

新戦略に基づく
麻酔・周術期医学

麻酔科医のための 体液・代謝・体温管理

専門編集●廣田和美 弘前大学

監修●森田 潔 岡山大学

編集委員●川真田樹人 信州大学

廣田 和美 弘前大学

横山 正尚 高知大学

Advanced Approach to
Anesthesia and
Perioperative Medicine

中山書店

序

ホメオスタシスは、生体の内部や外部の環境の変化に対して、生体の状態が一定に保たれるということを意味する。つまり、環境が変化した時に、環境によって生じた変化を打ち消して、それを元に戻そうとする生体にとって重要な要素である。しかし、侵襲度の大きい外科手術では、神経・内分泌系および免疫系反応によって、水分・電解質代謝、エネルギー代謝、糖代謝、蛋白代謝、脂質代謝など代謝全般に著しい変動が生じる。その結果、ホメオスタシスの許容範囲を超してしまうことになる。このため、麻酔科医は麻酔・周術期管理において患者の状態をその患者のホメオスタシス内に保つべく、体液・代謝・体温管理を適切に行う必要がある。

本書では、これら管理の最新の内容を盛り込んで、日々の臨床に役立つように編集した。周術期体液管理では、水分・電解質代謝を保つことをターゲットとして、血管内皮表面層と水分移動の新しい概念、HES 製剤をはじめとした輸液製剤について、経口補水の新しい考えを含めた ERAS[®]、goal-directed therapy (GDT) に基づく輸液管理など、最新的话题を取り入れた。周術期輸血では、血液製剤の正しい使い方、日本でもっと施行されるべき自己血輸血、その中でもとくに麻酔科医が関与する希釈式自己血輸血について、そして危機的出血への最新の対応をまとめた。周術期栄養管理では、エネルギー代謝、糖代謝、蛋白代謝、脂質代謝を保つうえで、非常に重要な事項である血糖管理、経静脈栄養、経管栄養を詳細に網羅した。最後に体温管理として、レミフェンタニル使用開始に伴い、注目されるようになった患者覚醒時のシバリングへの最新の予防策と治療法をまとめた。

これらの管理を麻酔科医が適切に行うことで、術後合併症や臓器不全の発生を可能な限り防止することができる。その結果、周術期管理における麻酔科医の重要性をより際立たせることができると信じている。よって本書が、読者の皆さんにとって、手術患者のホメオスタシスを適切に保つうえでの、最良の周術期体液・代謝・体温管理の一助となることを願っている。

2014 年 7 月

弘前大学大学院医学研究科
麻酔科学講座教授
廣田和美

CONTENTS

1 章 周術期体液管理の新戦略

1-1	周術期の輸液	宮尾秀樹	2
	① 輸液の基礎知識 3／② 血管内皮細胞の基礎知識 4／③ 晶質液の種類と輸液管理のポイント 7／④ 膠質液の種類と輸液管理のポイント 11／⑤ 術中輸液管理例 14		
	Column 電解質濃度と浸透圧	4	
	Column 多分散度と溶媒	13	
	Column 4-2-1 rule：体重 25 kg の患者の時間あたり維持水分量計算	14	
	Column 術前水分欠乏量	14	
1-2	経口補水と ERAS [®]		19
1-2-1	ERAS [®] とは	鈴木利保	19
	① ERAS [®] プロトコールのアウトカム 20／② 術前管理 21／③ 術中管理 22／④ 術後管理 24／⑤ ERAS [®] ガイドラインとわが国のエビデンス 26		
	Column 術後回復促進の ESSENSE とは？	26	
1-2-2	術前絶飲食ガイドラインと術前経口補水療法	鈴木利保	29
	① 術前絶飲食ガイドライン 29／② 術前経口補水療法 31		
1-3	周術期体液量の指標と GDT		39
1-3-1	目標指向型治療（GDT）に基づく周術期輸液管理	石原弘規	39
	① 早期目標指向型治療（EGDT） 39／② 周術期の輸液管理における目標指向型治療（GDT） 40		
	Column GDT と ERAS [®] は相容れないか？	41	
1-3-2	中心静脈圧，肺動脈楔入圧	石原弘規	43
	① 静脈環流と心拍出量 43／② 中心静脈圧（CVP） 44／③ 肺動脈楔入圧（PAWP） 45		
	Advice 循環血液量と心臓前負荷は同一でない	44	
	Column Swan-Ganz カテーテル（PAC）使用によるハイリスク手術患者	46	
1-3-3	1 回拍出量変動，脈圧変動，脈波変動指標	石原弘規	48
	① 呼吸性変動とは何か 48／② SVV の機序 48／③ 呼吸性変動の測定 49／④ 呼吸性変動により評価できない病態 51／⑤ SVV と PPV 52／⑥ PVI 52		
	Column gray zone approach	49	

Advice 指標としての呼吸性変動の意義 52

1-3-4 PiCCO モニター 橋場英二 55

- ① PiCCO モニターとは何か 55／② 測定原理 56／③ 実際の測定 58／
④ それぞれのパラメーターの意味と限界 59

1-3-5 ブドウ糖初期分布容量 石原弘規 65

- ① ブドウ糖初期分布容量 (IDVG) とは 65／② IDVG の算出法 65／
③ IDVG の正常値と再現性 67／④ IDVG と心臓前負荷 67／⑤ 低血圧発
生予測、輸液反応性 69／⑥ IDVG 測定の問題点 71

Advice IDVG 測定の注意点 68

1-3-6 その他の指標 橋場英二, 石原弘規 73

- ① 心エコー 73／② 右室拡張末期容量 (RVEDV) と修正右室拡張末期容
量 (cRVEDV) 78／③ 受動的下肢挙上 (PLR) 78／④ 呼吸終末閉塞法
(EEO) 79

Advice 輸液反応性評価の注意点 76

2章 周術期輸血の新戦略

2-1 血液製剤とその適正使用 84

2-1-1 輸血用血液製剤を適正に使用するための基本的事項 玉井佳子 84

- ① patient blood management と周術期輸血医療 84／② 主な輸血用血
液製剤 85

2-1-2 周術期輸血療法の目的 玉井佳子 88

- ① 術前の貧血や出血傾向の是正目的の輸血 88／② 術中の出血に対する補
充目的の輸血 88／③ 術後の貧血や出血傾向に対する輸血 91

Advice 血液は無駄にしてほしくない、でも… “転ばぬ先の杖” の考え方も大切 90

Column 輸血用血液製剤オーダーのポイント 90

2-1-3 輸血用血液製剤の適正使用 玉井佳子 92

- ① 赤血球液 (RBC) 〈旧 赤血球濃厚液 (RCC)〉 92／② 新鮮凍結血漿
(FFP) 96／③ 濃厚血小板 (PC) 97／④ 新鮮血 99／⑤ 血漿分画製剤・
各種凝固因子製剤 100

Topics 赤血球製剤の新たな販売名 92

Column 手術前の輸血用血液製剤の適切な準備 93

Topics 制限的輸血戦略の有用性 94

Topics 新鮮凍結血漿製剤の新たな販売名 96

Advice もし希望の PC が入手不可能 and/or 入手までに長時間かかるといわれたら？ 97

Column 「新鮮血はすぐ止まる！」でも… 98

Column 日本の急性大量出血 (危機的出血) への対応は MTP に向かう？ アンチ MTP に向
かう？ 99

Column 私見ではありますが… 「フィブリノゲンは凄いい！」 102

2-1-4	同種血輸血の副作用と初期対応	玉井佳子	105
	① アレルギー反応および類似の病態	105／② 非溶血性発熱性輸血反応	106／③ 輸血関連急性肺障害 (TRALI)
	④ 輸血関連循環過負荷 (TACO)	107／⑤ ABO 異型不適合輸血	108
	Column 特定生物由来製品	106	
	症例 1 輸血関連急性肺障害 (TRALI) の 1 例	110	
	症例 2 輸血関連循環過負荷 (TACO) の 1 例	110	
	症例 3 アナフィラキシー様ショックの 1 例	111	
2-2	自己血輸血		113
2-2-1	貯血式自己血輸血	脇本信博	113
	① 周術期輸血の戦略	113／② 自己血輸血の種類と特徴	115／③ 貯血式自己血輸血の問題点
	④ 貯血式自己血輸血の適応と禁忌	118／⑤ 貯血式自己血輸血の実際	118／⑥ 貯血式自己血輸血の合併症とその対策
	⑦ 貯血式自己血輸血の新たな展望：自己フィブリン糊	125	
	Column 輸血関連急性肺障害 (TRALI)	114	
	Tips アメリカにおける貯血の禁忌	122	
2-2-2	回収式自己血輸血	面川 進, 脇本信博	130
	① 回収式自己血輸血の特徴	130／② 回収式の適応と禁忌	131／③ 術中回収式の実際
	④ 術後回収式の実際	137／⑤ 回収式の合併症と留意点	137
2-2-3	希釈式自己血輸血	橋本 浩	139
	① 希釈式自己血輸血の概念	139／② 血液希釈の生理	139／③ 希釈式自己血輸血の適応
	④ 希釈式自己血輸血の実際	145／⑤ 希釈式自己血輸血の利点と欠点	151／⑥ 血液量増量自己血輸血 (hypervolemic hemodilution)
		152	
2-2-4	自己血輸血看護師制度の拡充と今後の課題	脇本信博, 小松久美子	153
	① 看護師採血の実態	153／② 自己血輸血看護師制度の必要性	153／③ 看護師採血の法律上の問題点
	④ 自己血輸血看護師認定試験の実際	156／⑤ 指導医師や看護師所属施設の認定	157／⑥ 認定を取得した自己血輸血看護師数
	⑦ 2014 年度保険改定に伴う変更点：貯血式自己血輸血管理体制加算と学会認定・自己血輸血責任医師について	159／⑧ 今後の展望	161
2-3	危機的出血への新戦略	稲田英一	164
	① 危機的出血への対応ガイドライン	165／② 最近注目されている危機的出血への対処法	169／③ 輸液療法に関する考え方の変化
		171	

3章 周術期栄養管理の新戦略

3-1 周術期の血糖管理 江木盛時 176

- ① 周術期高血糖の発生機序と有害性 176／② 侵襲時の血糖降下療法の有効性の検証 176／③ 急性期患者における低血糖 178／④ 急性期血糖管理のガイドライン 180／⑤ 血糖測定方法 182

3-2 周術期の経静脈的栄養 佐藤格夫 186

- ① 経静脈的栄養法の種類と栄養素 186／② 術前における静脈栄養の開始 194／③ 術後における静脈栄養の開始 194／④ 周術期におけるエネルギーの投与量，タンパク質の投与量に関して 195

Column n-3 系脂肪乳剤 (fish oil emulsion) 191

Column 抗酸化物質セレン投与にまつわる RCT 193

Column 補助的静脈栄養 (supplemental parenteral nutrition : SPN) 196

3-3 周術期の経管栄養 山田 勇，小谷穰治 199

- ① 術前経管栄養 200／② 術後経管栄養 202

4章 シバリング対策の新戦略

4-1 シバリングの発生機序 尾崎 眞 216

- ① なぜシバリングを避けるべきなのか 216／② 自律性体温調節反応の機転 216／③ シバリング様振戦の機序 218

Column 体温調節のメカニズム 218

4-2 保温と加温によるシバリング対策 尾崎 眞 221

- ① 温風式加温装置による中枢温の保持 221／② 輸液加温システムによるシバリング防止効果 224／③ 室温管理について 226

Column forced-air warming system : その光と影 223

Column 術中体温の tight control に意義はあるのか？ 227

4-3 シバリングに対する薬物治療 尾崎 眞 229

- ① メペリジン，NSAIDs の効果 229／② NMDA 受容体拮抗薬：ケタミンの効果 232／③ 5HT₃ 受容体拮抗薬：オンダンセトロンの効果 234／④ α_2 受容体作動薬：クロニジンの効果 234／⑤ α_2 受容体作動薬：デクスメトミジンの効果 235／⑥ シバリング抑制効果のあるその他の薬剤 236

4-4 輸液剤のシバリングに及ぼす影響 尾崎 眞 238

- ① アミノ酸含有輸液剤の影響 238／② マグネシウム含有輸液剤の影響 239

付録	1. 術前絶飲食ガイドライン	244
	2. 体液・代謝管理に用いられる製剤一覧	247
索引		268

1.1

周術期の輸液

- 周術期体液管理の新戦略として稿を始めるにあたって最初に述べなければならないことは、周術期の体液管理は体液分画そのものが茫洋としてつかみどころのない領域であるが、急性期医療のどのような患者でも、治療の第一歩は輸液であるということである。したがって、現場では具体的な管理法が最も望まれることであるので、本項ではなるべく理論的根拠を示しながら、最後に手術中の輸液管理法の具体的な一案を示そうと思う。
- 体液理論で近年、原理的に大きく変わったのは、Starling 法則の解釈と修正であろうが、その主役はグリコカリックス (glycocalyx) という、血管内皮細胞の管腔側にあるブッシュ状の構造物である (図 1)。まだ臨床現場にその影響や理論が十分反映されるレベルにはないと思われるが、毛細血管静水圧が低い場合の晶質液の血管内容量保持効果は周術期体液管理の新戦略としてあげることができるかもしれない。
- また、膠質液の主役であるアルブミンは第3世代ヒドロキシエチルスターチ (HES) にその座を奪われつつあり、とくに出血に対する血管内容量の補いとしてだけではなく、麻酔薬による血管拡張から心臓前負荷の低下に対して HES を積極的に血管内輸液として使用する方向にあり、この HES の使い方も周術期体液管理の新戦略としてあげることができる。
- このような点を解説するために、浸透圧、血管内皮細胞の基礎知識などの解説から始め、晶質液、膠質液の概観から術中輸液の新戦略として具体的な一案を提示する。

▶ HES :
hydroxyethyl starch

HES の使用法に習熟することが重要

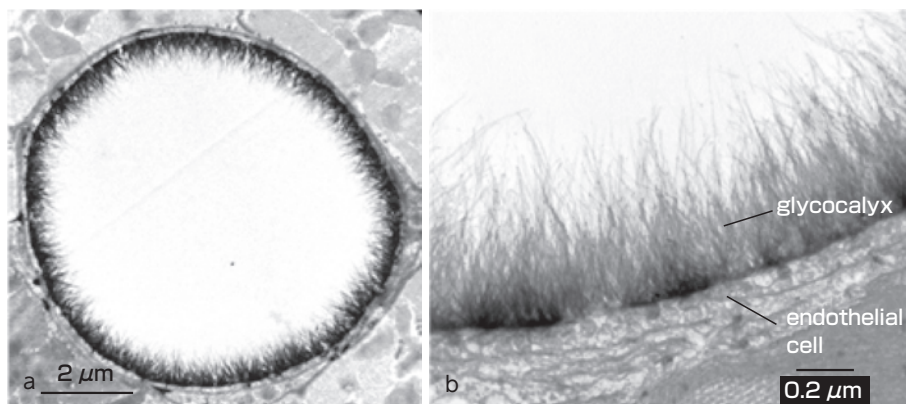


図 1 グリコカリックスの電顕写真

組織の固定法の進歩により、グリコサミノグリカン鎖とシアロ糖タンパクを主成分とするグリコカリックスがはっきり観察できるようになった。

(<http://www.hubrecht.eu/research/dekoning/research.html> より)

1 輸液の基礎知識

a. 浸透圧

- 周術期体液管理の輸液剤は大きく分けて、晶質液と膠質液がある。
- 「晶質液」(crystalloid) は糖や電解質を含んだ輸液で、「膠質液」(colloid) はそれに加えて高分子物質を含む。別の言い方をすれば、晶質液は血漿浸透圧 (plasma osmolality) ^{★1} を有する輸液で、膠質液はそれに加えて膠質浸透圧 (colloid osmotic pressure : COP) をもつ輸液といえることができる。
- 表 1 にそれぞれの浸透圧の浸透圧活性物質と標的半透膜を示す。晶質浸透圧の浸透圧活性物質は電解質や糖で、標的半透膜は細胞膜である。単位は mOsm/kgH₂O で表すが、1 mOsm/kgH₂O は 19.3 mmHg に相当するので、正常晶質浸透圧の 285 mOsm/kgH₂O を mmHg で表すと 5,500 mmHg と、とても大きな圧になる。一方、膠質浸透圧は、浸透圧活性物質はアルブミンや膠質輸液の HES やデキストラン粒子であり、標的半透膜は血管内皮細胞の穴 (後述) である。25 mmHg 程の値である。

b. 体液分画

- 図 2 に体液分画とそれを境する 2 種類の半透膜を示す。実線が細胞膜であり、破線は血管内皮細胞の細胞間隙ではなく、small pore (後述) である。半透膜とは水は通すが、浸透圧活性物質を“物理的”^{★2}に通さない膜のことであり、水は皮膚を含めたすべての境界を自由に通過できる。晶質液の溶質である糖や電解質は、図の破線は通過する。アルブミンは、図の破線は物理的には通過しない。

輸液剤は大きく晶質液と膠質液に分かれる

★1

本項では単に浸透圧、あるいは晶質浸透圧と呼称する。

★2

物理的には通さないが、生物学的には糖や電解質はインスリンや膜タンパクや Na-K ポンプを介して細胞膜を通過できるし、アルブミンやそれより大きいグロブリンも血管壁をいろいろな生物学的手段で通過する。

表 1 晶質浸透圧と膠質浸透圧の違い

	浸透圧活性物質	標的半透膜	単位 (正常値)
晶質浸透圧	電解質 ^{*1} , 糖, (尿素 ^{*2})	細胞膜	285 mOsm/kg H ₂ O (5,500 mmHg)
膠質浸透圧	アルブミン, HES, DEX など	血管内皮細胞の穴	25 mmHg

HES : ヒドロキシエチルスターチ, DEX : デキストラン。

^{*1} 電解質は Na⁺, Ca²⁺, K⁺, Cl⁻, HCO₃⁻ などであるが、浸透圧は単純に電荷の合計にはならない (Column「電解質濃度と浸透圧」(p.4) 参照)。

^{*2} 晶質浸透圧活性物質である尿素は細胞膜を通過するので、有効浸透圧とはならないが、氷点降下法や沸点上昇法での測定時には尿素の分も測定値に反映する。尿素は腎ネフロン集合管での膜透過性が変化し、対交流系の維持に重要な役割を担っている。

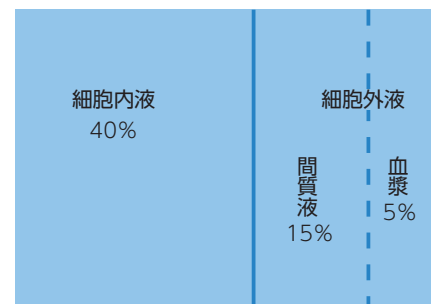


図 2 体液分画

成人男性では水分は体重の 60% で、そのうち細胞内液が体重の 40%、細胞外液が 20%、細胞外液のうち間質液が 15%、血漿が 5% とされている。年齢、性差で若干の違いがある。

Column

電解質濃度と浸透圧

生理食塩液である 0.9% NaCl は 154 mEq/L の Na イオンと Cl イオンを含むので、理論的には 154 の 2 倍の 308 mOsm/kg H₂O の浸透圧をもつことになるが、実測すると 285 mOsm/kg H₂O である。この理由は第一に、0.9% 程度の希釈液中では 75% は解離した後、イオンとして自由な運動が可能であるが、25% は NaCl 単体でしか自由に動けない。したがって、血清中の NaCl は [Na⁺] の 1.75 倍の浸透圧活性しか発生しない ($0.75[\text{Na}^+] + 0.75[\text{Cl}^-] + 0.25[\text{NaCl}]$)。第二に、血清は 93% が水で 7% がタンパクや脂肪で占められる。浸透圧の単位 mOsm/kg H₂O は分母が水であるから 0.93 で除する必要がある。すなわち

$$\text{血清中の NaCl の浸透圧} = (1.75 \div 0.93) \times \text{plasma}[\text{Na}^+] = 1.88 \times \text{plasma}[\text{Na}^+]$$

となる。一方、他の電解質 (K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺ 塩) の浸透圧に対する寄与が $0.12 \times \text{plasma}[\text{Na}^+]$ に相当し、結果として電解質全体の浸透圧は [Na⁺] の 2 倍となる。一方ブドウ糖や尿素の単位は mg/dL であり、分母を L にし、分子量で除した値が浸透圧となる。ブドウ糖と BUN の分子量はそれぞれ 180 と 28 なので、

$$\text{血清浸透圧} = 2 \times \text{plasma}[\text{Na}^+] + [\text{glucose}] / 18 + [\text{BUN}] / 2.8$$

で表される。しかし BUN は細胞膜を通過するので有効な浸透圧とはならず、

$$\text{有効血清浸透圧} = 2 \times \text{plasma}[\text{Na}^+] + [\text{glucose}] / 18$$

となる¹⁾。

2 血管内皮細胞の基礎知識

a. 毛細血管の種類

- 毛細血管の種類は 3 種類である。continuous capillary (連続性毛細血管)、fenestrated capillary (有窓性毛細血管)、sinusoidal capillary (非連続性毛細血管または類洞血管) である。図 3 に continuous capillary と fenestrated capillary の写真を、表 2 に 3 種類の毛細血管の特徴を示す。
- continuous capillary が最も一般的な毛細血管であり、心臓、肺、脳の毛細血管である。図 4 の vesicle や vesicular channel を介して水や溶質の移動を行っている。
- fenestrated capillary は 20~80 nm の穴 (fenestrae) をもつ内皮細胞で、消化管粘膜の毛細血管に多く、fenestrae には隔膜がある (腎糸球体血管の fenestrae には隔膜がない)。
- 隔膜上にはグリコカリックスとよばれるブッシュ状の構造物があり、この構造物が生理学上の small pore とよばれるものに相当し、水や溶質の出入りを制御している³⁾。
- 水分透過の 7 割を占める small pore (図 4) を有するのは fenestrated capillary のみで、血管透過性亢進病態の主役を演じる。
- fenestrae の穴のサイズはアルブミンのサイズ (5~7 nm) と比べて大きい

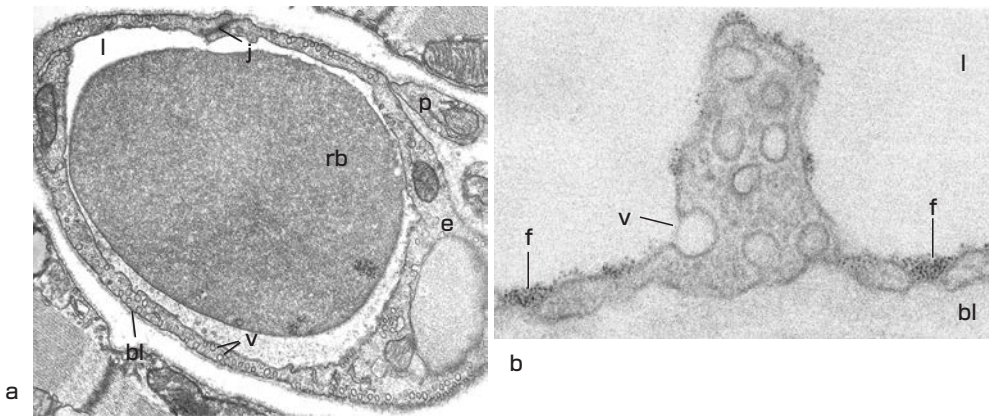


図3 continuous capillary の輪切り (a) と fenestrated capillary の縦切り (b)

a : continuous capillary には内皮細胞内に多くの vesicle が認められる。

b : fenestrated capillary にプラスに荷電したフェリチンを灌流させた。fenestrae にフェリチンの集積が多くみられることから fenestrae は強いマイナス荷電が予想される。

j : 内皮細胞間隙, rb : 赤血球, f : fenestrae, v : vesicle, l : lumen (血管内), bl : 基底膜。

(Simionescu M, et al. Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System. Lippincott Williams & Wilkins; 1984. p. 71 (a) ; p.53 (b)²⁾より)

表2 毛細血管の種類と特徴

毛細血管の種類	特徴
continuous capillary (連続性毛細血管)	- 最も一般的な毛細血管 - 心臓, 脳, 肺の血管 - 心筋の毛細血管内皮細胞には vesicle が多いが, 脳, 肺では vesicle や channel が少ない
fenestrated capillary (有窓性毛細血管)	- 内分泌腺, 消化管の粘膜, 脾臓, choroid plexus, ciliary body, 腎糸球体, peritubular capillary : 穴の大きさが変化する - 隔膜 (diaphragm) があるが, 炎症で消える。heparinase でも消える。炎症で数が増加。腎糸球体血管には隔膜がない
sinusoidal capillary (非連続性毛細血管, 類洞血管)	- 肝臓, 脾臓, 骨髄 - 穴の大きさが変化する - 直径数百 nm : 隔膜も基底膜もない

が, 健常なときはマイナスに強く荷電しているのですが, 同じくマイナス荷電をもつアルブミンはこの穴から出にくい, 炎症時にはこの荷電が消失するといわれている。

b. Starling の式とグリコカリックスモデルによるその修正

- 1896 年 Ernest Starling は毛細血管の水分移動に関して以下の式を考案した。

$$J_v = K_f ([P_c - P_i] - \sigma [\pi_c - \pi_i])$$

- J_v は水分移動量, K_f は毛細血管の透過性係数, P_c と P_i は毛細血管と間質の

3.1

周術期の血糖管理

周術期高血糖は高頻度に生じる

★1 強化インスリン療法 (IIT)

速効性インスリンを持続静注し、1～4時間ごとの頻回の血糖測定を行いながら、血糖値 80～110 mg/dL を維持することを目標とした血糖管理を指す。

▶IIT :
intensive insulin therapy

1 周術期高血糖の発生機序と有害性

- 周術期高血糖は、手術の生体侵襲により惹起される“ストレス性高血糖”と患者治療で使用されるブドウ糖輸液、ステロイド療法、カテコラミン投与などによって引き起こされる“医原性高血糖”が相加的に働き生じる（表 1）。
- ストレス性高血糖は、インスリン抵抗性の増大を主因として生じ、患者の既往に糖尿病がなくても生じる。インスリン抵抗性の増大には、平滑筋の糖の取り込み障害および利用障害、肝臓での糖新生の増加、グリコーゲン産生の減少、遊離脂肪酸の増加、がかかわっていると考えられている¹⁾。
- 高血糖（200～250 mg/dL 以上）が発生あるいは継続することにより、浸透圧利尿や体液のシフトが生じるだけでなく、多核白血球の粘着能、走化能、貪食能、殺菌能が低下し感染防御能が低下することが示唆されてきた¹⁾。
- このため、1990 年代前半においては、インスリンの投与は、215～250 mg/dL 以上で開始することが推奨されていた★1。

2 侵襲時の血糖降下療法の有効性の検証

a. Leuven I study

- 2001 年に報告された Leuven I study²⁾では、血糖値 80～110 mg/dL を目標とする強化インスリン療法 (IIT) は従来型血糖管理（目標血糖 180～200 mg/dL）と比較して、有意に ICU 死亡率を 3.4%低下させた ($p=0.04$)。

b. Leuven II study

- 5 年後の 2006 年、同一施設において、内科系重症患者 1,200 名を対象にして行われた Leuven II study³⁾では、強化インスリン療法の ICU 死亡率を 2.6%低下させたが、有意差は存在しなかった ($p=0.31$)。

表 1 周術期高血糖の代表的発生機序

ストレス性高血糖	医原性高血糖
・平滑筋の糖の取り込み障害および利用障害 ・肝臓での糖新生の増加 ・グリコーゲン産生の減少 ・遊離脂肪酸の増加	・ブドウ糖輸液 ・ステロイド療法 ・カテコラミン投与

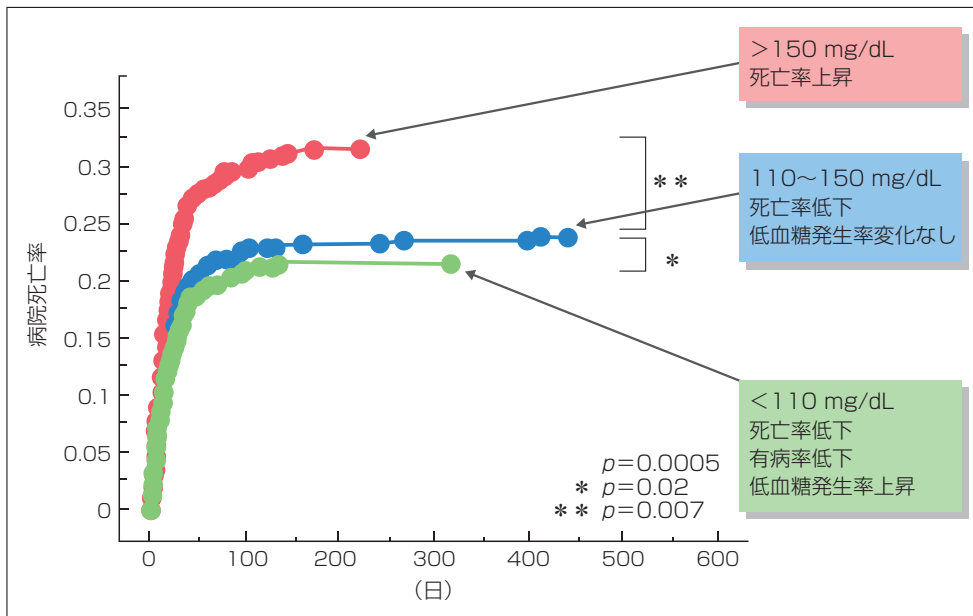


図1 Leuven studies のメタ解析の結果

Leuven I study と Leuven II study に参加した全患者 2,748 名を平均血糖帯 (< 110 mg/dL, 110~150 mg/dL, > 150 mg/dL) により 3 群に分けて、病院死亡率を比較した図である。
(Van den Berghe G, et al. Diabetes 2006; 55: 3151-9⁴⁾より)

c. 2つの Leuven study のメタ解析

- 2つの Leuven study をメタ解析した結果、平均血糖 110 mg/dL 未満の血糖管理では、院内死亡率・有病率（急性腎不全、軸索性多発ニューロパチー）は減少するが、低血糖発生率が有意に上昇し、平均血糖 110~150 mg/dL であれば、院内死亡率が低減し、低血糖発生率は増加しないものの、有病率は低下しない、と報告された⁴⁾(図1)。
- この結果をもとに2008年版 Surviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG)⁵⁾は、敗血症患者で推奨される目標血糖値を 150 mg/dL 以下としている。

d. NICE-SUGAR trial

- NICE-SUGAR trial は、6,022 名の集中治療患者を対象に強化インスリン療法（目標血糖値：81~108 mg/dL）の 90 日死亡に対する効果を通常血糖管理群（目標血糖値：144~180 mg/dL）と比較した研究である⁶⁾。
- 本研究では、強化インスリン療法は 28 日死亡を有意でないが 1.5% 上昇させ ($p=0.17$)、90 日死亡を 2.6% 有意に上昇させた ($p=0.003$) (図2)。

▶ NICE-SUGAR :
Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Surviving Using Glucose Algorithm Regulation

図2 NICE-SUGAR trialの結果

集中治療患者を対象に、通常血糖管理した群（コントロール群）と強化インスリン療法を行った群（強化インスリン療法群）の生存率を比較した図である。

(Finfer S, et al. N Engl J Med 2009; 360: 1283-97⁶⁾より)

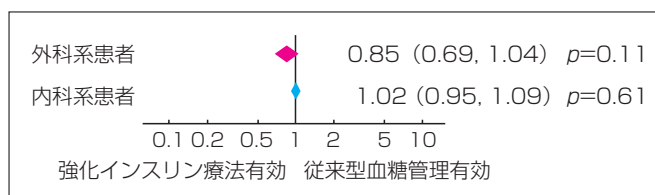
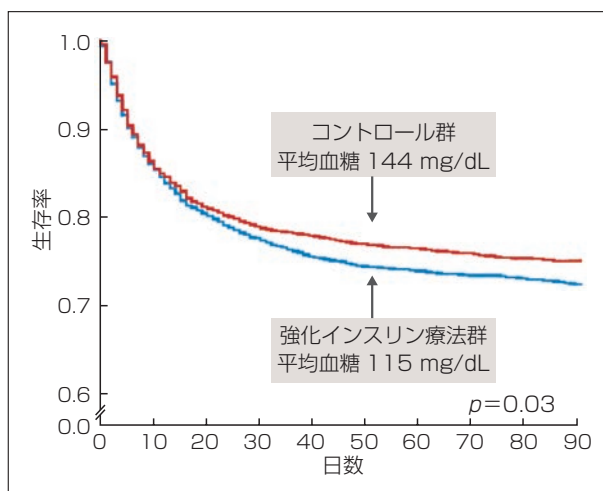


図3 強化インスリン療法の死亡率に対する効果：メタ解析

(Friedrich JO, et al. Crit Care 2010; 14: 324⁷⁾より抜粋)

e. 強化インスリン療法の効果を検討した最新のメタ解析

- 重症患者を対象とした血糖降下療法の有効性を検討する RCT は 20 以上となり、それらの結果を統合するメタ解析が報告された。
- Friedrich らは、mixed ICU で行われた RCT のサブグループ解析の結果を考慮してメタ解析を施行し、外科系 ICU 患者でも（リスク比=0.85, $p=0.11$ ）、内科系 ICU 患者でも（リスク比=1.02, $p=0.61$ ）、強化インスリン療法に死亡率低下作用がないことを示した（図 3）⁷⁾。

重症患者に対する強化インスリン療法に死亡率低下作用はないと示された

3 急性期患者における低血糖

a. 血糖降下療法が低血糖発生に与える影響

- NICE-SUGAR trial では、40 mg/dL 以下と定義される重症低血糖発生率は強化インスリン療法群で 6.8%，従来型管理群で 0.5%であり、強化インスリン療法群で有意に増加した（ $p<0.001$ ）⁶⁾。
- このほかにも、強化インスリン療法施行に伴う低血糖の発生率増加は繰り返し報告されている。Griesdale らのメタ解析においても、強化インスリン療法によって重症低血糖（40 mg/dL 以下）の発生率が有意に上昇することが示されている（リスク比= 6.0）⁸⁾。