

JSEPTIC クイズ第 23 弾

(2022 年 1 月実施)

J S E P T I C 症例クイズ

クイズ作成者

香川大学医学部附属病院 救命救急センター

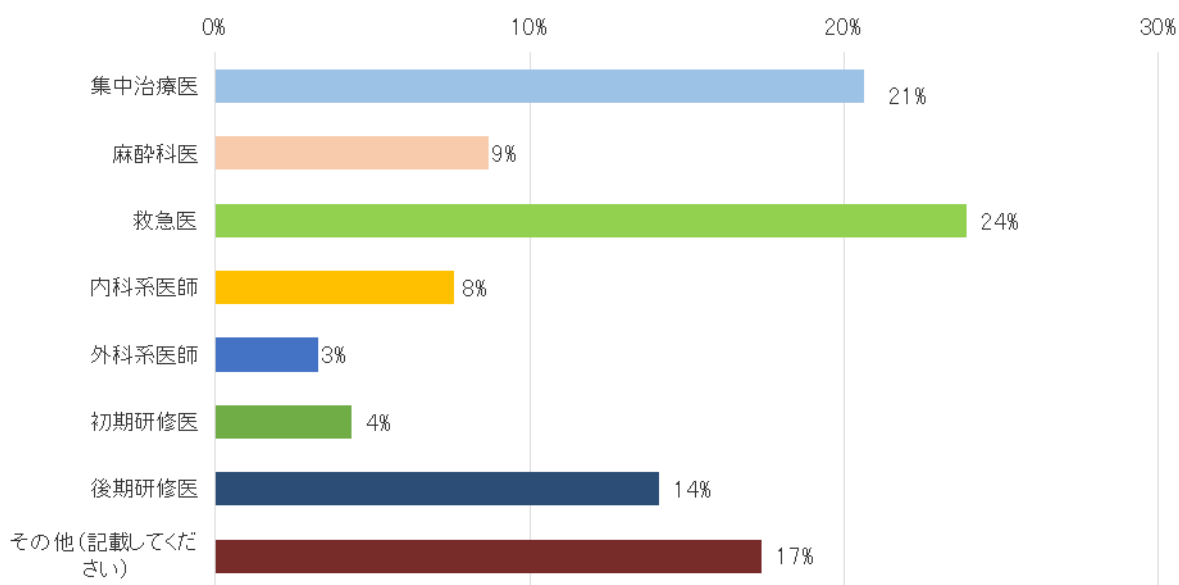
岡崎智哉

解答と解説

2009年にNICE-SUGAR study¹が発表されて以来、180mg/dL未満での緩やかな血糖コントロールが広く普及していますが、個別化血糖管理について考えることをテーマにクイズを作成しました。

今回は2022年2月15日の時点で92名の方が解答してくださいました。問題と皆様の解答、正答および解説を掲載いたします。

<解答者内訳>



※その他 (具体的に)

- ・看護師 8
- ・薬剤師 3
- ・臨床工学技士 (ME) 2
- ・小児科 (小児科医) 2
- ・ベテラン医師 1

以下の症例についてのクイズに教えてください。

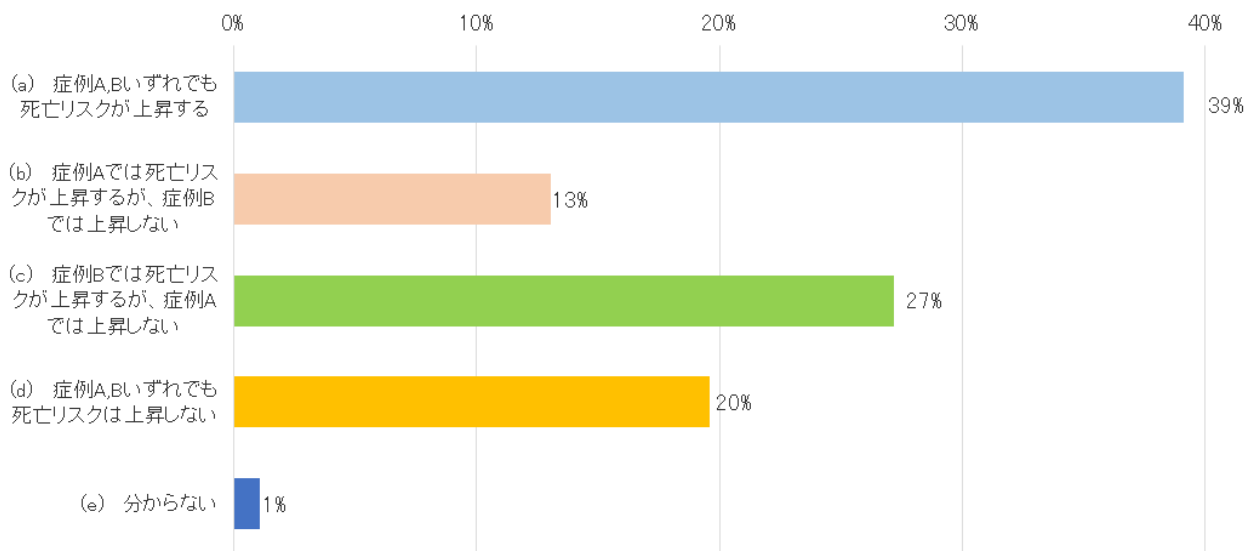
	症例 A	症例 B
症例	56 歳 男性 急性発症の下腹部痛にて救急搬送。精査の結果、S 状結腸穿孔を認め緊急手術となった。腹腔ドレナージ、ストマ造設が施行されたが、術中からバイタルも不安定となり、下部消化管穿孔に伴う敗血症性ショックとして人工呼吸器管理下のまま ICU 入室となった。ICU 入室後、上限 180mg/dl としインスリンプロトコールを用いて血糖管理を行った。現在 48 時間経過。	
既往歴	なし	会社の検診で血糖異常が指摘され精査を勧められていたが受診していない
来院時 HbA1c	5.1%	8.6%

その他の経過や ICU 入室後の管理は同一と考えてください。

Q1. 最高血糖値が 200mg/dl であった。最も妥当なものを一つ選んでください。

- (a) 症例 A, B いずれでも死亡リスクが上昇する
- (b) 症例 A では死亡リスクが上昇するが、症例 B では上昇しない
- (c) 症例 B では死亡リスクが上昇するが、症例 A では上昇しない
- (d) 症例 A, B いずれでも死亡リスクは上昇しない
- (e) 分からない

<皆様の解答>

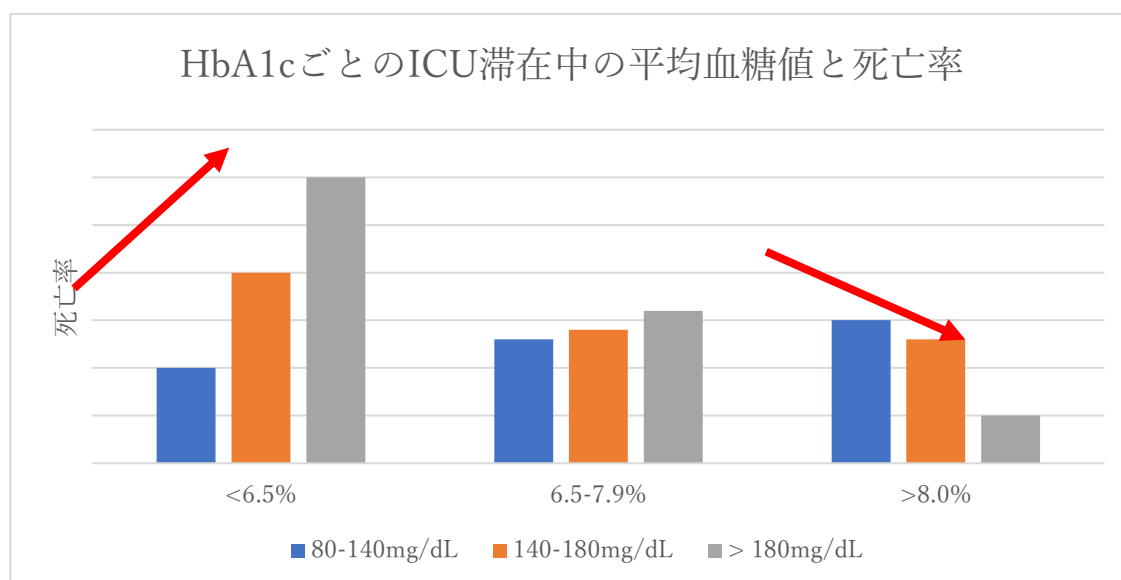


Q1. 解答・解説

正答：(b)または(e)

解説：

重症患者において高血糖は頻繁に観察され、重症度を示す非特異的マーカーであると同時に、死亡率上昇との関連が認められています^{2,3}。しかし、この高血糖と死亡率の関係は ICU 入室前の血糖コントロールに影響されることが複数の研究で報告されています。5,000 人以上の患者を対象とした後ろ向き観察研究において、HbA1c \geq 8.0%の患者では、ICU 滞在中の平均血糖値の上昇が院内死亡率の低下と関連しており、HbA1c $<$ 6.5%の患者における関係とは正反対となっています⁴。イメージ図をお示しします。



文献4をもとにイメージを作成

同様の結果は他の研究でも認められており、HbA1c が高い患者や糖尿病のある患者では高血糖に寛容である可能性が高そうです⁵。ですので、HbA1c が 5.1%と正常である症例 A は血糖値 200mg/dL による悪影響を大きく受けるのに対して、8.2%の症例 B ではその影響はわずかかもしれません。

さらに近年では ICU 入室時までの血糖コントロールの影響を考慮するために、hemoglobin A1C-derived average glucose (ADAG)を取り入れ、「相対的な血糖値」と転帰の関係について探索する研究が増えてきています⁶⁻⁸。3 か月間の血糖値の加重平均と HbA1C との間には線形の関係が認められており、 $ADAG(mg/dL) = 28.7 \times A1C (\%) - 46.7$ で算出されます⁹。症例 A では ADAG は約 100mg/dL、症例 B では約 200mg/dL となります。

1262 人を組み入れた単施設前向き研究において、ICU 入室時血糖値そのものは院内死亡率と有意に

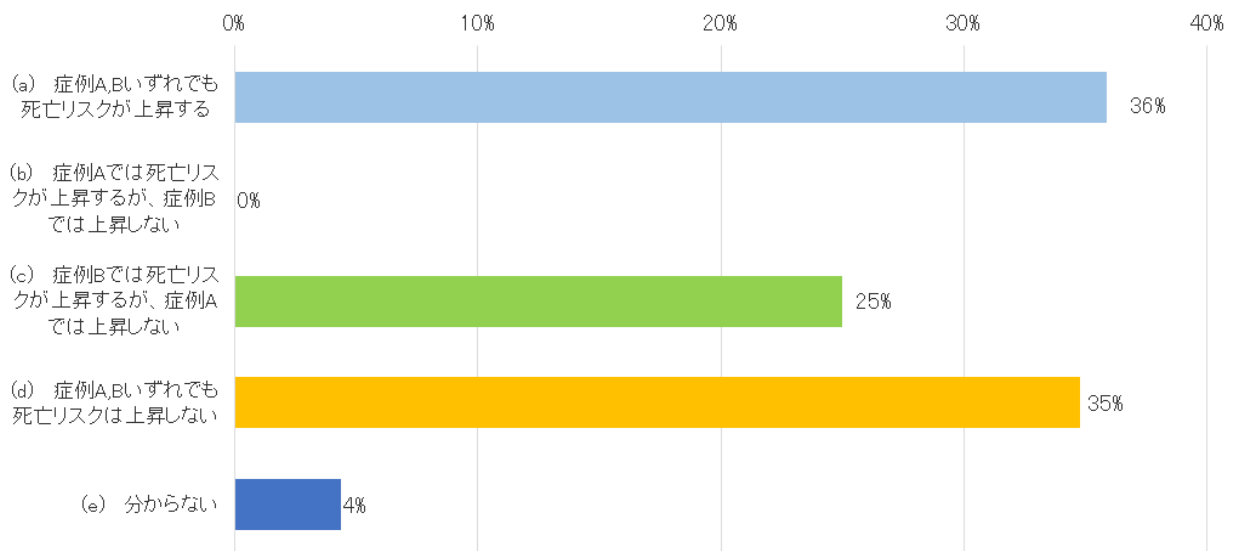
関連がなかった一方で、ICU入室時血糖値とADAGの比(stress hyperglycemia ratio, SHR)が高くなればなるほど院内死亡率が高くなるという有意な関連を認めています⁷。ちなみに今回の症例AではSHRは約2となり明らかに上昇している一方で、症例Bでは約1となり普段の血糖値とそう大きく変わっていないと考えられます。SHRからも症例Aでは死亡リスクが上昇するが、症例Bでは上昇しないというイメージを掴んでいただけるでしょうか。

SHRがADAGとの比に注目したのに対して、ADAGとの差に焦点を置いたGlycemic gap (GG)についての研究も見受けられます。1施設4ICUでの後ろ向き研究では、入院時の血糖値とADAGの差をAPACHE IIスコアに追加することで糖尿病患者のICU死亡の予測能が有意に上昇することを報告しています¹⁰。また2施設前向き研究では、ICU入室後7日間の平均血糖値とADAGの差について検討しており、28日死亡率と有意に関連していること、また $GG > 3.6 \text{ mmol/L}$ (64.8mg/dL)の患者は $GG \leq 3.6 \text{ mmol/L}$ の患者と比べて1年生存率も有意に低いことを報告しています¹¹。また、GGの上昇は死亡だけでなく菌血症の発生やAKIの発生、入院期間の延長等との関連することも報告されています^{12,13}。

Q2. 最低血糖値は90mg/dlであった。最も妥当なものを一つ選んでください。

- (a) 症例 A, B いずれでも死亡リスクが上昇する
- (b) 症例 A では死亡リスクが上昇するが、症例 B では上昇しない
- (c) 症例 B では死亡リスクが上昇するが、症例 A では上昇しない
- (d) 症例 A, B いずれでも死亡リスクは上昇しない
- (e) 分からない

<皆様の解答>



Q2. 解答・解説

正答：(c) または(e)

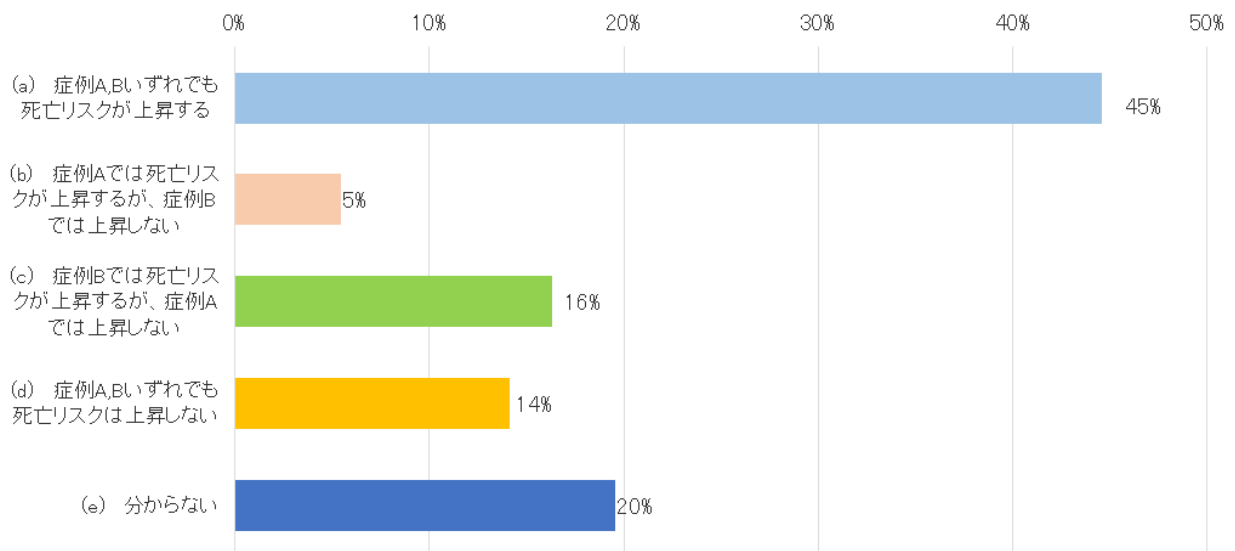
解説：

Q2 は最低血糖値の解釈の問題でした。古典的に 70mg/dL 前後が低血糖の閾値として扱われていると思います。NICE-SUGAR study の事後解析において、70mg/dL 以下の低血糖の発生は死亡率の上昇と有意に関連していることが報告されています¹⁴。ICU 入院時またはその 3 か月以内に測定された HbA1c (<6.5%, 6.5-7.9%, ≥ 8.0 %) が低血糖 (<70mg/dL) と死亡率の関係にどのような影響を与えるかについて検討した後ろ向き観察研究では、HbA1c が高いほど低血糖と死亡率上昇のあいだに強い関連を認めています¹⁵。また別の後ろ向き観察研究では、“70mg/dL 以下ではないが ADAG を 30% 以上下回っている状態を” 相対的低血糖 (relative hypoglycemia) ”として、相対的低血糖と絶対的低血糖 (<70mg/dL) の関連、また相対的低血糖と 28 日死亡率との関連を調査しています¹⁶。相対的低血糖はその後の絶対的低血糖の発生と有意に関連し、また相対的低血糖自身が 28 日死亡率の上昇に関連しているという結果となっています。これらの結果は、ICU 入室前の血糖管理が悪く HbA1c が高い患者は、低い血糖値により脆弱であることを示唆していると考えられ、症例 A より症例 B は死亡リスクが高い可能性があります。

Q3. ICU入室後48時間までの血糖の変動係数 (coefficient of variation, 大きいほど変動が大きい) は35%であった。最も妥当なものを一つ選んでください。

- (a) 症例A,Bいずれでも死亡リスクが上昇する
- (b) 症例Aでは死亡リスクが上昇するが、症例Bでは上昇しない
- (c) 症例Bでは死亡リスクが上昇するが、症例Aでは上昇しない
- (d) 症例A,Bいずれでも死亡リスクは上昇しない
- (e) 分からない

<皆様の解答>

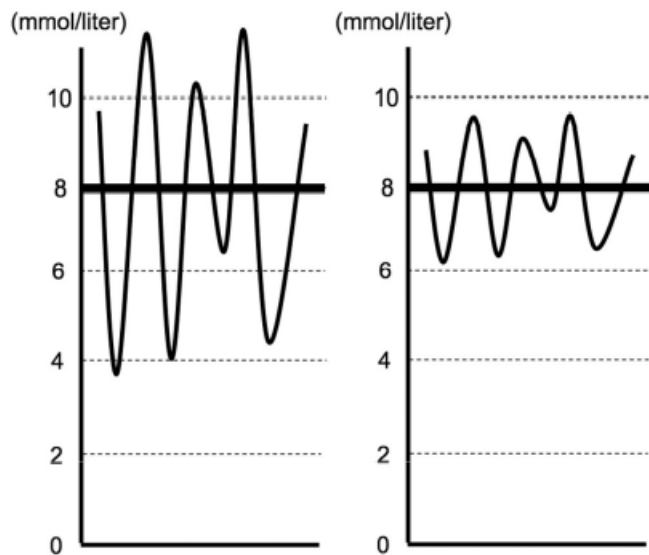


Q3. 解答・解説

正答：(b) または(e)

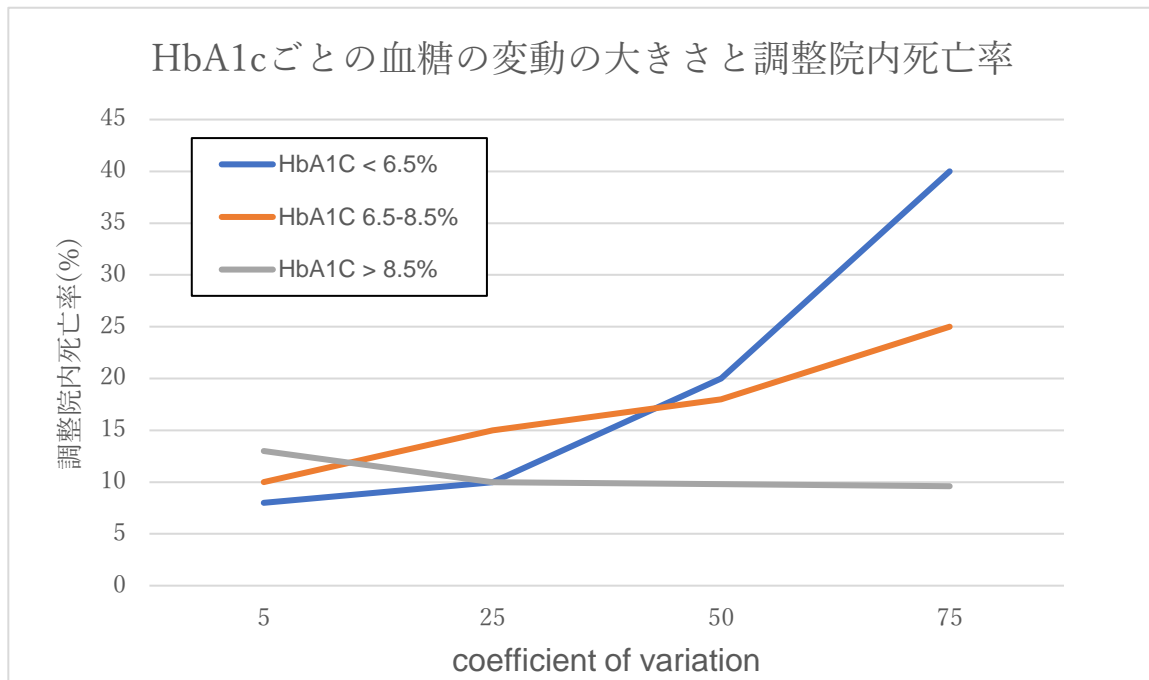
解説：

高血糖、低血糖と並んで、血糖の大きい変動（glucose variability）も転帰の悪化と関連する因子と考えられています¹⁷⁻²⁰。下図は文献20からの引用となります。いずれも平均値は8mmol/L(144mg/dL)ですが、左は変動が非常に大きく右図に様になるべく変動が小さくなるような管理が望ましいと考えられています。



従来は標準偏差（standard deviation, SD）を変動の大きさの指標にした文献が多く見受けられましたが¹⁷⁻²⁰、近年は変動係数（coefficient of variation, CV）を指標にする研究が増えてきたように感じます^{4, 21, 22}。

この変動の大きさと転帰の関連も ICU 入室前の血糖コントロールによって変化する可能性が示唆されています。1569 人の ICU 滞在中の血糖変動を後ろ向きに解析した単施設研究では、HbA1c<6.5%においては CV が増加すると調整死亡率も右肩上がりになっていますが、HbA1c 6.5-8.5%では上昇の仕方が緩やかになり、HbA1c>8.5%ではほぼ上昇がみられないようになっています²²。イメージを下図に示します。



文献 22 をもとにイメージを作成

他の単施設後ろ向き研究では、 $HbA1c < 6.5\%$ の患者では $CV < 15\%$ を対象にした際に、 $CV 15-30\%$ 、 $CV > 30\%$ で院内死亡の調整オッズ比は有意に上昇しましたが、 $HbA1c 6.5-7.9\%$ 、または $> 8.0\%$ の患者では CV の上昇によるオッズ比の上昇は認められませんでした⁴。

いずれも単施設後ろ向き研究であり解釈に注意は必要ですが、これらを参考にすると $HbA1c$ の低い症例 A のほうが $CV 35\%$ による悪影響を受けやすいと考えられます。

補足：個別化血糖管理の現在地

上記のように ICU 入室前の血糖状態によって、ICU での血糖管理の上限や下限を変化させることには一定の合理性があるように思えます。2 型糖尿病を有する重症患者へのより高血糖を許容する群 ($\sim 250\text{mg/dL}$) と従来の血糖管理 ($\sim 180\text{mg/dL}$) を比較する第二相ランダム化比較試験 (LUCID trial) が進行中です²³。

また、すでに結果が発表されたランダム化比較試験もあります。CONTROLLING study は、前述の ADAG を基準にした個別化管理と 180mg/dl を上限とした従来管理を比較した試験です²⁴。途中解析で個別化群にメリットが少なく、また低血糖が多く発生したために予定の症例数を組み入れる前に早期終了と

なり、主要評価項目の90日死亡にも差を認めませんでした。いくつかの要因が考えられますが、ひとつにはHbA1c測定までに時間がかかり、ランダム化が遅かったことが影響していそうです(平均約1.2日)。ランダム化が行われるまでは従来管理が施行されており、個別化群に振り分けられた患者の中には個別化管理が行われた時間よりも従来管理が行われた時間のほうが長い患者までいたようです。また、今回の研究ではHbA1cが高い患者だけでなく、低い患者も組み入れられています。HbA1cが下がれば下がるほどADAGも下がるので、個別化管理群では目標血糖値が低くなり、低血糖の頻度も増えていきます。これらが個別化管理のベネフィットを打ち消してしまった可能性も考えられます。もし低血糖を起こすことなく低めの血糖目標を達成できるのであれば患者アウトカムの改善に繋がる可能性がまだ残っているかもしれませんが、そのためには厳格なプロトコルや持続モニタリングシステムなどが必要になるかもしれません。個別化管理の効果はHbA1cが高い患者と低い患者でそれぞれ別の試験で異なるプロトコルで確かめるほうが適切なのかもしれません²⁵。

いずれにしろICU滞在中の血糖コントロールを入院前の血糖状態に基づいて個別化すべきかどうかについてはまだはっきり分かってないと言えそうです²⁶。現時においてはベッドサイドでは従来の管理を継続しつつ、引き続きエビデンスの蓄積を待つ(もしくはエビデンスを作りに行く)のが妥当かもしれません。

■参考文献

1. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360(13):1283-1297.
2. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! 2013;7.
3. Corstjens AM, Horst IC van der, Zijlstra JG, et al. Hyperglycaemia in critically ill patients: marker or mediator of mortality? *Crit Care* 2006;10(3):216.
4. Krinsley JS, Rule P, Pappy L, et al. The Interaction of Acute and Chronic Glycemia on the Relationship of Hyperglycemia, Hypoglycemia, and Glucose Variability to Mortality in the Critically Ill*. *Crit Care Med* 2020;48(12):1744-1751.
5. Bellomo R. Acute glycemic control in diabetics. How sweet is optimal? Pro: Sweeter is better in diabetes. *J Intensive Care* 2018;6(1):71.
6. Roberts GW, Quinn SJ, Valentine N, et al. Relative Hyperglycemia, a Marker of Critical Illness: Introducing the Stress Hyperglycemia Ratio. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(12):4490-4497.
7. Lee TF, Drake SM, Roberts GW, et al. Relative Hyperglycemia Is an Independent Determinant of In-Hospital Mortality in Patients With Critical Illness: *Crit Care Med* 2020;48(2):e115-e122.
8. Guo J-Y, Chou R-H, Kuo C-S, et al. The paradox of the glycemic gap: Does relative hypoglycemia exist in critically ill patients? *Clin Nutr* 2021;40(7):4654-4661.
9. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care* 2008;31(8):1473-1478.
10. Liao W-I, Wang J-C, Chang W-C, Hsu C-W, Chu C-M, Tsai S-H. Usefulness of Glycemic Gap to Predict ICU Mortality in Critically Ill Patients With Diabetes. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(36):e1525.
11. Lou R, Jiang L, Zhu B. Effect of glycemic gap upon mortality in critically ill patients with diabetes. *J Diabetes Investig* 2021;12(12):2212-2220.
12. Chen P-C, Tsai S-H, Wang J-C, et al. An elevated glycemic gap predicts adverse outcomes in diabetic patients with necrotizing fasciitis. *PLOS ONE* 2019;14(10):e0223126.

13. Liao W-I, Sheu WH-H, Chang W-C, Hsu C-W, Chen Y-L, Tsai S-H. An Elevated Gap between Admission and A1C-Derived Average Glucose Levels Is Associated with Adverse Outcomes in Diabetic Patients with Pyogenic Liver Abscess. *PLoS ONE* 2013;8(5):e64476.
14. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;367(12):1108-1118.
15. Egi M, Krinsley JS, Maurer P, et al. Pre-morbid glycemc control modifies the interaction between acute hypoglycemia and mortality. *Intensive Care Med* 2016;42(4):562-571.
16. Kwan TN, Zwakman-Hessels L, Marhoon N, et al. Relative Hypoglycemia in Diabetic Patients With Critical Illness: *Crit Care Med* 2020;48(3):e233-e240.
17. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006;105(2):244-252.
18. Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients*: *Crit Care Med* 2008;36(11):3008-3013.
19. Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: Effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality*: *Crit Care Med* 2010;38(4):1021-1029.
20. Egi M, Bellomo R. Reducing Glycemic Variability in Intensive Care Unit Patients: A New Therapeutic Target? *J Diabetes Sci Technol* 2009;3(6):1302-1308.
21. Plečko D, Bennett N, Mårtensson J, Bellomo R. The obesity paradox and hypoglycemia in critically ill patients. *Crit Care* 2021;25(1):378.
22. Plummer MP, Finnis ME, Horsfall M, et al. Prior exposure to hyperglycaemia attenuates the relationship between glycaemic variability during critical illness and mortality. *Crit Care Resusc* 2016;18(3):10.
23. Discipline of Acute Care Medicine, University of Adelaide, Adelaide, SA, Australia, Poole AP, Critical Care Services, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, SA, Australia, et al. Study protocol and statistical analysis plan for the Liberal Glucose Control in Critically Ill Patients with Pre-existing Type 2 Diabetes (LUCID) trial. *Crit Care Resusc* 2020;22(2):133-141.

24. Bohé J, Abidi H, Brunot V, et al. Individualised versus conventional glucose control in critically-ill patients: the CONTROLLING study—a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2021;
25. Okazaki T, Inoue A, Kuroda Y. Individualized glycemic management for critically ill patients. *Intensive Care Med* 2021;
26. Krinsley JS, Deane AM, Gunst J. The goal of personalized glucose control in the critically ill remains elusive. *Intensive Care Med* 2021;s00134-021-06530-y.