

糖尿病のあるICU患者への 緩徐な血糖管理

論文名：Liberal Glucose Control in ICU Patients With
Diabetes: A Before-and-After Study

https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2018/06000/Liberal_Glucose_Control_in_ICU_Patients_With.13.aspx

国立病院機構東京医療センター 総合内科

担当者 宮原

監修 山田 康博

症例提示

80歳 女性

既往歴：2型糖尿病 高血圧

内服薬：血糖降下薬 降圧薬

経過①

糖尿病で内服管理中。

独居で自宅で倒れているところを家族が発見し、
受け答えが緩慢なため救急要請。

受診時の造影CTで腸管穿孔が認められた。

血圧低下・酸素化低下も出現し、CV挿入し、
カテコラミンの使用と挿管を行い、緊急手術となった。
その後ICU管理となった。

経過②

血糖値180mg/dL以下に保つように持続インスリンを使用した
が、度々低血糖を繰り返した。

血糖は高値になることはなかったが、
縫合不全があり、ICU入室中に感染性心内膜炎、
脳梗塞を発症。その後、40日目に経過が安定し、
ICU退室となった。

臨床的疑問

低血糖を繰り返しICUからは退出したが、意識障害が遷延する経過をたどった。

血糖目標値を140-180mg/dLで設定していたが、もう少し低血糖発作を引き起こさないように血糖管理を行うことは出来なかったのだろうか。

そもそも180mg/dL以下である必要はあったのだろうか。

EBMの実践 5 STEPs

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

EBMの実践 5 STEPs

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

STEP1：疑問の定式化 PICO

P：糖尿病を有する敗血症患者に対して

I：従来の血糖管理（140-180mg/dL）と

C：緩徐な血糖管理では

O：死亡率に差があるのか。

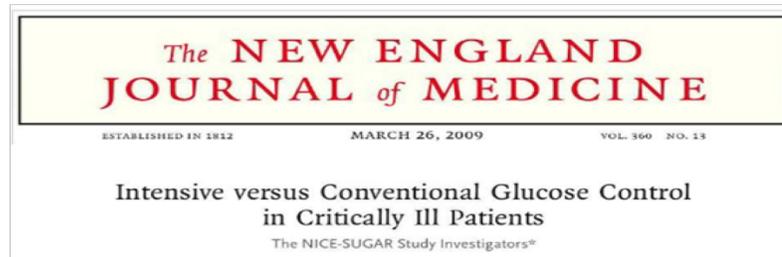
2016年糖尿病ガイドライン

- 重症敗血症の糖尿病患者に
厳格な血糖コントロール（血糖値110mg/dL以下）
を行った群での重症低血糖が増加し、
意識障害を招き、死亡率を改善させない。

-Hemmingsen B et al,2011, JW Gen Med Apr15 2009, NEJM 2006;354;449, NEJM JW Gen Med Mar 2006

- 重症患者では血糖値140-180mg/dLを維持、180mg/dL以上
でインスリンを使用することを推奨。

-NICE-SUGAR Study, NEJM 2009;360;1283



→ただし、糖尿病の有無での
層別化はしていない。



Up to date

-Glycemic control and intensive insulin therapy in critical illness-

成人の重症患者（外傷・敗血症・外科手術後etc）では、

- 血糖値を80－110mg/dLで管理することは重症低血糖（BS \leq 40mg/dL）のリスクがあり、推奨されない（Grade 1A）
- 180－200mg/dL よりも140－180mg/dLで管理した方が臨床転帰（死亡率や入院期間など）がよい。（Grade 2C）
 - しかしながら重症であることが高血糖を招く可能性があり、高血糖自体が臨床転帰に影響を及ぼすかは明らかでない。

以前の文献

- 低血糖（81mg/dL未満）と血糖値の変動が死亡率を上昇させる。

—*Crit Care.2009;13;R91*

- 血糖管理で従来型の144-180mg/dLと緩徐な管理の180-198mg/dLを比較すると非糖尿病患者では死亡率は上昇したが、糖尿病患者では有意差がなかった。

—*Crit Care Med.2008;36:2249-2255*

EBMの実践 5 STEPs

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

STEP2 : 論文の検索

PubMedで
“Glucose control”,
“Diabetes”,
”Intensive Care Unit”,
“Treatment”, 5yearsで検索。
→ 128件HIT

→ Liberal Glucose Control in
ICU Patients With Diabetes
: A Before-and-After Study*
を選択。

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov US National Library of Medicine National Institutes of Health

glucose control, diabetes, ICU, treatment Search

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20

Search results

Items: 1 to 20 of 128

Filters activated: published in the last 5 years. [Clear all](#) to show 409 items.

Showing results for **glucose control, diabetes, icu, treatment**. Your search for *glucose control, diabetes, ICU, treatment* retrieved no results.

- [\[Effects of insulin caliper for blood glucose control on glucose control in emergent and critical patients\].](#)
Yu H, Zhang L, Xu S, Xu J, Sun H, Zhu X, Xu X, Cao W. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2018 Aug;30(8):771-776. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.012. Chinese. PMID: 30220280 **Free Article** [Similar articles](#)
- [Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients.](#)
Razavi Z, Maher S, Fredmal J. Endocrine. 2018 Aug;61(2):267-274. doi: 10.1007/s12020-018-1635-z. Epub 2018 May 24. PMID: 29797212 [Similar articles](#)
- [Health Care-Associated Infections after Subarachnoid Hemorrhage.](#)
Abulhasan YB, Alabdulraheem N, Schiller I, Rachel SP, Dendukuri N, Angle MR, Frenette C. World Neurosurg. 2018 Jul;115:e393-e403. doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.061. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29678711 [Similar articles](#)
- [Outcome of Critically ill Patients Undergoing Mandatory Insulin Therapy Compared to Usual Care Insulin Therapy: Protocol for a Pilot Randomized Controlled Trial.](#)
Watkinson PJ, Barber VS, Young JD. JMIR Res Protoc. 2018 Mar 8;7(3):e44. doi: 10.2196/resprot.5912. PMID: 29519778 **Free PMC Article** [Similar articles](#)
- [Liberal Glucose Control in ICU Patients With Diabetes: A Before-and-After Study.](#)
Luethi N, Cioccarl L, Biesenbach P, Lucchetta L, Kagaya H, Morgan R, Di Muzio F, Presello B, Gaafar D, Hay A, Crisman M, Toohey R, Russell H, Glassford NJ, Eastwood GM, Ekinci EI, Deane AM, Bellomo R, Mårtensson J. Crit Care Med. 2018 Jun;46(6):935-942. doi: 10.1097/CCM.0000000000003087. PMID: 29509570 [Similar articles](#)

Results by year

Find related data

Search details

Recent Activity

Background

HbA1c7%以上の2型糖尿病患者において、ICUにおける血糖値180-252mg/dLは、従来の血糖管理(140-180mg/dL)と比較して死亡率の低下と関連していたとの報告がある。

Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Crit Care Med 2011; 39:105-111

その他にもICUにおける糖尿病患者と「低血糖および死亡のリスク増加」の関連を示した観察研究がある。

Egi M, Krinsley JS, Maurer P, et al. Intensive Care Med 2016; 42:562-571

したがって、ICU患者における緩い血糖管理が糖尿病患者には推奨される可能性がある。緩い血糖管理の実現可能性と安全性をさらに評価する必要がある。

Liberal Glucose Control in ICU Patients With Diabetes: A Before-and-After Study*

【研究デザイン】

前向き、open-label、
逐次期間研究

【場所】

オーストラリアの
単一の三次病院のICU（22床の内科/外科の混合病棟）

【期間】

2013年3月－2014年8月：血糖管理目標値は108－180mg/dL。

2015年2月－2016年4月：血糖管理目標値は180－252mg/dL。



Patient

【 Inclusion Criteria 】

単一の三次病院のICU管理の糖尿病患者。

糖尿病の診断は、患者、関係者、またはカルテによって診断。

2015年2月まで、糖尿病の有無に関わらず血糖管理は
108 – 180mg/dLであった患者。

【Exclusion Criteria】

妊婦、DKA、HHS、低血糖昏睡、急性肝不全

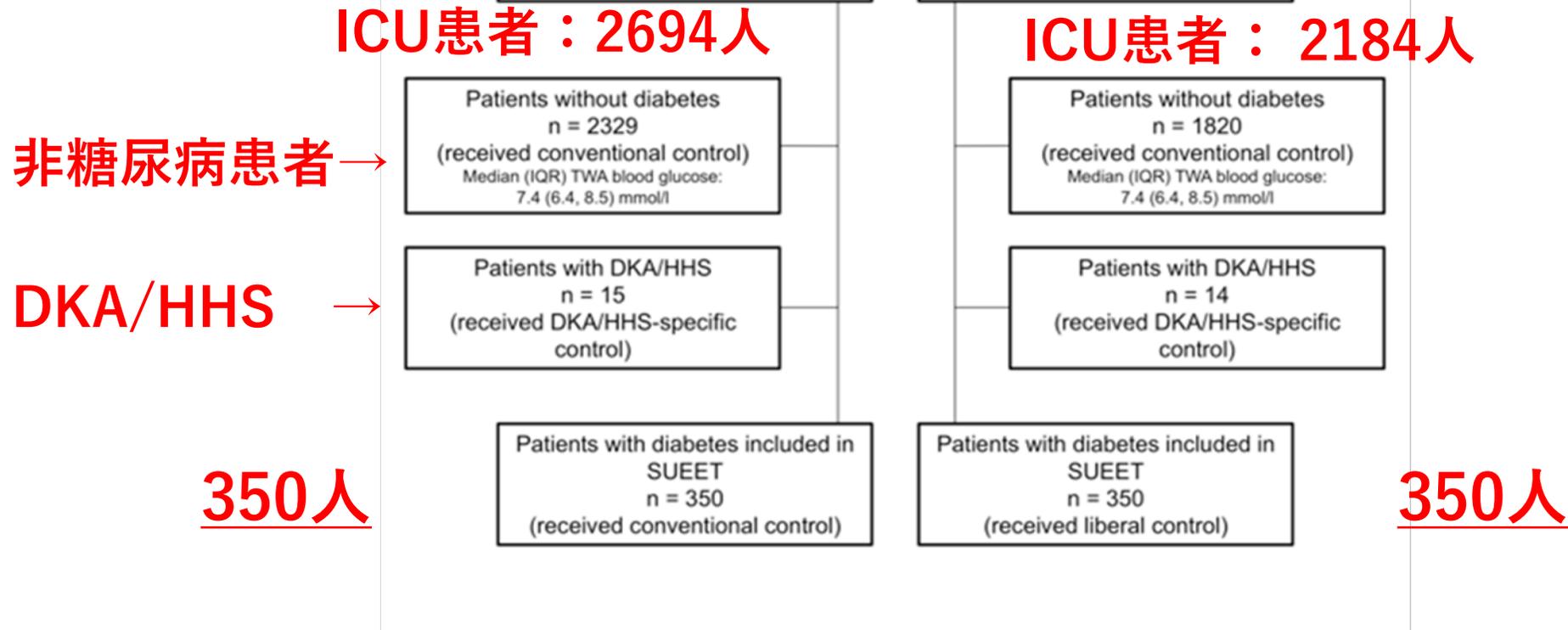
患者の振り分け

2013/5 – 2014/8

対照群

2015/2 – 2016/4

介入群



介入群と対象群①

介入群と対象群では
介入群において有意に
男性、腎不全、
人工呼吸器使用、
腎代替療法使用
が多かった。

人工呼吸器使用
腎代替療法使用

TABLE 1. Baseline Characteristics of the Patients During the Liberal and Conventional Glucose Control Periods

Characteristics	介入群	対照群	p
	Liberal Control (n = 350)	Conventional Control (n = 350)	
Age, yr, median (IQR)	67 (59–75)	68 (60–75)	0.37
Male, n (%)	256 (73.1)	232 (66.3)	0.048
Body weight, kg (n = 643), median (IQR)	86 (72–101)	84 (71–96)	0.18
HbA1c, % (n = 667), median (IQR)	6.8 (6.1–7.8)	7.0 (6.2–8.1)	0.06
Comorbidity, n (%)			
End-stage renal failure	44 (12.6)	24 (6.9)	0.01
Chronic lung disease	39 (11.1)	27 (7.7)	0.12
Chronic liver disease	43 (12.3)	30 (8.6)	0.11
Malignancy	21 (6.0)	19 (5.4)	0.75
Chronic cardiovascular disease	26 (7.4)	34 (9.7)	0.28
Chronic immune disease	32 (9.1)	27 (7.7)	0.50
Fever, n (%) ^a	156 (44.6)	159 (45.4)	0.82
Vasopressor, n (%)	131 (37.4)	128 (36.6)	0.81
Mechanical ventilation, n (%)	222 (63.4)	188 (53.7)	0.009
Renal replacement therapy, n (%)	23 (6.6)	11 (3.1)	0.04
APACHE III score, median (IQR)	60 (45–75)	56 (43–70)	0.08

スライド 35参照。

介入群と対象群②

しかしながら、
APACHEIII score
および
ANZRDmodelでは
重症度に差はなかった。

TABLE 1. Baseline Characteristics of the Patients During the Liberal and Conventional Glucose Control Periods

Characteristics	Liberal Control (n = 350)	Conventional Control (n = 350)	p
Diabetes type, n (%)			0.73
Type 1	16 (4.6)	18 (5.1)	
Type 2	334 (95.4)	332 (94.9)	
Type-2 diabetes treatment, n (%)			0.78
Insulin	112/334 (33.5)	103/332 (31.0)	
Oral hypoglycemic agents only	160/334 (47.9)	166/332 (50.0)	
Diet controlled	62/334 (18.7)	63/332 (19.0)	
Chronic steroid use, n (%)	33 (9.4)	37 (10.6)	0.61
Recent high-dose steroids, n (%)	8 (2.3)	12 (3.4)	0.36
ICU admission source, n (%)			0.16
Operating room	179 (51.1)	202 (57.7)	
Emergency department	58 (16.6)	62 (17.7)	
Ward	80 (22.9)	61 (17.4)	
Other hospital	33 (9.4)	25 (7.1)	
Admission diagnosis, n (%)			0.13
Operative	179 (51.1)	199 (56.9)	
Nonoperative	171 (48.9)	151 (43.1)	
Mean (95% CI) risk of death, %			
APACHE III	19.5 (16.9–22.0)	16.2 (13.9–18.6)	0.07
Australian and New Zealand Risk of Death model			
Full model	15.0 (12.7–17.4)	12.3 (10.1–14.4)	0.09
With glucose component removed	14.8 (12.5–17.1)	12.0 (9.9–14.1)	0.08

APACHE III
ANZRDmodel

APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, IQR = interquartile range.
*Body temperature $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$.

ICU入室理由の内訳

介入群 対象群

外科手術あり

外科手術なし

特に有意差の記載はなし。

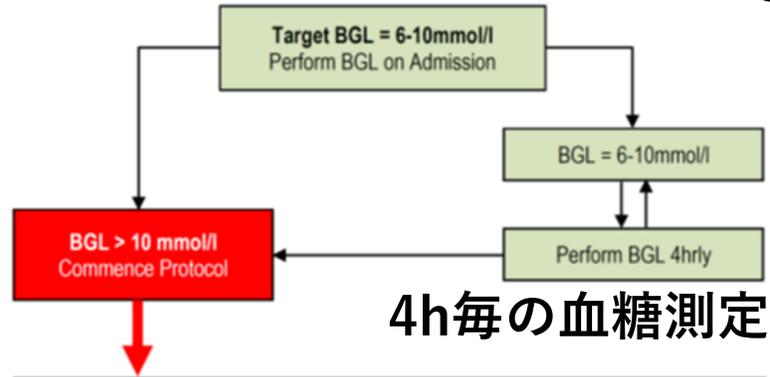
Admission diagnosis	Liberal control (n = 350)	Conventional control (n = 350)
Operative admission diagnosis, n (%)		
Cardiovascular surgery	121 (34.6)	117 (33.4)
Gastrointestinal surgery	35 (10.0)	46 (13.1)
Lung surgery	6 (1.7)	15 (4.3)
Neurosurgery	5 (1.4)	2 (0.6)
Trauma surgery	1 (0.3)	1 (0.3)
Renal/Genitourinary	5 (1.4)	7 (2.0)
Musculoskeletal	4 (1.1)	11 (3.1)
Hematological	1 (0.3)	0
Metabolic	1 (0.3)	0
Nonoperative admission diagnosis, n (%)		
Cardiovascular	39 (11.1)	35 (10.0)
Respiratory	31 (8.9)	30 (8.6)
Gastrointestinal	25 (7.1)	13 (3.7)
Sepsis	29 (8.3)	22 (6.3)
Neurological	25 (7.1)	18 (5.1)
Trauma	4 (1.1)	4 (1.1)
Metabolic	4 (1.1)	19 (5.4)
Hematological	1 (0.3)	4 (1.1)
Renal/Genitourinary	13 (3.7)	6 (1.7)

Values are expressed as n (%).

血糖管理のプロトコル ※1mmol/L = 18mg/dL

対照群

Flowchart: Blood Glucose Management in ICU **BS:108-180mg/dL**

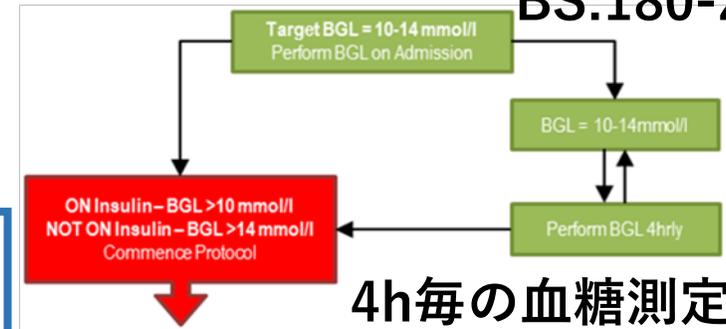


4h毎の血糖測定

BGL	Bolus	Starting infusion	Subsequent infusion	Repeat BGL
mmol/l	Units IV	Units/hr	Units/hour	Hours
>15	2	2	Increase by 1	1
10.1-14.9	1	1	Increase by 1	1
8-10	0	0	If BGL dropping continue current rate. If static or rising increase by 0.5	1
5-7.9	0	0	Continue current rate If BGL dropping for 2 consecutive hrs decrease rate by 0.5.	1 (2hrly if BGL stable for 6 hrs)
3.5-4.9	0	0	Cease	1 (4hrly if off insulin>6hrs)
<3.5	Call MO	0	Cease	1

介入群

BS:180-252mg/dL

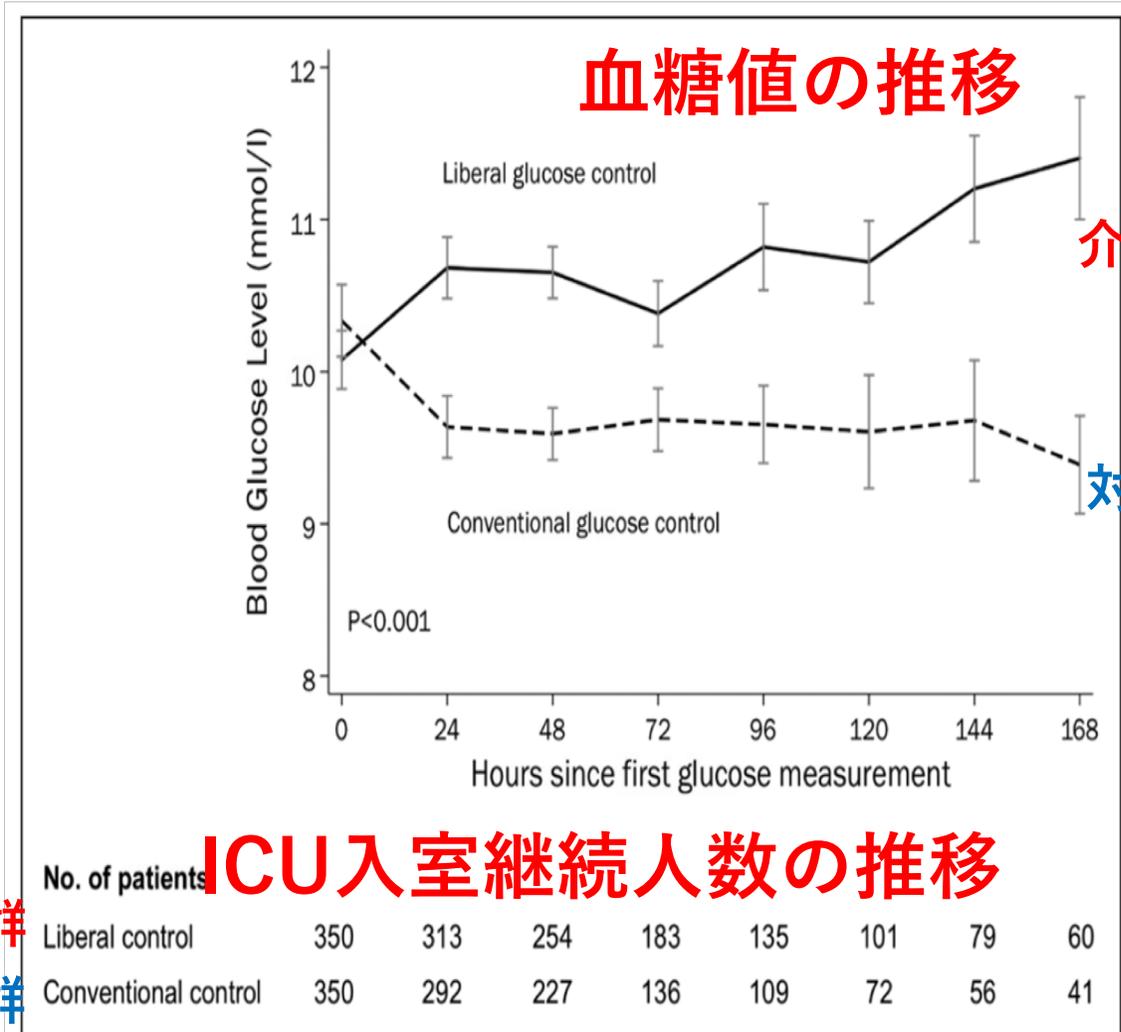


4h毎の血糖測定

BGL	Bolus	Starting Infusion	Subsequent Infusion	Repeat BGL
mmol/l	Units IV	Units/hr	Units/hr	Hours
>20	6	BPIR	Increase by 2	1
>16	4	BPIR-0.5	Increase by 1	1
>14	2	BPIR-1	Increase by 1	1
10-14	0	BPIR-1.5	Continue current rate	1
8-10	0	0	Drop by 1	1
6-8	0	0	Drop by 2	1
4-6	0	0	Stop	1
<4	0	0	Stop and administer 10ml of 50% glucose at 1 ml/min	1

Results

血糖値と対象人数の推移



介入群

対象群

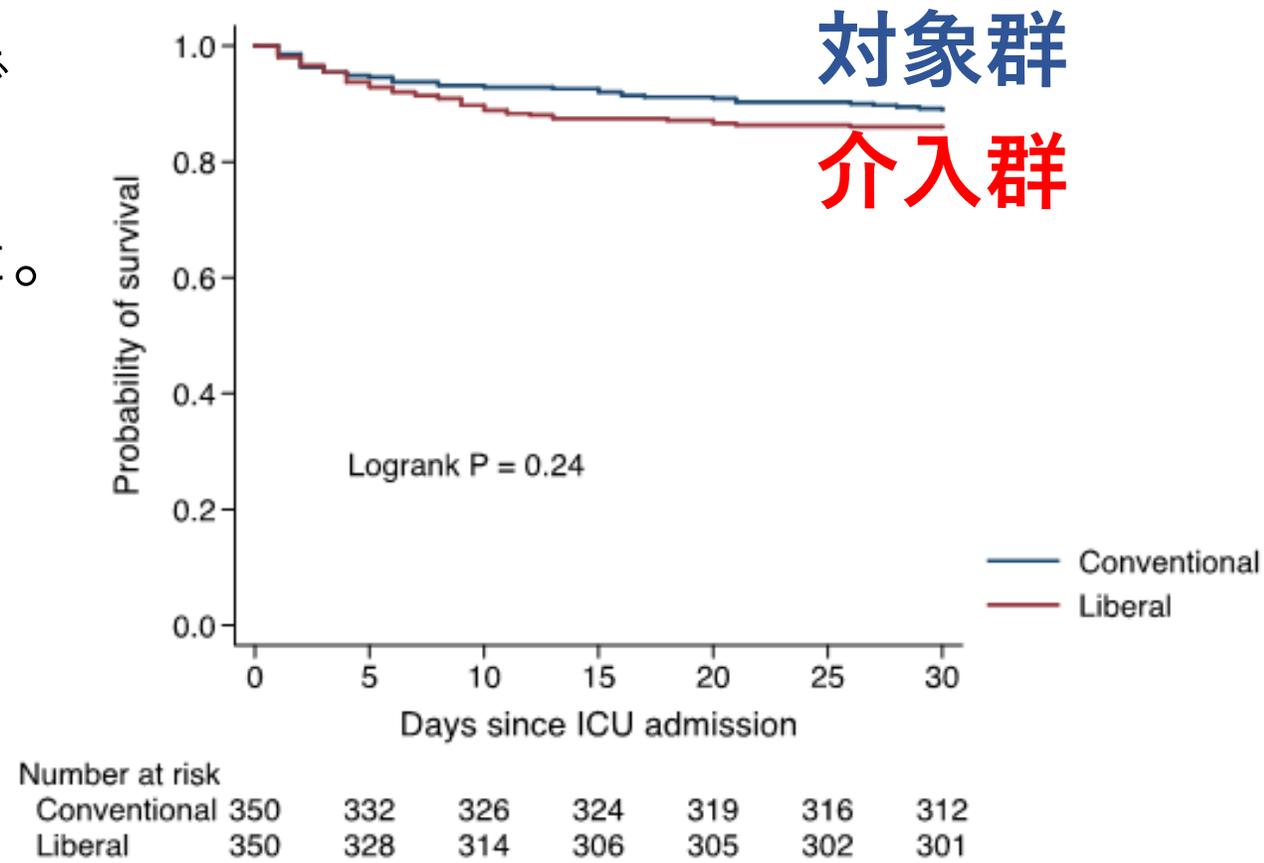
ICU入室人数の経過での有意差の記載はなし。

Figure 1. Mean (SE) blood glucose levels during liberal glucose control (*solid line*) and conventional glucose control (*dashed line*) during the first week in ICU. *p* value represent the overall difference between groups on repeated-measures analysis of variance. Time zero data are the mean levels during the first 12 hr, 24-hr data are the mean levels between 12 and 24 hr, 48-hr data are the mean levels between 24 and 48 hr, etc. To convert the values for blood glucose to mg/dL, multiply by 18.

Result①

生存率の比較

対照群と介入群では生存率に有意差はなかった。



Result ② – 1

院内死亡、30日以内の死亡率、人工呼吸器管理期間において有意差はなかった。

30日以内のICU 滞在free期間は介入群では26.9日に対して対照群では27.5日と

($P = 0.003$)

有意差を認めた (無調整)

院内死

30日以内の死亡率

人工呼吸器管理期間

ICU滞在free期間

TABLE 3. Unadjusted Exploratory Clinical Outcomes

Outcomes	Liberal Control (n = 350)	Conventional Control (n = 350)	p
Hospital mortality, n (%)	57 (16.3)	49 (14.0)	0.40
Observed/expected mortality ratio ^a , n	57/52	49/42	0.37
Proximate cause of death, n (%)			0.77
Neurologic	18/57 (31.6)	20/49 (40.8)	
Cardiogenic shock	11/57 (19.3)	9/49 (18.4)	
Distributive shock	8/57 (14.0)	9/49 (18.4)	
Hypoxic respiratory failure	9/57 (15.8)	4/49 (8.2)	
Metabolic	5/57 (8.8)	5/49 (10.2)	
Arrhythmia	4/57 (7.0)	1/49 (2.0)	
Cerebral	1/57 (1.8)	0	
Other	1/57 (1.8)	1/49 (2.0)	
30-d mortality, n (%)	49 (14.0)	39 (11.1)	0.25
ICU mortality, n (%)	39 (11.1)	26 (7.4)	0.09
Total duration of mechanical ventilation, hr, median (IQR)	19 (9–70)	16 (9–46)	0.30
ICU-free days through day 30, median (IQR)	26.9 (19.2–28.5)	27.5 (24.0–29.0)	0.003

IQR = interquartile range.

^aExpected mortality was derived from the Australian and New Zealand Risk of Death model with glucose component removed.

Result ② - 2

→しかし、多変量解析で調整を行うと

介入群と
ICU 滞在free期間は
独立した関連はなかった。

ICU free期間 = 30 - (滞在した日数)
: 30日間中のICUに滞在しなかった日数で、死亡or ICU滞在30日以上の場合には0とカウントされる。

Table S7. Risk estimates for exploratory clinical outcomes with liberal glucose control adjusted for the full ANZROD model

Outcome	Statistical Model	Adjusted Risk estimate (95% CI)	P Value
Odds ratio for hospital mortality	Logistic regression	1.02 (0.61-1.72)	0.93
Hazard ratio for 30-day mortality	Cox regression	0.99 (0.65-1.52)	0.98
Odds ratio for ICU mortality	Logistic regression	1.48 (0.77-2.82)	0.24
Coefficient for hours of mechanical ventilation	Linear regression	1.11 (0.88 to 1.40)	0.36
Coefficient for ICU-free days	Median linear regression	-0.25 (-0.59 to 0.09)	0.15

Table S6. Multivariable median linear regression analysis showing the association with ICU-free days

Variable	Coefficient (95% CI)	P Value
Liberal glucose control	-0.24 (-0.65 to 0.18)	0.26
ANZROD, per % ^a	-0.32 (-0.33 to -0.31)	<0.001
Renal replacement therapy on admission	-2.64 (-3.62 to -1.66)	<0.001
Recent high-dose steroids	-2.58 (-3.83 to -1.33)	<0.001
Chronic steroid use	1.10 (0.38 to 1.83)	0.003
Vasopressor therapy on admission	-1.31 (-1.74 to -0.88)	<0.001

^aAustralian and New Zealand Risk of Death model with glucose component removed

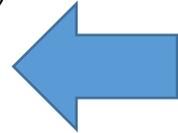
③ - 1 院内死に関して

院内死のodds(95%CI)

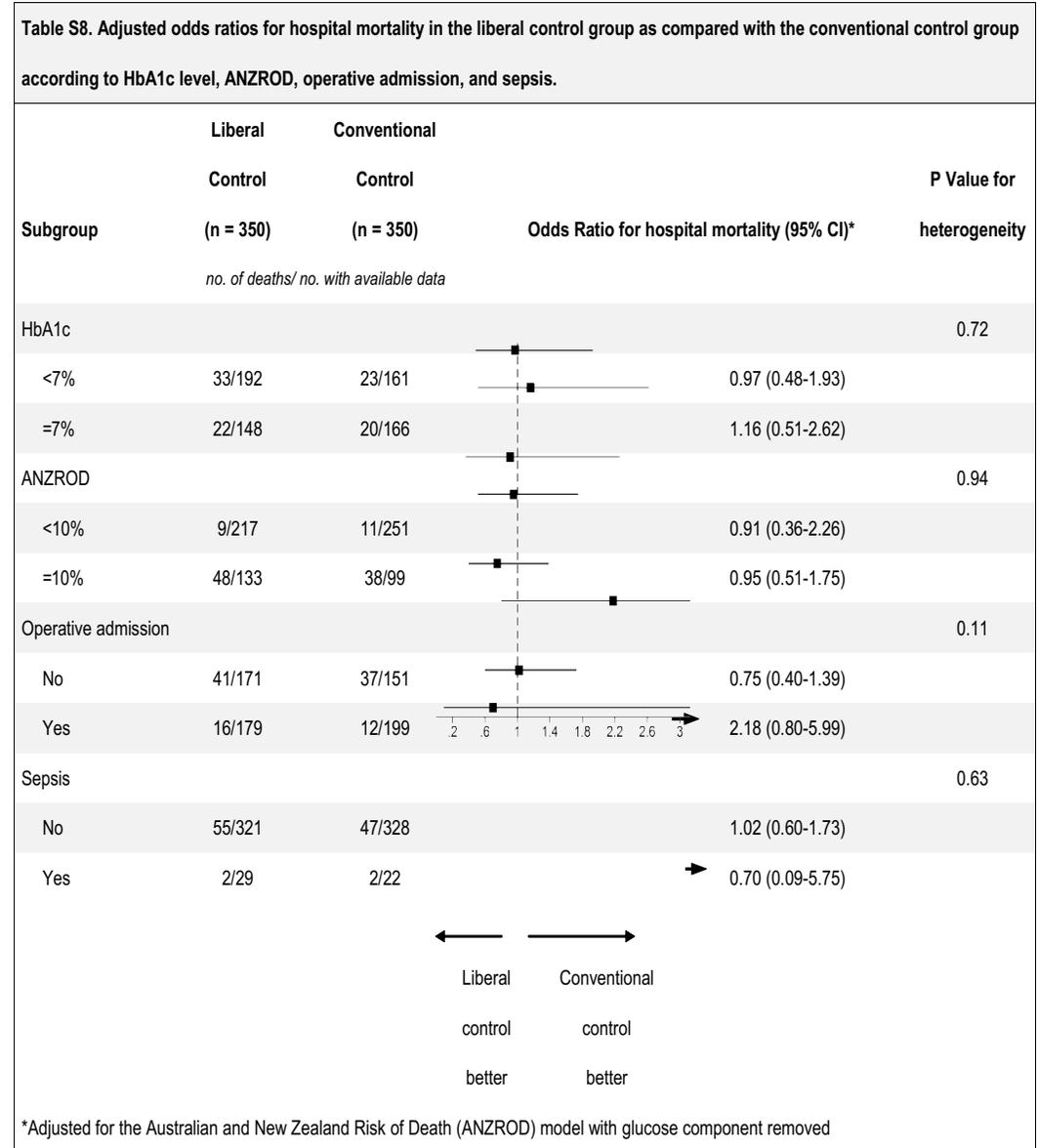
HbA1c : 7%以上 7%未満
 1.16 (0.51-2.62) 0.97(0.43-1.93)

ANZROD : 10%以上 10%未満
 0.95(0.51-1.75) 0.91(0.36-2.26)

手術 : あり なし
 2.18(0.80-5.99) 0.75(0.40-1.39)
敗血症 : 0.70(0.09-5.75) 1.02(0.60-1.73)



以上のような層別化を行った上で
 介入群・対象群の比較をした。



③ - 2 院内死に関して

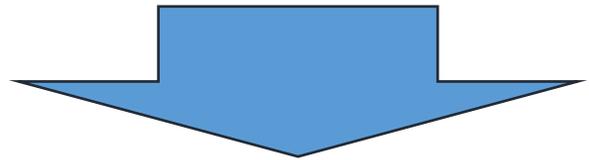
HbA1c ANZROD 手術 敗血症

以上4項目において検討した結果

院内死亡のリスクと

血糖管理との関連は示されなかった。

(介入群と対象群で有意差はなかった)



つまり、糖尿病・疾患の重症度、手術や感染の有無に関わらず、血糖管理は死亡リスクにはならないことが示された。

Result④

介入群と対象群では
血糖値に有意差を
認めた。

血糖高値 (基準以上)

血糖低値 (基準以下)

その上で、
介入群では有意に
インスリン加療を減らし、
血糖の変動性を低下させた。

Insulin加療

血糖値変動

TABLE 2. Glycemic Control of the Patients During the Liberal and Conventional Glucose Control Periods

Variables	介入群	対象群	p
	Liberal Control (n = 350)	Conventional Control (n = 350)	
Number of glucose measurements/d, median (IQR)	6.3 (4.7–8.4)	6.1 (4.4–8.9)	0.81
Time-weighted average blood glucose level, mmol/L, median (IQR)	11.0 (8.7–12.0)	9.6 (8.5–11.0)	<0.001
Insulin therapy, n (%)	132 (37.7)	188 (53.7)	<0.001
Peak insulin infusion rate in treated patients, U/hr, median (IQR)	5 (2–7)	4 (2–6)	0.21
Insulin infusion duration, hr, median (IQR)	18 (6–51)	24 (12–48)	0.36
Proportion of time in target range, %, median (IQR)	39 (13–54)	50 (33–70)	<0.001
Proportion of time above target range, %, median (IQR)	7 (0–26)	39 (17–60)	<0.001
Proportion of time below target range, %, median (IQR)	42 (19–83)	0 (0–9)	<0.001
Glycemic variability, median (IQR)			
Glycemic lability index, (mmol/L) ² /hr/wk	59 (24–107)	66 (34–125)	0.02
sd, mmol/L	2.2 (1.4–3.0)	2.0 (1.5–2.9)	0.30
Coefficient of variation, %	21 (15–29)	22 (16–29)	0.27
Patients having at least one episode of hypoglycemia, n (%) ^a	23 (6.6)	30 (8.6)	0.32
Episodes of hypoglycemia, n (%) ^a	46/7,611 (0.6)	45/6,439 (0.7)	0.49
Patients having at least one episode of severe hypoglycemia, n (%) ^b	3 (0.9)	2 (0.6)	1.0
Episodes of severe hypoglycemia, n (%) ^b	5/7,611 (0.07)	3/6,439 (0.05)	0.73

IQR = interquartile range.

^aBlood glucose ≤ 3.9 mmol/L.

^bBlood glucose ≤ 2.2 mmol/L.

To convert the values for blood glucose to mg/dL, multiply by 18.

介入群 対象群

Result ⑤

7%以上のHbA1c患者において
介入群は低血糖 (BS < 70mg/dL)
の発生は減少した。

重症低血糖 (BS < 40mg/dL)
に関しては発症例が少なく、
有意差は認められなかったが、
対象群で1例認められた。

低血糖

Variable	Liberal control (n = 148)	Conventional control (n = 166)	P Value
No. of glucose measurements per day	6.4 (4.8, 8.4)	6.3 (4.3, 9.0)	0.61
Time-weighted average blood glucose level, mmol/l	12.0 (11.0, 13.0)	10.0 (9.2, 11.0)	<0.001
Insulin therapy, n (%)	75 (50.7)	105 (63.3)	0.02
Peak insulin infusion rate in treated patients, units per hour	5 (3, 7)	4 (3, 6)	0.32
Proportion of time in target range, %	48 (33, 60)	44 (30, 63)	0.32
Proportion of time above target range, %	20 (0, 33)	50 (31, 68)	<0.001
Proportion of time below target range, %	24 (13, 46)	0 (0, 7)	<0.001
Glycemic variability			
Standard deviation, mmol/l	2.5 (1.9, 3.4)	2.3 (1.7, 3.2)	0.09
Coefficient of variation, %	23 (17, 29)	22 (17, 31)	0.68
Glycemic lability index, [mmol/L] ² /hour/week	77 (45, 119)	82 (40, 150)	0.39
Patients having at least one episode of hypoglycemia, n (%) ^a	6 (4.1)	16 (9.6)	0.05
Episodes of hypoglycemia, n (%) ^a	9/3180 (0.3)	22/3330 (0.7)	0.03
Patients having at least one episode of severe hypoglycemia, n (%) ^b	0	1 (0.6)	1.0
Episodes of severe hypoglycemia, n (%) ^b	0	1/3330 (0.03)	1.0
Values are expressed as median (IQR) or n (%).			

Limitation

- RCTでなく、前向き・open-labelのbefore-after studyである。
- 介入群はより深刻な疾患を示す不均衡が観察された。
 - 調整された分析では病院死亡率やその他の重要な結果に差はなかった。
- 単一センターの研究であり、外部での有効性は限定される可能性がある。
 - 大規模な第三次病院で行われ、内科/外科の混合コホート試験であり、先進国におけるICU集団を反映していると考えられる。

EBMの実践 5 STEPs

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

STEP3 論文の批判的吟味

—結果は妥当か—

①介入群と対照群は同じ予後で開始したか。

1 患者はランダム割り付けされたか。

→ NO 行われていない。

2 既知の予後因子は群間で似ていたか。

→ NO

介入群では有意に男性が多く、
末期腎不全・人工呼吸器使用・
腎代替療法使用が多かった。
しかしながら、APACHEscore
およびANZRDmodelでは
重症度に差はなかった。

男性

腎不全

人工呼吸器使用
腎代替療法使用

TABLE 1. Baseline Characteristics of the Patients During the Liberal and Conventional Glucose Control Periods

Characteristics	介入群 Liberal Control (n = 350)	対照群 Conventional Control (n = 350)	p
Age, yr, median (IQR)	67 (59–75)	68 (60–75)	0.37
Male, n (%)	256 (73.1)	232 (66.3)	0.048
Body weight, kg (n = 643), median (IQR)	86 (72–101)	84 (71–96)	0.18
HbA1c, % (n = 667), median (IQR)	6.8 (6.1–7.8)	7.0 (6.2–8.1)	0.06
Diabetes type, n (%)			0.73
Type 1	16 (4.6)	18 (5.1)	
Type 2	334 (95.4)	332 (94.9)	
Type-2 diabetes treatment, n (%)			0.78
Insulin	112/334 (33.5)	103/332 (31.0)	
Oral hypoglycemic agents only	160/334 (47.9)	166/332 (50.0)	
Diet controlled	62/334 (18.7)	63/332 (19.0)	
Chronic steroid use, n (%)	33 (9.4)	37 (10.6)	0.61
Recent high-dose steroids, n (%)	8 (2.3)	12 (3.4)	0.36
ICU admission source, n (%)			0.16
Operating room	179 (51.1)	202 (57.7)	
Emergency department	58 (16.6)	62 (17.7)	
Ward	80 (22.9)	61 (17.4)	
Other hospital	33 (9.4)	25 (7.1)	
Admission diagnosis, n (%)			0.13
Operative	179 (51.1)	199 (56.9)	
Nonoperative	171 (48.9)	151 (43.1)	
Comorbidity, n (%)			0.01
End-stage renal failure	44 (12.6)	24 (6.9)	
Chronic lung disease	39 (11.1)	27 (7.7)	0.12
Chronic liver disease	43 (12.3)	30 (8.6)	0.11
Malignancy	21 (6.0)	19 (5.4)	0.75
Chronic cardiovascular disease	26 (7.4)	34 (9.7)	0.28
Chronic immune disease	32 (9.1)	27 (7.7)	0.50
Fever, n (%)*	156 (44.6)	159 (45.4)	0.82
Vasopressor, n (%)	131 (37.4)	128 (36.6)	0.81
Mechanical ventilation, n (%)	222 (63.4)	188 (53.7)	0.009
Renal replacement therapy, n (%)	23 (6.6)	11 (3.1)	0.04
APACHE III score, median (IQR)	60 (45–75)	56 (43–70)	0.08
Mean (95% CI) risk of death, %			
APACHE III	19.5 (16.9–22.0)	16.2 (13.9–18.6)	0.07
Australian and New Zealand Risk of Death model			
Full model	15.0 (12.7–17.4)	12.3 (10.1–14.4)	0.09
With glucose component removed	14.8 (12.5–17.1)	12.0 (9.9–14.1)	0.08

APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, IQR = interquartile range.
*Body temperature $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$.

—結果は妥当か—

②研究の進行とともに予後のバランスは維持されたか。

1 研究はどの程度盲検されたか。

→ No 介入者の盲検はstudy designの関係から不可能である。

2 追跡率・脱落率はどうか。→追跡率は100%で脱落率は0%であった。

③研究完了時点で両群の予後はバランスがとれていたか。

1 追跡は完了したか。→ YES

2 患者はランダム割り付けされた集団において解析されたか。

→ NO ランダム割り付けはされていない。

3 試験は中止されたか。→ NO。完遂された。

④サンプルサイズは十分か。→ 論文内では十分であると記載されているが、サンプルサイズの検討に関しては未記載であった。

—結果は何か—

1 結果はどの様に示されたか。

院内死

①院内死亡、30日以内の死亡率、人工呼吸器管理期間において有意差はなかった。

30日以内のICU 滞在free期間は
介入群では26.9日に対して
対照群では27.5日と (P=0.003)

有意差を認めた (無調整)。

→しかし、
緩徐な血糖管理 (介入群) と
ICU 滞在free期間は
独立した関連はなかった。

30日以内の死亡率

人工呼吸器管理期間

ICU滞在free期間

TABLE 3. Unadjusted Exploratory Clinical Outcomes

Outcomes	Liberal Control (n = 350)	Conventional Control (n = 350)	p
Hospital mortality, n (%)	57 (16.3)	49 (14.0)	0.40
Observed/expected mortality ratio ^a , n	57/52	49/42	0.37
Proximate cause of death, n (%)			0.77
Neurologic	18/57 (31.6)	20/49 (40.8)	
Cardiogenic shock	11/57 (19.3)	9/49 (18.4)	
Distributive shock	8/57 (14.0)	9/49 (18.4)	
Hypoxic respiratory failure	9/57 (15.8)	4/49 (8.2)	
Metabolic	5/57 (8.8)	5/49 (10.2)	
Arrhythmia	4/57 (7.0)	1/49 (2.0)	
Cerebral	1/57 (1.8)	0	
Other	1/57 (1.8)	1/49 (2.0)	
30-d mortality, n (%)	49 (14.0)	39 (11.1)	0.25
ICU mortality, n (%)	39 (11.1)	26 (7.4)	0.09
Total duration of mechanical ventilation, hr, median (IQR)	19 (9–70)	16 (9–46)	0.30
ICU-free days through day 30, median (IQR)	26.9 (19.2–28.5)	27.5 (24.0–29.0)	0.003

IQR = interquartile range.

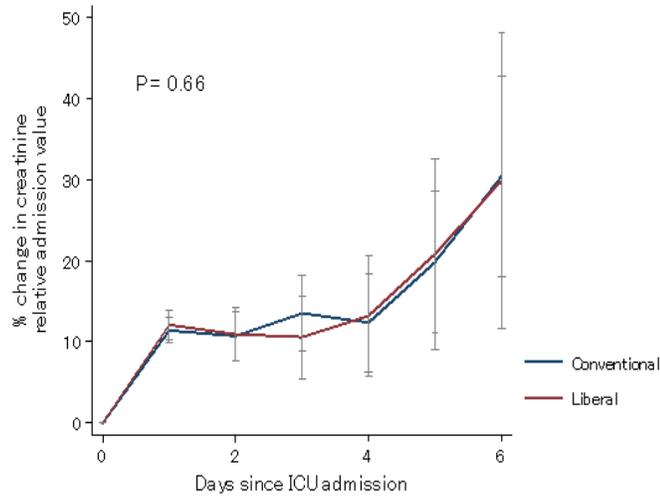
^aExpected mortality was derived from the Australian and New Zealand Risk of Death model with glucose component removed.

- ②糖尿病・疾患の重症度、手術や感染の有無に関わらず、血糖管理は死亡リスクにはならないことが示された。
- ③糖尿病のICU患者では、血清Cre、白血球反応の増加の有害事象に差は無かった。
- ④介入群では有意にインスリン加療を減らし、血糖の変動性を低下させた。
- ⑤7%以上のHbA1c患者において介入群は低血糖（BS < 70mg/dL）の発生は減少した。

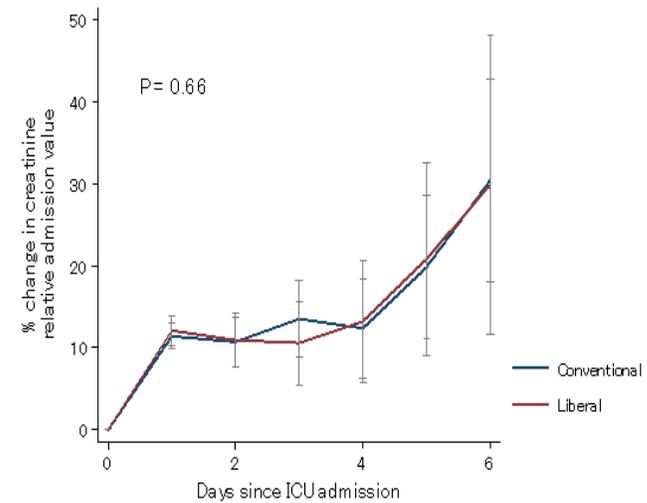
2 副作用の大きさはどれくらいか

糖尿病のICU患者では、
血清Cre、白血球反応の増加などの有害事象に差は無かった。

血清Creの変化



白血球反応の増加



EBMの実践 5 STEPs

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

STEP4 症例への適応

- **結果を患者のケアに適応できるか。**
 - 糖尿病の患者でICUに入室した際に、インスリン使用により低血糖発作を複数回起こすことが危惧される患者には使用できる可能性が高い。
- **研究患者は自信の診療における患者と似ていたか。**
 - 血糖コントロールは良好あり、inclusion criteriaを満たし、exclusion criteriaは満たさなかったもので似ているといえる。

- **患者にとって重要なアウトカムは全て考慮されたか。**

→患者は経過中に感染性心内膜炎から髄膜炎・脳梗塞を発症したため、ADLの低下や社会復帰率などが重要なアウトカムであれば全ては考慮されていないことになるが、患者の意思確認はできないため、不明である。

- **見込まれる治療の利益は考えられる害やコストに見合うか。**

→低血糖リスクのみ下げ、インスリン使用も減る。
(ただし、ICU期間が延長する可能性も否定はできない)

ヒューマリンR 2910円/10ml

ノボリンR 3190円/10ml



EBMの実践 5 STEPs

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

STEP5：STEP1-4の見直し

STEP 1：PICOに従い文献検索をおこなった。

STEP 2：Pubmedで検索した文献を採用した。

STEP 3：患者はランダム割り付けされていない。

STEP 4：患者の条件は文献の患者群に相当する。

まとめ

- 糖尿病のICU患者（非糖尿病患者には当てはまらない！）では、緩い血糖管理（180-250mg/dL）は死亡率を上げず、有害事象なく、血糖変動を低下させ、インスリン投与の必要性を減少させる可能性がある。
- 7%以上のHbA1c患者では緩い血糖管理では低血糖を減らすことができる可能性がある。
- 今後の緩い血糖管理が推奨される条件の検索など含め、緩い血糖管理のRCTが望まれる。