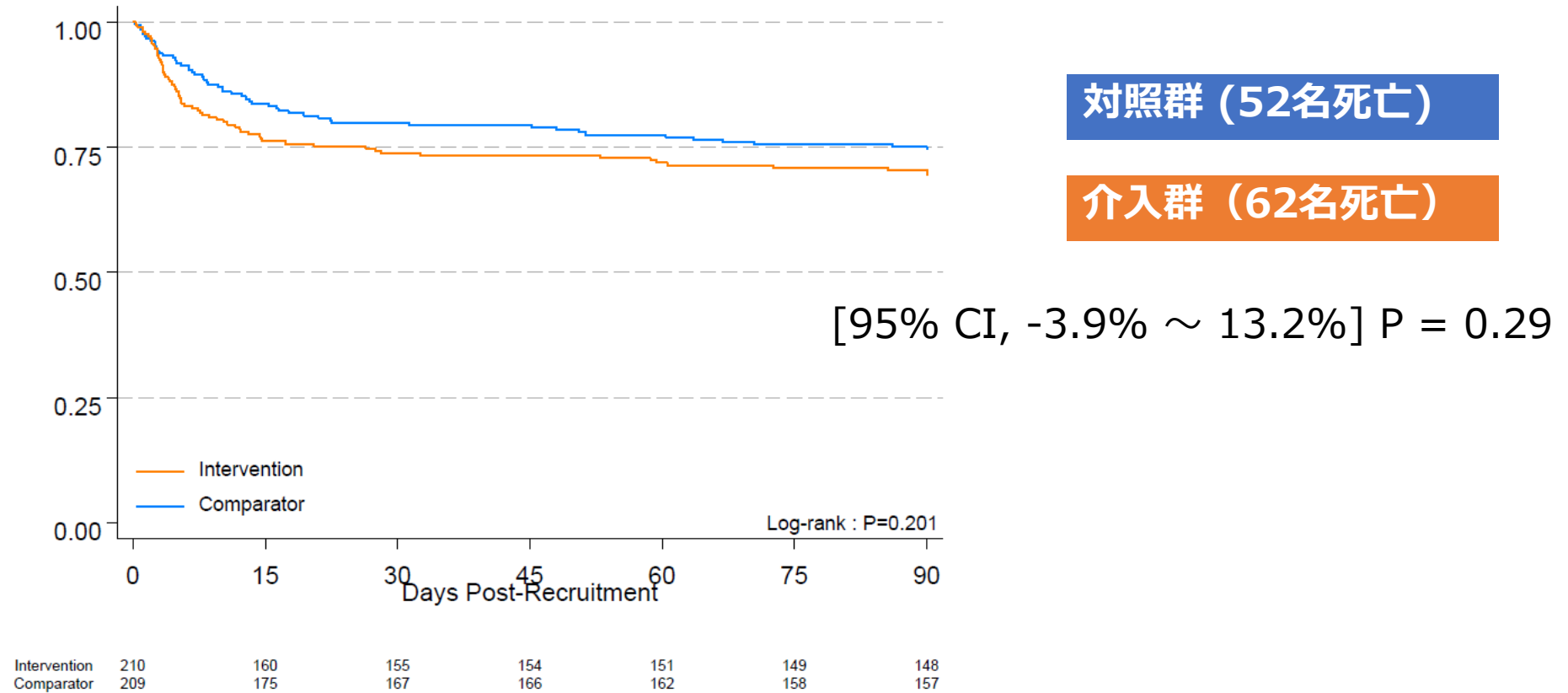
最小血糖値: 92 [77 – 108]

最大血糖値: 265 [225 – 312]

- エラーバー：一般化推定方程式回帰を用いて患者内相関を調整した平均値の95%信頼区間
- 観察数は近接して表現

介入群では血糖値(平均・最大・最小)が有意に高い

臨床アウトカム



- 90日目の転帰を独立に検証したpost-hoc 解析
- 生存関数の等質性を示す Log-rank 検定 P=0.20

両群における90日死亡率に有意差はなかった

臨床アウトカム

- ICU滞在期間(時間) 介入群:127 [83–206] 対照群:154 [77–252]
- 入院日数(日) 介入群:14 [8–24] 対照群:16 [9–27]
- ICU free survival days(日) 介入群:83 [0–87] 対照群:82 [16–87]
- 血液培養陽性, n(%) 介入群:10(5) 対照群:12(6)
- WBC値、CRP値において有意差なし

両群において臨床アウトカムに有意差なし

治療プロセス

- 両群における栄養の投与経路や、ステロイドや血管収縮薬の使用に関して両群で明らかな差はなし

プロトコル逸脱・有害事象のまとめ

- ランダム化が不適格：9名
- プロトコル逸脱
 - ・ インスリン投与に関連：30例
 - ・ 安全性の懸念：4例
- 有害事象：8例
- 重篤な有害事象なし

Protocol Deviations	Intervention (N=218)	Comparator (N=216)
Patient randomized who were ineligible, n (%)	4 (1.8)	5 (2.3)
Patient does not have type 2 diabetes	0	1
Patient has juvenile type 1 diabetes	0	1
Requirement for specific blood glucose target as determined by the treating doctor	0	1
At time of enrolment patient had been in the study ICU or another ICU for ≥ 24 h during the index admission	3	1
Patient has previously been enrolled in LUCID	0	1
At time of enrolment death during ICU admission is deemed to be inevitable	1	0
Insulin administered outside of protocol parameters, n (%)	21 (9.6)	9 (4.2)
Administration error	8	0
Patient safety	2	2
Wrong insulin protocol used	5	6
Other	6	1
Adverse event / Serious adverse event, n (%)		
Adverse event	1 (0.46)	7 (3.2)
Serious adverse event	0	0
Suspected relationship of AE to therapy, n.		
Not related	1	1
Unlikely	0	6
Possibly	0	0
Probably	0	0
Definitely	0	0
Outcome of Event, n.		
Resolved	1	6
Resolved with sequelae	0	1

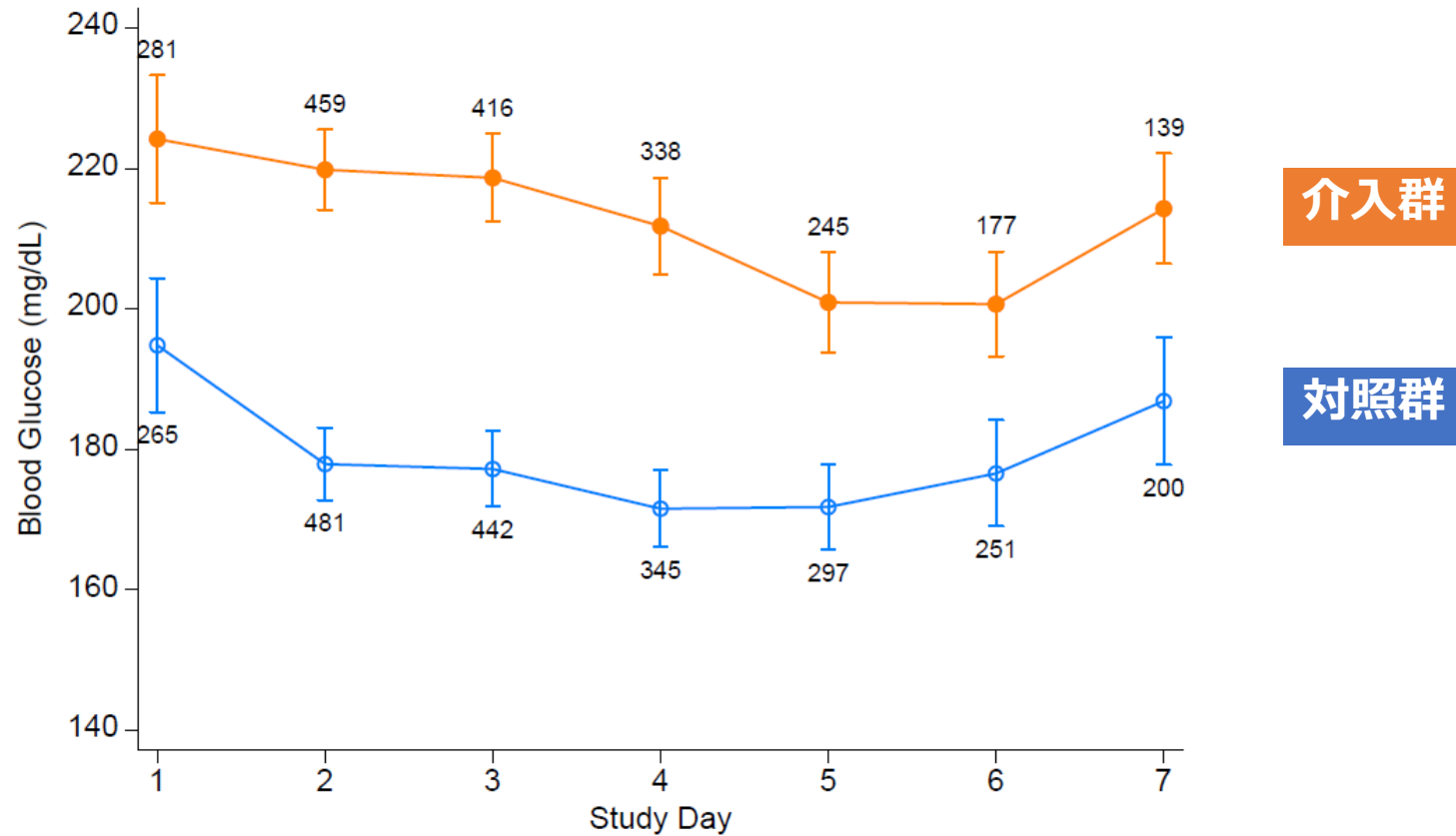
低血糖エピソードの回数比較

HbA1c \geq 7%のサブグループ解析

	Intervention	Comparator	p-Value
Hypoglycemic Episodes, n (%) BGL < 72 mg/dL (4.0 mmol/L)	94	91	0.04
0	86 (92)	70 (77)	
1	7 (7.4)	18 (20)	
2	0	2 (2.2)	
3 or more	1 (1.1)	1 (1.1)	

介入群では低血糖が有意に少ない

サブグループ (HbA1c \geq 7%) (血糖の最高値・最低値・平均値)



介入群では血糖値(平均・最大・最小)が有意に高い

90日死亡率のロジスティック回帰 サブグループ(HbA1c \geq 7%)解析

	Odds ratio	Robust SE	95% CI
Intervention	1.25	0.36	0.71 – 2.21

- 介入群と対照群のオッズ比をAPACHE IIスコアで調整
- 相関を調整するためにロバスト標準誤差を採用
- N=316 P=0.68 (サブグループの交互作用効果)

両群における90日死亡率に有意差はなかった

Discussion

本研究の結果のまとめ

- 先行研究の結果から想定されるように、介入群の方が低血糖の発生率は低下した
- 介入群は血糖値(平均・最大・最小)を増加させ、血糖変動と相対的低血糖の頻度も減少させた
- 両群における90日死亡率に有意差はなかった
- 本研究の95%CIに基づくと、寛容な血糖コントロールは90日死亡率を最大13.2%増加させるか、もしくは3.9%減少させる可能性がある

先行研究との比較

- オープンラベルで実施された試験であり、バイアスのリスクあり
- これまでの研究結果と比較しても大きな違いなく、対照群の低血糖が多かったため、効果があるように見えているわけではなさそう

	対象者(DM患者割合)	低血糖の発生頻度, %	低血糖の定義
Finfer 2009	6029名(20.1%)	(80-110):6.8 vs (\leq 180):0.5	血糖値<40mg/dL
Preiser 2009	1078名(18.8%)	(80-110):8.7 vs (140-180):2.7	血糖値<40mg/dL
Di Muzio 2016	80名(100%)	(108-180): 50 vs (180-252):22.5	血糖値<72mg/dL
Kar 2016	83名(100%)	(180以下): 19 vs (252以下):3	血糖値<72mg/dL
Luethi 2018	700名(100%)	(108-180): 8.6 vs (180-252):6.6	血糖値<70mg/dL
本研究	2型糖尿病患者 434名	(109-180): 18 vs (180-252): 5	血糖値<72mg/dL

本研究の限界

- 血糖管理目標のみを比較した研究であり、各施設は厳格なプロトコルや血糖測定方法の統一はされておらず、血糖管理は各施設ごとの慣習に基づいて実施されている
- 本研究中に安全監視委員会によって中間解析が推奨され、その後早期終了勧告があったため、誤判定のリスクがある（死亡リスク↑の可能性）
- 本試験における血糖値は介入群では46%、対照群では51%が目標血糖値範囲内であった

本研究の限界

- 本研究は患者のアウトカムではなく、患者へ有害であると認識されているバイオマーカーである低血糖エピソードの差を解析している
→ 低血糖の発生が有意に減少したにもかかわらず、90日死亡率などの臨床転帰に差はなかった
- 90日死亡率の推定値は、介入群において想定よりも高い死亡率となり中断されているという背景からも、有益性よりも有害性の方が高い可能性を示唆した

著者らの意見

- 本研究で寛容な血糖管理による低血糖エピソードは減少したが、死亡率に関しては増える可能性もあるので、実施した方が良いかはまだわからない
- HbA1cの定量化が迅速に可能になれば、入院前の糖代謝に基づいて重症患者の血糖管理目標を設定することが転帰を改善するかどうかを検証するための臨床研究が行いやすくなる

Conclusion

従来の血糖管理(180mg/dlでインスリン開始・108-180mg/dlを目標に管理)した場合と比較すると
寛容な血糖管理(252mg/dlでインスリン開始・180-252mg/dlを目標に管理)は低血糖の発生を減少させたが、患者中心のアウトカムは改善しなかった

内的妥当性

ランダム化	○ 並行群間、施設ごとに層別化割り付け
割付の隠蔽化	○ ブロックサイズが不明なブロック法
マスキング	× オープンラベル
ベースライン	○ 同等と思われる
ITT解析	○ ITT解析されている
脱落がないか	○ 短期間の評価項目であり脱落はない
サンプルサイズ	○ 途中で中断されたが十分

外的妥当性

- アジア人が少ないことや、ベースのBMIなどが不明であるが
多施設研究ではある
- 2型糖尿病患者の治療内容が本邦の疫学と少し異なる
(メトホルミン内服加療の頻度が高いなど)
- 2型糖尿病患者の組み入れは既に診断がついた患者としており、HbA1c値などを
用いた組み入れをしているわけではない
(未診断の2型糖尿病患者が組み入れられていない)

私見

- 寛容な血糖管理による低血糖エピソードの低下は想定される結果であり、死亡率以外にも神経学的予後など他の臨床アウトカムのさらなる検討が必要
- 2型糖尿病だけでなく、HbA1c高値の患者に限定した介入試験が期待される
- HbA1c値という客観的指標を用いて血糖管理目標を決めるのは再現性が高そうだが、貧血など必ずしも最近の血糖値を反映しないこともある
- 各症例に個別化するためには既往歴やHbA1c値だけでなく、感染症の有無などのICU入室時の原疾患や診断も考慮した検証が必要かもしれない
- 現状では死亡リスクが上昇する可能性があり、低血糖が減るからといって180 mg/dL以上の高めに管理する必要はないだろう