



# Mean amplitude of glycemic excursions in septic patients and its association with outcomes: a prospective observational study using continuous glucose monitoring.

Furushima, Nana

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2020-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7905号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007905>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

## 学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Mean amplitude of glycemic excursions in septic patients and its association  
with outcomes: a prospective observational study  
using continuous glucose monitoring.

敗血症患者における平均血糖変動幅と予後との関係：  
持続血糖測定器を用いた前向き観察研究

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻  
麻酔科学  
(指導教員: 溝渕 知司 教授)

古島 夏奈

## 【背景】

集中治療を要する重症患者では、高血糖および血糖変動がしばしば認められる。血糖値の変動は、敗血症患者を含む様々な重症患者の転帰の悪化と関連していることが報告されている。また、血糖変動の増加は、活性酸素種の過剰産生を惹起することが報告されている。従って、重症患者において、血糖変動を評価することは重要であると考えられている。

重症患者の血糖変動と転帰との関連を評価した先行研究の大部分は後ろ向き研究であり、標準偏差(SD)と変動係数(CV)を指標としているが、これらの研究では間歇的な血糖測定値が使用されており、実際の最高または最低血糖値が見逃されているかもしれない。また、実際の血糖変動のパターンが反映されていない可能性も存在する。

連続血糖モニタリング(CGM)を使用することでより詳細な血糖変動の判定が可能になると考えられている。CGMの情報から得られる平均振幅(Mean amplitude of glycemic excursions:MAGE)は、血糖値の上昇と下降の存在を推定するために使用される。CGMを用いたMAGEは、連続した最高値と最低値の差の平均値がグルコース平均値のSDよりも大きい場合の平均値として計算され、血糖値の真の最高値と最低値、およびその時間的な傾向を評価することができる。

酸化ストレスは、広義にはフリーラジカルなどの活性酸素種または活性窒素種と抗酸化防御システムのアンバランスと定義されている。8-iso-prostaglandin F2 $\alpha$  (8-iso PGF2 $\alpha$ )は、生体内での脂質過酸を示すマーカーの一つである。尿中 8-iso PGF2 値の上昇は、2 型糖尿病や心血管疾患を含む代謝性、炎症性、変性疾患で報告されている。しかし、CGMを用いて決定された血糖変動と敗血症患者の転帰や酸化ストレスとの関連を明らかにした研究はない。我々は、CGMを使用して測定されたMAGEが敗血症患者の転帰および酸化ストレスと関連しているという仮説を立てた。

## 【方法】

本研究は、神戸大学医学部附属病院倫理委員会の承認を受けた単施設前向き観察研究である。本研究は、2018 年 6 月から 2019 年 12 月までの間に、当院 ICU 入院時に敗血症の診断が下され、48 時間以上 ICU に滞在することが予想された成人患者を対象とした。敗血症は sepsis-3 の定義に従って定義した。妊娠中の患者および 48 時間以内の死亡が予測される患者は除外した。ICU 入室後 48 時間の研究期間で、看護師主導の血糖プロトコールに従って 110mg/dL~180mg/dL の間で血糖値をコントロールし、必要時にはインスリンを持続的に注入した。本研究における血糖コントロールは動脈血液ガス分析を用いて行い、CGM 値は使用しなかった。

インフォームドコンセントを得た後、FreeStyle Libre™(Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, USA)を使用して 48 時間 CGM を施行した。グルコース分析にはグルコースオキシダーゼ法を用いた。48 時間の研究期間中に得られた血糖測定値を用いて、血糖値の平均値、最大値、最小値、CGM 開始時の血糖値、血糖値の標準偏差、血糖値の変動係数、MAGE を含む血糖指標を算出した。酸化ストレスの指標として尿中 8-iso PGF2 $\alpha$  を用いた。尿サンプルは試験開始から 48 時間後に採取した。

主要アウトカムは 90 日間の全死因死亡率とした。副次アウトカムは、試験開始 48 時間後の尿中

8-iso-PGF2 $\alpha$  値、90 日間の ICU フリー生存日数とした。患者を病院生存者と非生存者に分け、2 つのコホート間の差は、Mann Whitney U 検定またはカイニ乗検定を用いて評価した。非生存者と生存者における MAGE の平均値と標準偏差も算出し、t 検定を用いて比較した。MAGE と尿中 8-iso-PGF2 $\alpha$  値および 90 日間の ICU フリー生存日数との相関を Pearson の相関係数を用いて評価した。疾患の重症度および臨床転帰の交絡因子の可能性を調整するために、生存者と非生存者の間で有意差がある変数を独立変数とし、90 日間の全死因死亡率、尿中 8-iso-PGF2 $\alpha$  値および 90 日間の ICU フリー生存日数を従属変数とした多変量解析を行った。糖尿病は重症患者の血糖指標と転帰の重要な交絡因子であることが報告されているため、MAGE と 90 日死亡率との関連における糖尿病の存在との相互作用を評価するために追加解析を行った。

### 【結果】

敗血症患者 47 人が対象となり、7 人が除外された。最終的に 40 人の患者を本研究に含めた。90 日間の全死因死亡率は 27.5%(11/40 例)であった。APACHE II スコアは生存者よりも非生存者の方が有意に高かった。CGM で測定した血糖値と ABG で同時に測定した血糖値の平均差は  $+29.1\text{mg/dL}$  (95%CI:  $26.3\text{--}31.9\text{mg/dL}$ ) であった。全コホートにおいて、MAGE の中央値は 46.0 (IQR:  $21.7\text{--}59.6$ )  $\text{mg/dL}$  であった。非生存者の MAGE の中央値は 68.8 (IQR:  $39.7\text{--}97.2$ )  $\text{mg/dL}$  であり、生存者の 39.3 (19.9~53.3)  $\text{mg/dL}$  と比較して有意に高かった ( $p=0.02$ )。MAGE は正規分布しており (正規性検定、 $p=0.76$ )、t 検定を用いても非生存者と生存者間の有意差を認めた ( $67.3\pm 33.3\text{mg/dL}$  vs  $37.7\pm 23.5\text{mg/dL}$ 、 $p=0.03$ )。生存者と非生存者および糖尿病患者と非糖尿病患者における MAGE の比較では、各コホートの患者数が少ないため、両群間に有意差は認められなかった。また、糖尿病の有無との有意な相互作用は認められなかった ( $p=0.26$ )。尿中 8-iso-PGF2 $\alpha$  と MAGE は有意な相関関係を示した ( $r^2=0.16$ 、 $p=0.02$ )。非生存者の尿中 8-iso-PGF2 $\alpha$  値の中央値は 12.8 (6.7、23.4)  $\text{ng/mgCrea}$  であり、生存者の 7.9 (5.1、12.1)  $\text{ng/mgCrea}$  の中央値と有意差はなかった ( $p=0.14$ )。90 日間の ICU フリー生存日数は MAGE と有意な逆相関を示した ( $r^2=0.21$ 、 $p<0.01$ )。APACHE II スコアと糖尿病の有無を調整するために多変量ロジスティックおよび線形回帰分析では、MAGE は 90 日間の全死因死亡率 (調整オッズ比: 1.041 (95%CI:  $1.006\text{--}1.078$ )、 $p=0.02$ )、尿中 8-iso-PGF2 $\alpha$  (調整  $\beta$  係数: 0.12 (95%CI:  $0.01\text{--}0.22$ )、 $p=0.03$ )、および 90 日間の ICU フリー生存日数 (調整  $\beta$  係数:  $-0.51$  (95%CI:  $-0.90\text{--}-0.12$ )、 $p=0.03$ ) と独立して関連していた。

### 【考察】

本研究では、敗血症患者において、CGM で測定された MAGE は ICU 死亡率の上昇と ICU フリー生存日数の減少および酸化ストレスの増加と有意な関連があることが明らかになった。血糖値の変動と死亡率との関連を調べた研究はこれまでも数多く行われている。しかし、敗血症患者を対象に CGM を用いて血糖値異常を評価した研究は 1 件のみである。Preechasuk らの研究では、敗血症患者の MAGE は健常者よりも有意に高く、MAGE の上昇は SOFA スコアの上昇と関連していたが、MAGE とアウトカムや酸化ストレスとの関連は残念ながら評価されていない。過去の研究では、SD

および CV を含む血糖変動の指標は、転帰の悪化と関連していることが示されている。今回の研究では、非生存者では血糖値の平均値、最大値、SD が高く、最小値が低い傾向にあったが、統計的な有意差は存在せず、MAGE は他の指標よりも転帰の悪化との関連性が強いことが示唆された。先行研究の多くは間歇的な血糖測定値が用いられていたため、実際のピークやトラフを見逃してしまった可能性がある。さらに、SD と CV は時間的な傾向を考慮していないことも、アウトカムの関連が弱い一因となったかもしれない。一方、CGM を用いた MAGE の測定では、一定期間における実際の血糖変動を考慮している。従って、MAGE は SD よりも血糖変動をより正確に反映しているかもしれない。

我々の研究では、敗血症患者における MAGE の上昇と酸化ストレスの増加との関連は非常に弱いものであった。酸化ストレスの増加は、糖化最終生成物の産生を促進させ、ソルビトールやフルクトースの蓄積を引き起こすポリオール活性を高め、ヘキサミン経路を惹起し、プロテインキナーゼ C や核内因子  $\kappa$ B を活性化させる。これらすべての変化が内皮機能障害を引き起こし、血管障害に寄与する可能性がある。この点で、我々の知見は先行研究の知見と一致しているといえる。

この研究にはいくつかの limitation が存在する。第一に、本研究は観察研究であるため、本研究で得られた知見は因果関係を示していない。第二に、本研究はパワー分析に基づいて実施されたものの、小規模な単施設研究であるため、タイプ I エラーの可能性がある、一般化可能性が弱い。第三に、早期退院や死亡を理由に 5 人の患者（研究集団の 10%）を除外したが、これは結果に影響を与えた可能性がある。第四に、我々は MAGE と一つの酸化ストレスの指標の関連を評価したが、関連は非常に弱いものであった。この点から、酸化ストレスまたは他のバイオマーカーと MAGE または他の血糖変動の指標との関連を評価するためのさらなる研究が必要といえる。最後に、Ancona らは、重症患者の動脈血糖測定値と比較した場合、FreeStyle Libre™ の信頼性が高く、許容できる精度を示しているが、我々の研究結果では、CGM システムと ABG の誤差範囲が広いことが分かった。我々の研究では敗血症患者を対象としているため、敗血症に関連した組織灌流不良や皮膚浮腫の可能性があり、重症度が高いことがこの事実に影響している可能性がある。本研究で得られた敗血症患者における CGM の精確性を考慮すると、機器の精度や CGM で得られた MAGE や他の血糖値指標の有意性については、今後の研究で検証する必要があると考えられた。

## 【結論】

血糖変動の指標としての MAGE が敗血症患者における 90 日間の全死亡率と関連していた。