

ストレス高血糖 (Seminar: Stress Hyperglycemia)

the Lancet, vol 373, May23, 2009 西伊豆早朝カンファランス 仲田 H21.7

著者：Kathleen M Dungan MD, オハイオ州立大学、内分泌糖尿病科、米国
Prof. Susan S Braithwaite MD, ノースカロライナ大学、米国
Prof. Jean-Charles Preiser MD, リージュ大学病院センター、ベルギー

いわゆるストレス高血糖は急性疾患が軽快すれば普通、自然消退するものと定義されている。一般的には糖尿病のない患者で用いられる言葉であるが、糖尿病でもストレス高血糖は起こり得る。もともと糖尿病のある患者より、ストレス高血糖患者の方がリスクが高いことが明らかになってきた。ここでは、ストレス高血糖の分類、害を及ぼすメカニズム、治療について述べる。

1. Introduction

糖尿病の既往のない重症疾患患者の一過性高血糖は従来、無害あるいは有益なものと考えられてきた。しかし大規模ランダムトライアルの結果、糖尿病の既往があろうとあるまいと ICU 患者の高血糖ではインスリン治療により明らかに死亡率が減少することが判った。それに続く臨床試験では、厳格に血糖コントロールしすぎると低血糖を起こすことから、行き過ぎも懸念された。いくつかの研究で、糖尿病既往のない患者の高血糖は、既往のある患者の同様の高血糖よりも予後が悪いことが判った。

2. 診断

ストレス高血糖を定義したガイドラインは存在しない。

我々はストレス高血糖の二つの定義を提唱する。

(1) Hospital related hyperglycemia

空腹時血糖 124mg/dl (6.9mmol/L) 以上、あるいはランダム血糖 200mg/dl (11.1mmol/L) 以上、ただし糖尿病の既往がないこと。

(2) Preexisting diabetes(もともと糖尿病があり悪化した場合)。

糖尿病患者でのストレス高血糖の cutoff point を定義する必要があるが、A1c が 7% 未満で、上記の hospital related hyperglycemia で定義した血糖よりも高い場合が妥当であろう。

米国の糖尿病患者の 30% は自分の状態がよくわかっておらず、入院患者で stress hyperglycemia とされても実際には糖尿病であることも多い。

入院時高血糖であった患者の 60% が 1 年後に糖尿病であったとするスタディもある。

3. 疫学

a. ストレス高血糖によるアウトカム悪化

入院患者 1886 名を患者が以前、正常血糖か、もともと糖尿病か、今回新たに糖尿病と診断されたかに層別した retrospective review がある。

年齢、BMI、性、高血圧、冠動脈疾患、感染、腎不全、ICU 入院などを調整後では、もともと正常血糖者での高血糖では、死亡率は 18.3 倍高かった (P<0.05)。

一方、糖尿病患者での高血糖では死亡率は 2.7 倍であった (P<0.05)。

ただしこのスタディでは、新規糖尿病と、stress hyperglycemia とを区別してない。

もともと糖尿病のない患者が、重症疾患、あるいは心臓、脳血管疾患で高血糖の場合、死亡率は高く、一方、糖尿病患者での高血糖はそうでなかった。

AMI 患者では、DM があろうとなかろうと高血糖で死亡率は上昇したというスタディもある。ICU 患者または急性冠動脈疾患、脳血管疾患の入院患者で高血糖でリスク上昇はなかったという報告もある。

b. ICU でのストレス高血糖

外科 ICU での強化インスリン療法のランダム試験では、もともと正常者での高血糖は、糖尿病患者の高血糖よりも死亡率は高かった (odds ratio 0.356, 95%CI 0.158-0.803, P=0.01)。

大規模多施設ランダム試験 (NICE-SUGAR) では、ICU でインスリン注入による通常の血糖コントロール (180mg/dl 以下) と厳格血糖コントロール (81 から 108) では厳格コントロールの方が死亡率は高かった (OR1.14, 95%CI 1.02-1.28, P=0.02、オッズ比 1 は効果なし、1 以上は有害、1 以下は有効ということ)。

糖尿病のない患者では平均血糖が 140mg/dl 以上で死亡率は上昇し始め、一方糖尿病患者では 180mg/dl 以上で死亡率は上昇し始める。

728 例の大規模観察研究 (large scale observational study) では高血糖による ICU 死亡率は糖尿病患者に比し非糖尿病患者では最大 4 倍死亡率は高かった。

2826 例の ICU 患者で、高血糖は非糖尿病患者で臓器障害、入院期間 (p<0.001)、死亡率 (P<0.01) とともに糖尿病患者よりも高かった。

一方、血糖が正常の場合、非糖尿病患者と糖尿病患者ではリスクは変わらなかった。

c. 心血管疾患、stroke の場合

入院の心筋梗塞患者 1856 例の相対危険 (RR: relative risk: 1 の時無意味、1 より大きいと有害、1 未満で有効) は、非糖尿病患者で糖尿病患者と比し 3.9 (95%CI 2.9 から 5.4) であった。

一方、糖尿病患者 688 例で、高血糖での死亡率は正常血糖と比し相対危険は 1.7 (95%CI 1.2 から 2.4) であった。

16 万人以上での急性心筋梗塞患者で、入院時血糖値は非糖尿病患者で 30 日後死亡率と関連した。血糖値 110 から 140 で、オッズ比 (OR: 1 で無意味、1 より大きいと有害、1 未満で有用) 1.17 (95%CI 1.11 から 1.24)、血糖値 240 以上で OR1.87(95%CI 1.75 から 2.00)であった。

一方、糖尿病患者では、血糖値 240 以上で軽度に死亡率が上昇しただけだった(OR1.32, 95%CI 1.17 から 1.50)。

糖尿病患者 827 例で高血糖が急性か慢性かで死亡率に差があるか調べたところ、死亡率と HbA1c の間に関連はなく急性高血糖値が死亡率と関連した。

脳卒中でも非糖尿病患者でストレス高血糖は死亡率と高い相関を示した (pooled RR3.07, 95%CI2.50 から 3.79)。しかし糖尿病患者では当てはまらなかった (pooled RR1.30, 95%CI 0.49 から 3.43)。

脳卒中 262 例の prospective observational study では、ストレス高血糖をフルクトサミン、HbA1c の正常値から確認したが、ストレス高血糖者では糖尿病患者や正常血糖者よりも脳卒中の予後は悪く 30 日後の死亡率も高かった。

d. 手術の場合

Leuven の手術での study では、その 3 分の 2 は胸部心臓手術であったが、糖尿の既往のない患者の高血糖は intensive insulin therapy は利益があった。

客観的に判断できるスタディは多くはないが周術期高血糖は糖尿病があろうとなかろうと治療した方が結果はよく、ただし厳格にコントロールしすぎると有害(低血糖)であった。

4 . 病態生理

ストレス高血糖の最も重要な原因は肝臓での糖新生による糖放出である。これはグルカゴン、エピネフリン、コルチゾールを介する。TNF-アルファもグルカゴン刺激して高血糖を起こす。

末梢ではインスリンによる糖 uptake の減少は、glucose transporter(GLUT)-4 の down regulation(受容体の減少)と、受容体以後のインスリンシグナル欠損により起こる。

コルチゾール、エピネフリン過剰はインスリンを介する糖 uptake を減少させる。

重症であるほどサイトカインは上昇しインスリン抵抗性も増加する。

インスリン抵抗性については異化作用を亢進し lipolysis が始まり free fatty acids が上昇し

さらに炎症を悪化させる。

急性疾患でのインスリン抵抗性症候群 (exaggerated global insulin-resistance syndrome) のキーとなるのは、糖毒性 (glucotoxicity)、脂肪毒性 (lipotoxicity)、炎症の3つである。この3つは内皮細胞機能も障害する。

インスリンを介しない糖トランスポーターである GLUT-1 があり体全体の糖 uptake は亢進する。

かくして non-oxidative metabolism (グリコーゲン合成) は障害され、oxidative glucose metabolism は upregulation される。

5. ストレス高血糖の副作用のメカニズム

ストレス高血糖は、慢性の糖尿病の場合より、より多くの炎症、神経内分泌の攪乱により起こる。多臓器不全は広範な微小血管内皮細胞の不全により起こる。インスリン治療により内皮細胞を保護できると思われる。糖尿病で慢性高血糖になっていると細胞の調節が起こり保護的に働くようである。

慢性高血糖で glucose transporter の down regulation が起こる。GLUT-1 と GLUT-3 はインスリンとは独立してブドウ糖を細胞に入れる glucose transporter である。一過性高血糖では幾つかの因子によりこれらの glucose transporter がチェックされることなく upregulate され糖毒性を起こすのではなかろうか。

急性上昇患者でブドウ糖濃度が繰り返し変動すると内皮細胞の apoptosis を起こし内皮細胞の機能不全、酸化ストレス (oxidative stress) を生ずる。

急性高血糖による酸化ストレスがストレス高血糖の副作用の主因であろう。

6. 治療

現在のガイドラインではストレス高血糖を糖尿病と区別していない。

ストレス高血糖治療のガイドラインは存在しない。

推奨治療はインスリンであり、外科的あるいは内科的 ICU 入院患者にはインスリン静注が好まれる。インスリンの滴定は極めて血糖コントロールに有効である。

浮腫あるいは hypoperfusion の患者にインスリン皮内注射するとインスリン蓄積を起こし低血糖を起こしうる。

ICU 以外ではインスリン皮下注で良いだろう。

入院患者のストレス高血糖に対し経口糖尿病薬は推奨できない。オンセットが遅いことと作用消失が遅いこと、食事摂取が予測できないことから低血糖の危険があるからである。
また造影剤を使う患者ではメトフォルミン（メルビン、メデット、グリコラン）が禁忌であるからである。

手術中の高血糖は有害であるがあまり厳格に血糖コントロールすることには議論がある。
ストレス高血糖でどの程度に血糖をコントロールすれば良いかはまだわかっていない。

また患者が退院時、OGTT を行い糖尿病が隠れていないか確認すべきである。

「ストレス高血糖」最重要点

- 1 . ストレス高血糖か否かは A1c やフルクトサミンが正常かを見ればよい。
- 2 . 糖尿病患者の高血糖よりストレス高血糖の方がリスクが高く死亡率も高い。
- 3 . 著者によるストレス高血糖の定義:DM 既往がなく FBS124 以上、随時 200 以上。
- 4 . DM 患者でのストレス高血糖は A1c7%未満でかつ上記と同じ。
- 5 . 正常者のストレス高血糖の死亡率は 18.3 倍。

- 6 . DM 患者のストレス高血糖の死亡率は 2.7 倍。
- 7 . 正常者では BG140 以上で死亡率は上昇しはじめる。
- 8 . DM 患者では BG180 以上で死亡率は上昇しはじめる。
- 9 . ストレスでインスリンを介さない glucose transporter 活性化で高血糖になる。
- 10 . 高血糖は内皮細胞障害、酸化ストレスを起こす。

- 11 . ICU 患者のストレス高血糖はインスリン滴定せよ。
- 12 . ICU 以外ならインスリン皮下注で可。
- 13 . 浮腫患者、循環不全患者にインスリン皮下注すると蓄積して低血糖起こす。
- 14 . ストレス高血糖では経口糖尿病薬は使わない。
- 15 . 退院時 OGTT して糖尿病の潜伏の有無を見よ。