

Glucose control using a closed-loop device decreases inflammation after cardiovascular surgery without increasing hypoglycemia risk

*¹高知大学医学部麻酔科学・集中治療医学講座, *²高知大学医学部外科学講座外科1

田村 貴彦*¹, 矢田部 智昭*¹, 並川 努*², 花崎 和弘*², 横山 正尚*¹

Takahiko TAMURA, Tomoaki YATABE, Tsutomu NAMIKAWA, Kazuhiro HANAZAKI,
Masataka YOKOYAMA



1. 目的

高血糖は炎症の主要な因子であり, 至適な血糖コントロールは安全な周術期管理に必要不可欠である。厳密な血糖コントロールは, 冠動脈バイパス術後の炎症性サイトカインを抑制するといわれている¹⁾。心房細動 (atrial fibrillation, Af) は, 心臓手術の主な合併症であり, 在院日数を延長させ, 死亡率を上昇させる²⁾。血糖値 125~200 mg/dl の目標とした厳格な血糖コントロールは, 心臓手術後の Af の発生を抑制する³⁾。また, 炎症自体も心臓手術後の Af 発症に関与しているともいわれている⁴⁾。したがって, 至適な血糖コントロールは, 炎症を抑制することにより心臓血管手術後のアウトカムを改善する可能性がある。

人工膵臓 (STG-55; 日機装株式会社) は, インスリンとグルコースをコンピューター制御で自動的に注入することで, 設定した範囲内で血糖値を維持することができる。我々は以前, intensive care unit (ICU) 患者における人工膵臓の有用性を報告した⁵⁾。

様々なガイドラインにて, 周術期の適切な血糖値は 180 mg/dl 以下を維持することが推奨されている⁶⁾が, 110~180 mg/dl の範囲での血糖コントロールが心臓血管手術後の炎症を抑制するかについては不明である。そこで今回, 人工膵臓を用いた 110~180 mg/dl の範囲での血糖コントロールが, 低血糖発作を生じることなく, 術後炎症や合併症の発生を抑制するという仮説を立て, 単施設観察研究を行った。

2. 方法

2012年10月から2015年3月まで, 当院にて心臓大血管手術を受けた患者を対象に前後観察研究を行った。18歳未満, 透析患者, 緊急手術患者, 慢性心房細動患者は除外した。人工膵臓は STG-55 を使用した。対象患者は 72 名となり, 人工膵臓群 (closed-loop group, 2013年9月~2015年3月: 36名) と従来管理群 (conventional group, 2012年10月~2013年9月: 36名) に分けられた。Primary outcome は術後1週間後の C-reactive protein (CRP) 値, secondary outcomes は術後1週間以内の新規 Af の発生率, 平均血糖値, 血糖値の standard deviation (SD), 平均乳酸値, 平均心係数, 低血糖の発生率, とした。closed-loop group では, ICU 入室から翌日午前9時まで人工膵臓を用いて血糖値を 110~180 mg/dl で管理した。conventional group では, インスリンの sliding scale method 法を用いて血糖値が < 200 mg/dl となるように管理した。解析方法は, カイ2乗検定, t-test を用い, $P < 0.05$ を有意差ありとした。

3. 結果(表1, 表2)

患者背景 (年齢, 体重, 性別比, 糖尿病の既往, 麻酔時間, 人工心肺使用割合, 周術期 β -blocker の使用) は両群間で差はなかった。術後7日目の CRP 値は closed-loop group の方が conventional group より有意に低かった。新規 Af の発生率は両群間で差は生じなかった。平均乳酸値と心係数は両群間で差はなかった。平均血糖値と血糖値の SD は closed-loop group の方が conventional group より有意に低かった。低血糖の発生率は両群で差はなかった (0% vs. 2.8%, $P = 0.3$)。

4. まとめ

人工膵臓を用いた術後血糖管理は, 低血糖を起こすことなく心臓大血管手術後の炎症を抑制した。さらに人工膵臓による血糖管理は, 従来管理と比して, 血糖値の変動を抑えられた。この血糖変動の抑制が炎症反応低下に寄与した可能性があるが, 平均血糖値も両群間にて差が生じたため結論には至っていない。今後のさらなる検討が必要である。

本受賞レポートの対象論文は J Artif Organ 誌に掲載されています。Tamura T, Yatabe T, Namikawa T, et al. J Artif Organs 22: 154-9, 2019

■ 著者連絡先

高知大学医学部麻酔科学・集中治療医学講座
(〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮)
E-mail. tamura_t@kochi-u.ac.jp

表1 Patient characteristics

Characteristics	Closed-loop group (n = 36)	Conventional group (n = 36)	P value
Age, years	71 ± 11	74 ± 13	0.53
Weight, kg	55 ± 10	56 ± 12	0.77
Female sex, n (%)	17 (47)	16 (44)	1.0
Diabetes, n (%)	12 (33)	11 (31)	1.0
Duration of anesthesia, min	536 ± 173	556 ± 130	0.63
On-pump surgery, n (%)	24 (67)	31 (86)	0.09
Perioperative β-blocker usage, n (%)	10 (28)	5 (14)	0.55
Urine during anesthesia, ml	1,222 ± 776	1,101 ± 810	0.53
Bleeding during anesthesia, ml	2,885 ± 3,547	2,851 ± 1,463	0.95
APACHE II score	18 ± 5	19 ± 7	0.33
Glucose level at ICU administration, mg/dl	206 ± 56	204 ± 47	0.88

Patients were stratified according to the approach for glucose control (closed-loop device vs. conventional control). Continuous data are shown as mean ± standard deviation.

APACHE, acute physiology and chronic health evaluation; ICU, intensive care unit; n, number.

Reprinted from J Artif Organs 22: 154-9, 2019 with permission.

表2 Postoperative data and outcomes

Outcomes	Closed-loop group (n = 36)	Conventional group (n = 36)	P value
Average blood glucose, mg/dl	169 ± 24	201 ± 36	< 0.001 *
SD of blood glucose levels, mg/dl	22 ± 13	44 ± 20	< 0.001 *
Hypoglycemia, n (%)	0 (0)	0 (0)	1.00
Insulin, IU	22 ± 24	17 ± 16	0.28
Minimum potassium, mEq/l	3.7 ± 0.4	3.7 ± 0.4	0.50
CRP on day 1, mg/dl	6.0 ± 2.5	6.0 ± 2.5	0.95
CRP on day 2, mg/dl	10.8 ± 5.6	14.1 ± 5.7	0.02 *
CRP on day 7, mg/dl	4.6 ± 2.5	7.3 ± 4.0	< 0.001 *
WBC on day 1, × 10 ³ cells/μl	10.4 ± 3.0	10.8 ± 3.6	0.62
WBC on day 2, × 10 ³ cells/μl	13.3 ± 4.0	14.3 ± 4.7	0.34
WBC on day 7, × 10 ³ cells/μl	8.8 ± 3.1	9.2 ± 4.4	0.67
Lactate, mmol/l	3.42 ± 2.0	3.88 ± 2.1	0.35
Cardiac index, l/min/m ²	2.4 ± 0.5	2.5 ± 0.5	0.65
Catecholamine index	4.4 ± 4.0	6.7 ± 5.3	0.04 *
Incidence of Af, n (%)	10 (28)	16 (44)	0.22
Hospital mortality, n (%)	0 (0)	1 (3)	> 0.99

Patients were stratified according to the approach for glucose control (closed-loop device vs. conventional control). Continuous data are shown as mean ± standard deviation.

Af, atrial fibrillation; CRP, C-reactive protein; SD, standard deviation; WBC, white blood cell.

* P < 0.05

Reprinted from J Artif Organs 22: 154-9, 2019 with permission.

5. 独創性

本研究では、心臓血管術後に人工臓器を用いた血糖管理を実施し、低血糖発作を起こすことなく安全に集中治療管理を行うことができた。周術期のストレスが惹起する高血糖・血糖変動を抑えることが、続発する合併症の発生を減少させる可能性がある。周術期の糖代謝異常をコントロールすることが患者の予後に寄与する可能性を示すことができた。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

1) Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, et al: Tight glycemic control reduces heart inflammation and remodeling during acute myocardial infarction in hyperglycemic patients. J Am Coll Cardiol **53**: 1425-36,

2009

- Kim YM, Kattach H, Ratnatunga C, et al: Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. J Am Coll Cardiol **51**: 68-74, 2008
- Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al: Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. Circulation **109**: 1497-502, 2004
- Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, et al: Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. Circulation **111**: 2881-8, 2005
- Yatabe T, Yamazaki R, Kitagawa H, et al: The evaluation of the ability of closed-loop glycemic control device to maintain the blood glucose concentration in intensive care unit patients. Crit Care Med **39**: 575-8, 2011
- Nishida O, Ogura H, Egi M, et al: The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2016 (J-SSCG 2016). J Intensive Care **6**: 7, 2018