

博士論文

心臓血管外科手術における血糖
と高乳酸血症に関する検討

星 野 康 弘

心臓血管外科手術における血糖と高乳酸血症に関する検討

所属：東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 心臓外科学

指導教員：小野稔

申請者：星野康弘

目次

要旨	1-2
略語	3
序論	4-17
研究 1 心臓移植手術術中血糖管理と高乳酸血症の頻度と決定要因	
研究 1 の方法と結果	18-27
研究 2 人工臓臓を用いた心臓血管外科術中血糖管理と高乳酸血症	
研究 2 の方法と結果	28-50
考察	51-58
結論	59
謝辞	60
引用文献	61-71

要旨

【背景】心臓移植術中高乳酸血症（HL:Hyperlactatemia）に関する文献的報告はない。また、一般心臓血管外科手術における HL は高血糖との関連が指摘されているものの、HL 発生に対する高血糖是正効果については検討されていない。そこで、救急・消化器外科領域で厳格な血糖管理や予後改善効果が報告されているベッドサイド型人工臓（STG-55）を心臓血管外科手術に適応した。【研究 1 の目的】心臓移植における術中 HL の決定要因を検討する。【研究 2 の目的】STG-55 使用の安全性・臨床的精度を検証すると同時に、HL 発生に対する効果を検討する。【研究 1 の方法】東京大学医学部附属病院で 2011 年 11 月から 2015 年 11 月の間に行われた心臓移植手術連続 54 例のうち、20 歳未満の 5 例を除く 49 例を対象とした。術中最高乳酸値 4mmol/l 以上を HL と定義し、術中 HL 発症の決定要因について、術前、術中因子を多変量解析を用いて検討した。【研究 1 の結果】心臓移植術中の HL 発生頻度は 57.1%であることが示され、移植心総虚血時間（OR:1.02247, 95%CI:1.0042-1.0448、 $p=0.0145$ ）と術中最高血糖値（OR:1.0289, 95%CI:1.0106-1.0531、 $p=0.0007$ ）が、術中 HL の独立した決定要因であった。【研究 2 の方法】東京大学医学部附属病院で 2016 年 4 月から 2016 年 9 月の間に行われた待機的心臓血管外科手術で術中 STG-55 を使用した全 35 例が対象で、STG-55 使用の安全性（低血糖の発生、機器異常）、

STG-55 測定血糖値の臨床的精度（STG-55 測定血糖値と血液ガス分析装置測定血糖値の比較）を検討した。さらに、35 例のうちの大動脈外科手術 16 症例と外部対照に大動脈外科手術症例の historical data 28 例を用いて、STG-55 介入による術中 HL 発生に対する効果、及び大動脈外科手術における術中 HL を考慮した血糖管理法を検討した。【研究 2 の結果】 STG-55 使用中低血糖は認められなかった。STG-55 測定血糖値を補正することで、STG-55 の臨床的精度が高いことが示された。大動脈外科手術症例において術中 HL 発生の独立した決定要因は人工心肺時間 (OR : 1.0152、95%CI : 1.0041-1.0302、 $p=0.0045$) と STG-55 使用 (OR : 0.2123、95%CI : 0.0405-0.9824、 $p=0.0474$) であった。最高血糖値は 178.0 mg/dl のとき感度 92.0%、特異度 79.0%で HL 発生を予測できる。【考察】 心臓移植手術において血糖値と HL の関連が認められた。HL に対する高血糖是正効果を検討するため、心臓血管外科手術で STG-55 を使用した臨床試験を行った。STG-55 を使用した心臓血管外科術中血糖管理では、低血糖の発生なく、高い臨床精度で STG-55 が使用できることが示された。大動脈外科手術術中血糖管理において STG-55 を使用することで、約 80%の術中 HL 発生を抑制できる可能性が示唆された。また、最高血糖値を 178.0 mg/dl 未満に管理することで HL 発生を抑制できる可能性が示唆された。

略語

Alanine aminotransferase : ALT
Angiotensin converting enzyme inhibitor : ACEI
Aspartate aminotransferase : AST
Blood glucose at peak lactate : BGPL
Cardiomyopathy : CM
Cardiopulmonary bypass : CPB
Clark error grid analysis : CEG analysis
Continuious flow left ventricular assist device : CF-LVAD
Coronary artery bypass grafting : CABG
European System for Cardiac Operative Risk Evaluation : EuroSCORE,
Extracorporeal membrane oxygenation : ECMO
Food and Drug Administration : FDA
Glycoalbumin : GA
Homeostasis model assessment ratio : HOMA-R
Homeostasis model assessment β : HOMA- β
Hyperlactatemia : HL
Intra-aortic balloon pump : IABP
Intraoperative maximum lactate level : IML
Intensive care unit : ICU
Intensive insulin therapy : IIT
Left ventricular assist device : LVAD
Liquid crystal display : LCD
The Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose
Algorithm Regulation study : NICE-SUGAR study
Receiver operating characteristic curve analysis : ROC analysis
Surveillance error grid analysis : SEG analysis
Tight glycemic control : TGC
Universal serial bus : USB

序論

1. 心臓移植手術と高乳酸血症

心臓血管外科治療は手術の質のみならず、周術期管理が治療成績に大きくかかわる。人工心肺非使用手術を除けば、ほとんどの患者は挿管のまま集中治療室（Intensive care unit：ICU）に移り、そこで集中治療が必要となる。また手術の質がよく、術後管理で最善を尽くしても救命できない症例もあり、最も一般的な手術である冠動脈バイパス手術（Coronary artery bypass grafting：CABG）でさえ周術期死亡率は約2%と報告されている¹⁾。そのため多くの心臓血管外科医は手術のみならず、周術期管理を行い、日々治療成績の改善に取り組んでいる。我々の施設は重症心不全治療に積極的に関わっており、これまで日本で施行された心臓移植の約1/4を我々が行っている。心臓移植の周術期管理を経験する中で、高乳酸血症（Hyperlactatemia：HL）を呈する症例を多く経験し、しばしばその対応に迫られる^{2,3)}。高乳酸血症は乳酸アシドーシス同様の病態と考えられ、血中乳酸値が高くなると乳酸アシドーシスが引き起こされる。乳酸アシドーシス自体は体液恒常性に悪影響を及ぼし、アシデミアを呈すればカテコラミンの作用が減弱し、心機能は低下または、強心薬の作用が期待できない。体内の酵素活性が低下し生理機能が低下すると、多臓器機能障害が引き起こされ得る。乳酸アシドーシスの予後に関して死亡率約50%と報告されている⁴⁾。そのため、周術

期管理では、血中乳酸値を血液ガス分析装置により間欠的に測定し、嚴重にモニターしている。一方で乳酸アシドーシスは敗血症や⁵⁾心原性ショックの患者⁶⁻⁸⁾において低灌流や組織低酸素と関連しており、原疾患が治療されなければ、予後不良となる。嫌気条件において、細胞内代謝はピルビン酸から乳酸産生に傾く。酸素負債と関連した乳酸値は組織低灌流の程度と一致し、循環不全のよい指標となる。このように、HLは重大な結果をもたらす是正すべき病態であると同時に、末梢組織酸素供給不足の指標と考えられている。

これまで心臓移植術中 HL に関する文献的報告はないが、Padillo et al²⁾の報告で、心臓移植手術における人工心肺(Cardiopulmonary bypass: CPB)使用中の HL (4mmol/l 以上) 発生頻度は 4/16 (25%) であり、HL は術後早期合併症・死亡発生の指標となると述べられている。心臓移植術後の HL に関する報告では、治療成績の予後予測とは関係がないとする報告³⁾もあれば、Padillo et al の報告と同様に予後予測の指標になるとする報告⁹⁾もあり、HL の予後予測能に関しては意見の分かれるところである。

2. 心臓血管外科手術と高乳酸血症

一般心臓血管外科手術における HL は、CPB を使用した手術の周術期によくみられ¹⁰⁾、術後成績との関連が指摘されている。Demers et al によると、CPB 中 HL は 227/1376 (18.0%) であり¹¹⁾、CPB 中 HL 群で術後死亡・合併症が高いと述べてい

る。Maillet et al¹²⁾は325例のCPB使用心臓手術において、術後ICU入室時にHLを認めた群、術後ICU滞在中にHLを認めた群、術後HLを認めなかった群の3群に分けてHLの予後予測能を検討し、術後死亡及び合併症が有意にICU入室時にHLを認めた群で高いことを明らかにした。また、Ranucci et al¹³⁾によると、CPB中HLは術後の死亡率とは関連がないものの、主に術後の低心拍出量症候群に関連した合併症発生と関連があると指摘している。このようなことから、心臓移植及び一般心臓血管外科手術周術期HLにおけるその決定要因を検討することは意義があると考えられる。

これまでに心臓移植及び一般心臓血管外科手術周術期HLの決定要因に関する検討が報告されている。一般心臓血管外科手術においては、a) CPB補助による血液希釈、末梢循環への酸素供給量低下が組織低酸素に至ること^{14, 15)}、b) CPBによる非生理的臓器灌流による腹部臓器と腎臓の低灌流が乳酸クリアランスの低下を起こす可能性、c) 心不全治療のために術前に投与されているアンギオテンシン変換酵素阻害剤(Angiotensin converting enzyme inhibitor:ACEI)による後負荷軽減の影響¹⁶⁾、d) 糖尿病や腎機能障害などの術前の併存症が心臓手術患者のHLと関係がある可能性¹⁷⁾、e) CPB中の最高血糖値¹³⁾が挙げられている。心臓移植手術においては、a) より長い移植心総虚血時間、b) より長い時間の強心薬使用、c) より投与量の多い強心薬使用、d) 高血糖^{3, 18)}が挙げられている。我々は心臓血管外科手術における高乳

酸血症の決定要因として、血糖値に着目した。

3. 心臓血管外科手術と血糖管理

心臓血管外科周術期においては、糖尿病患者のみならず、非糖尿病患者においても高血糖はしばしば認められ、多くの場合術中・術後に持続インスリン静注又は間欠的インスリン投与による血糖管理が必要となる。以前は、急性期高血糖は200mg/dl未満を目標に治療されたが、外科系ICUを含めた、集中治療において、Van den Berghe G et alのIntensive Insulin Therapy (IIT) によるTight Glycemic Control (TGC) が世界中に影響を与えた¹⁹⁾。具体的にはIITにより目標血糖値を80-110mg/dlにすることで、外科系ICU患者の死亡率減少、血流感染の抑制、透析治療の抑制、炎症反応の軽減、輸血量抑制、集中治療室入室日数短縮、人工呼吸器補助期間の短縮が報告され、それまでの急性期血糖管理法に疑問が投げかけられた。その後のThe Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR) study²⁰⁾でTGCにおける低血糖の危険性が認識される結果となったが、2009年にGriesdale et al²¹⁾によるMeta-analysisにおいて、IITは集中治療患者の低血糖リスクを有意に増加させ、全死亡率に対して改善効果はないが、外科系患者においては死亡率改善に有効かもしれないと述べられている。つまり、低血糖のリスクが大きくなりえない程度に持続インスリンによる血糖管

理が推奨されるわけである。では目標血糖値はどの程度に制御すると治療成績の改善が見込めるであろうか。Zerr et al²²⁾は糖尿病患者の心臓手術に関する血糖管理について報告している。心臓手術を受けた糖尿病患者は術直後から高血糖を呈し、深部創感染の発症率が高く、これらの患者に術直後から目標血糖値を200mg/dl未満にすると深部感染症の発症率を改善できたと述べている。また、McAlister et al²³⁾は糖尿病患者のCABG手術について、術後1日目の高血糖と有害事象（院内死亡、心筋梗塞、脳卒中、及び創感染を含む敗血症性合併症）の関係を指摘し、術後血糖管理の重要性を述べている。Furnary et al²⁴⁾は糖尿病患者のCABG手術において、持続インスリン療法の有用性を報告している。血糖値200mg/dl未満を目標にしてインスリン皮下注射で血糖管理したhistorical dataの患者群とインスリン持続静注を導入し経年的に目標血糖値を下げていった患者群での院内死亡率を比較し、経時的に院内死亡率が改善し、最終的に院内死亡率が約半減したと述べている。これらの報告を受けて、2009年の米国The Society of Thoracic Surgeonsのガイドライン²⁵⁾では糖尿病患者心臓手術中の血糖管理を180mg/dl未満にコントロールすることで死亡率減少、合併症減少、感染症発生率低下、入院期間短縮、遠隔期生存期間延長が期待できると報告している。一方で、非糖尿病患者心臓手術での180mg/dl未満のコントロールは必ずしも必要ではないと述べられているが、根拠となる報告は、ほぼCABGのものに偏っており、必ずしも心臓血管外科手術全体に適応されるものではないと考

えられる。これまで述べたように、心臓血管外科手術周術期血糖管理における目標血糖値には、議論の余地がある。そこで、HLと血糖管理の観点から、HLの発生を減少させる、もしくは予防可能な血糖管理法もしくは血糖関連指標を検討することは意義のあることと考えられる。

4. 心臓血管外科手術と人工膵臓

我々は、これまで1型糖尿病患者のCABG術後にベッドサイド型人工膵臓（STG-55）を用いて、良好な血糖管理を経験してきた。しかし、心臓血管外科手術術中血糖管理に関してはSTG-55を用いた経験がなく、またこれまで心臓血管外科手術中にSTG-55を用いた比較対照試験に関する文献的報告はない。

人工膵臓は膵臓の機能において血糖調節する部分を代用する装置で、携帯型人工膵臓、ベッドサイド型人工膵臓が存在し、ベッドサイド型人工膵臓は病院内において血糖管理を行う目的に使用される装置である。ベッドサイド型人工膵臓は 1970 年代に開発され、日本においては日機装株式会社が STG-11A を初めて商品化し、その後改良された STG-22(closed-loop artificial pancreas system, 日機装株式会社、東京)が発売され、これまで 20 年以上日本において使用されてきた。その後継機にあたるのが、STG-55 で、装置の小型化、準備時間の短縮、低価格化が実現した(Table 1)。これまで人工膵臓が限られた分野での使用にとどまっていたのは、前世代機のセット

アップに要する煩雑さや、人工臓器の保険適応の問題と考えられる。しかし、STG-55
では、セットアップが約 90 分程度と短時間ででき、また、2016 年からは検査区分に
追加して人工臓器療法として、保険適応が認められるようになり、今後様々な分野で
のエビデンスが創出されるものと考えられる。

Table 1 STG-22 と STG-55 の比較

	STG-22	STG-55
重量 (kg)	62	36
バッテリー	なし	あり
プライミング機能	なし	あり
Data display/output	外部プリンター/ ケーブル	LCD/USB
準備時間 (hour)	3 - 12	1 - 1.5

LCD : Liquid crystal display, USB:Universal serial bus

人工膵臓は、血糖測定部と薬液注入部、血糖値管理アルゴリズムで構成されている。静脈内に留置したカテーテルから 1 時間毎に 2m l の持続採血を行い、グルコースオキシダーゼ酵素電極法により連続的に血糖値を測定する。アルゴリズムでは、測定した血糖値と時間あたりの血糖値変化から、インスリン注入量を算出する。そして薬液注入部はアルゴリズムに従いインスリン注入を行う。アルゴリズムは七里らにより、膵臓の機能を模擬することにより開発された²⁶⁾。アルゴリズムによるインスリン注入は、測定した血糖値に比例した量と、血糖値変化に応じた急峻な分泌部分に分けられる。この動作は、実際の生理的なインスリン注入パターンとよく一致している。膵臓の生理機能は、血糖値を一定範囲に保つことであり、血糖値が上昇した際に、インスリンを分泌して血糖値を下げ、逆に血糖値が過度に低下するのを防ぐときにはグルカゴンを分泌する。本装置では、グルカゴン分泌機能をグルコース注入で代用する。つまり、使用中は情報入力や意思決定が不要で、コンピュータ・アルゴリズムによる closed-loop control system を有する装置である (Figure A、B、Table 2)。

これまで 14000 例以上の臨床使用経験があり、周術期血糖管理や敗血症の治療において、STG-22 による血糖制御の有用性が本邦から報告されている。Takahashi et al²⁷⁾ は術後敗血症の患者に人工膵臓 (STG-22) を使用し、低血糖の発生なく、安全に血糖管理ができたと報告している。Kono et al²⁸⁾ は基礎研究で膵全摘犬を対象に人工膵臓 (STG-22) を用いて 3 日間血糖管理を行った。低血糖なく、目標血糖値の 90-110mg/dl

に厳密に血糖管理できたと報告している。Okabayashi et al²⁹⁾は肝臓切除患者を対象に術中術後の血糖管理を人工膵臓（STG-22）で行った。STG-22を使用した群は目標血糖値を 80-110mg/dl とし、対照のスライディングスケールで血糖値を管理した群は目標血糖値を 150-200mg/dl とした。対照群では術直後から高血糖を呈したが、人工膵臓使用群では目標血糖値に近い血糖管理ができたと報告している。また、人工膵臓使用群では手術創感染が有意に抑制され、術後入院日数の短縮および入院費の削減ができたと述べている。Okabayashi et al³⁰⁾は膵臓切除術中術後でも人工膵臓（STG-22）による血糖管理の有用性を報告している。人工膵臓使用群では術直後より目標血糖値に近い安定した血糖管理が可能であり、手術創感染が有意に抑制されたと述べている。また、本邦で STG-55 の旧世代機である STG-22 の術中術後使用による血糖測定の臨床的精度に関する報告がある。Yamashita et al は STG-22 の術中使用で STG-22 測定血糖値と血液ガス分析装置測定 of 血糖値に差があることを報告し、連続的な血糖管理の有用性は認めるものの、より正確な装置での血糖測定の確認が必要であると述べている³¹⁾。STG-22 の術後使用については術中使用と同様に血液ガス分析装置測定 of 血糖値と差があることを認めたものの、低血糖部分（<70mg/dl）での差が少ないことから、ICU の critical care の患者においては治療決定の一助となる信頼できる測定値になりうると述べている³²⁾。そして、STG-22 と STG-55 の測定精度に関して、Tsukamoto et al³³⁾はビーグル犬に同時に STG-22 と STG-55 を接続して血糖測定を行い、血糖値

は強い相関があることを示した ($r=0.9695$)。しかし、STG-55 を用いた心臓血管外科手術の術中血糖管理の臨床的精度に関する報告はない。



Figure A 人工膵臓 STG-55 の外観

Table 2 人工膵臓 (STG-55) 規格

外形寸法 (mm)	375 (幅) × 425 (奥行) × 1350 (高さ) (突起物を含まず)
重量	約 36kg
電源	単相 100V、50/60Hz、220VA
電撃に対する保護の形式	クラス I 機器、内部電源機器
測定範囲	5～900mg/dL
測定精度	5mg/dL 以上 100mg/dL 未満 : ±5mg/dL
(グルコース溶液使用時の再現性)	100mg/dL 以上 900mg/dL 以下 : ±5%
採血量	2.0mL/h 以下
測定原理	グルコースオキシダーゼ酵素電極法による連続測定
インスリンポンプ流量範囲	0～2.00mL/min
グルコースポンプ流量範囲	0～15.0mL/min

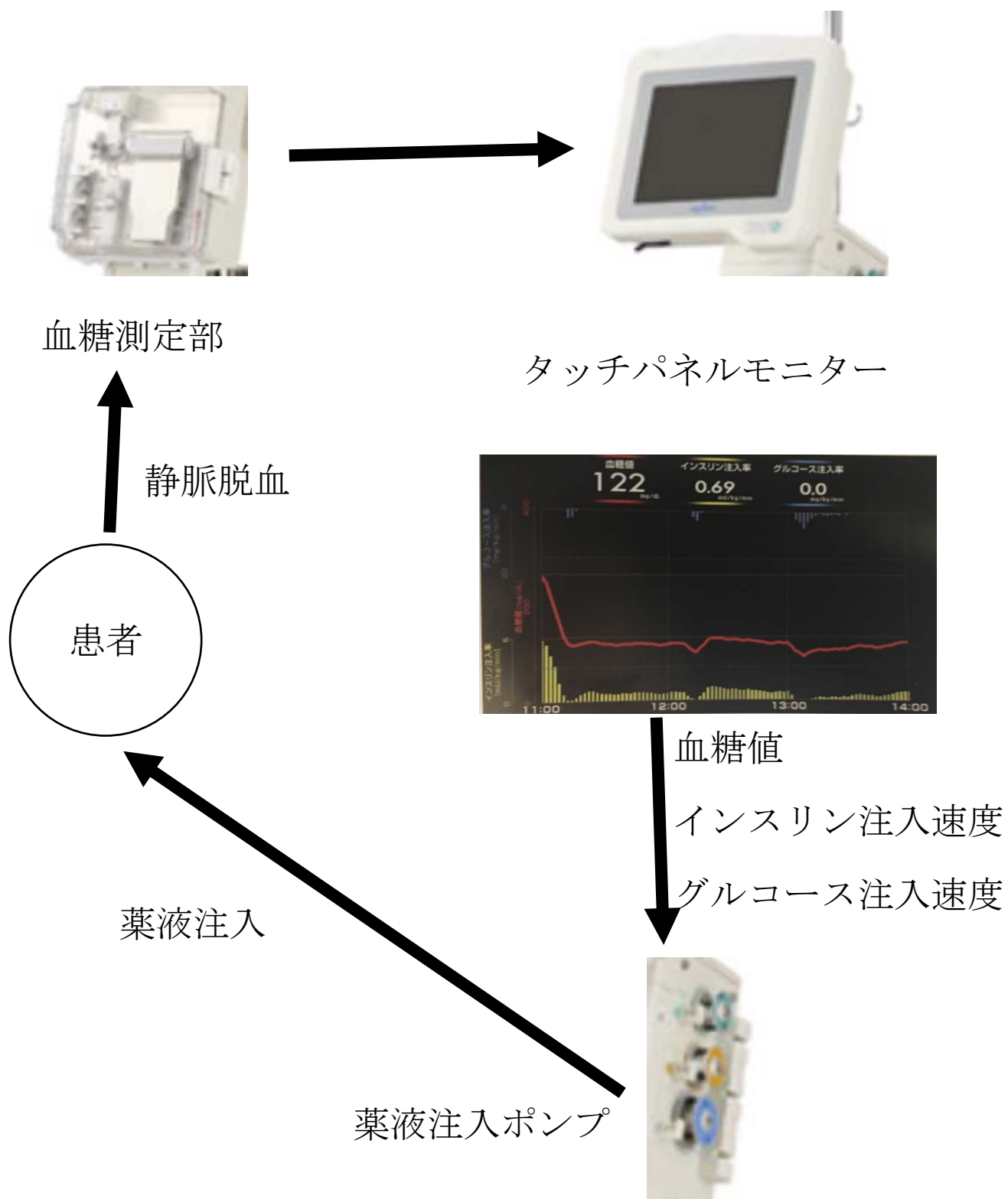


Figure B 回路図 血糖測定部、薬液注入部、血糖管理アルゴリズムからなる

5. 研究の目的

研究 1 の目的は、心臓移植手術における高乳酸血症の決定要因について明らかにすることである。

研究 2 の目的は、STG-55 を用いた臨床研究により、以下の 3 点を明らかにすることである。第 1 に心臓血管外科手術における STG-55 使用の安全性、第 2 に心臓血管外科術中における STG-55 測定血糖値の臨床的精度、第 3 に大動脈外科手術において STG-55 が術中高乳酸血症発症に与える影響、及び術中高乳酸血症を考慮した血糖管理法。

研究 1 心臓移植手術の術中高乳酸血症の頻度と決定要因

研究 1 の方法

対象：本研究は東京大学医学部附属病院で 2011 年 11 月から 2015 年 11 月の間に心臓移植を受けた連続 54 症例のうち、20 歳未満の 5 症例を除く 49 症例を検討した。ヘルシンキ宣言を遵守し、全症例に対して臨床データの使用に関する説明をし、同意を得た。49 症例を術中最高乳酸値 (Intraoperative maximum lactate level: IML) によって 2 つの群に分けた。IML が 4mmol/L 以上の患者群を HL 群、他患者群を NHL 群とした。Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock の閾値にしたがってカットオフ値を 4mmol/L とした³⁴⁾。術前・術中因子で術中 HL 発生の決定要因を多変量解析で検討した。

心臓移植手術：全てのドナー心臓は超音波検査がなされ、適合と判断されたドナーから採取された。臓器搬送中は、セルシオ液 (Pasteur Merieux, Paris, France) で心停止状態とし、冷保存した。移植心総虚血時間は 254 ± 38.3 分。移植心総虚血時間とはドナー心の心停止から移植後再灌流までの時間である。麻酔の方法や投与薬剤はすべての症例で同様であった。麻酔の導入・維持にはプロポフォール、フェンタニル、ミダゾラムと筋弛緩剤を使用した。ほとんどの症例で吸入麻酔薬 (セボフルレン) が使

用された。胸骨正中切開を施行し、大動脈送血、上下大静脈脱血で CPB を確立した。ポンプ回路は乳酸リンゲル液でプライミングされた。直腸温 28℃に冷却した。定常流血液流量は 2.6 から 2.7 L/分/m²以上で維持した。ヘマトクリットを 23 から 24%以上を維持するために赤血球輸血を行った。すべての症例で自己血回収血を輸血した。気化イソフルレン、ニトログリセリン、塩酸フェニレフリンまたはノルエピネフリンを CPB 灌流圧 50 から 70mmHg 以上を維持するために投与した。復温と心内脱気の後、十分な心拍出量を維持するためにドパミン 2-8 μ g、少量の phosphodiesterase III inhibitor を使用し、また心拍数 90 から 100 拍/分を維持するために体外ペーシング使用しながら、人工心肺を終了した。呼吸循環状態が不安定な症例では Intra-aortic balloon pump : IABP (n=4)、Extracorporeal membrane oxygenation : ECMO (n=2) を使用した。

評価項目：術前因子（年齢、性別、Body mass index、Left ventricular ejection fraction、左心補助装置（Left ventricular assist device : LVAD）使用日数、LVAD 拍動流/連続流、ヘマトクリット値、総ビリルビン、Aspartate aminotransferase (AST)、Alanine aminotransferase (ALT)、血清クレアチニン、ACEI 使用の有無）、術中因子（手術時間、CPB 時間、移植心総虚血時間、ドパミン最高使用量、ドブタミン最高使用量、エピネフリン最高使用量、ノルエピネフリン最高使用量、インスリン

使用量、最高血糖値、乳酸値最高時血糖値 (blood glucose at peak lactate: BGPL)、最低ヘマトクリット値、CPB 平均流量) で術中 HL 発生の決定要因を多変量解析で検討した。術中動脈血液ガス分析は、麻酔医と臨床工学技士の方針にしたがってなされた。測定装置は ABL800FLEX が使われ、乳酸(測定可能範囲, 0.0-30.0 mmol/L)と血糖(測定可能範囲, 0-1081 mg/dL)も同時に測定された。

統計解析：データは平均 \pm SD または百分率で示した。2 群間の平均の差はカテゴリカルデータはフィッシャーの正確検定、連続データは t 検定を用いた。術前・術中因子において術中 HL 発生の決定要因を単回帰分析し、有意な因子を多変量解析に用いた。多重共線性を考慮し、単変量解析で有意であった因子のすべての組み合わせで相関関係を検討し、相関関係にある場合は単変量解析のより p 値が低い因子を多変量解析に投入した。オッズ比(OR)、95%信頼区間(CIs)を算出した。また、術中採血によって同時に得られた乳酸値と血糖値の相関関係をピアソンの検定を用い、有意水準は $p < 0.05$ として検討した。統計ソフトウェアは JMP® Pro software program (version 11.2.0; SAS Institute; Cary, North Carolina, USA)を使用した。

研究 1 の結果

症例の患者背景を Table 3 に示した。HL は 49 症例中 28 症例 (57.1%) で観察された。49 例全体の平均年齢は 42.4 ± 11.6 歳、71.4% は男性で、心不全の病因は 65.3% が特発性拡張型心筋症であった。2 群間で術前背景は類似していた。手術前にインスリンを使用している症例はおらず、腎または肝障害の症例は認めなかった。術前 ACEI の使用に関して 2 群間に差はなかった。術前の LVAD 補助形式 (定常流または拍動流) に関しても 2 群間に違いはなかった。

Table 3. Preoperative characteristics

Variable	NHL (n=21)	HL (n=28)	<i>p</i> value
Age, years	41.5±12.5	43.1±11.0	0.6309
Male gender, n (%)	13 (65)	20 (71.4)	1.0000
Body mass index	20.9±3.2	20.5±3.4	0.6734
Left ventricular ejection fraction, %	26.2±19.5	24.2±12.5	0.6604
Pre-transplant etiology			
Idiopathic Dilated CM (n=32), %	14 (66.7)	18 (64.3)	1.0000
Ischemic CM (n=7), %	5 (23.8)	2 (7.1)	
Dilated hypertrophic CM (n=6), %	1 (4.8)	5 (17.9)	
Other (n=4)	1 (4.8)	3 (10.7)	
Pretransplant LVAD support duration, days (n=48)	1000.4±347.9	811.6±340.7	0.0654
CF-LVAD, %	10 (47.6)	8 (28.6)	0.2342
Hct, %	35.9±6.4	35.6±6.9	0.8431

Total bilirubin, mg/dL	0.9±0.4	0.9±0.4	0.9759
AST, IU/mL	30.6±14.0	35.8±18.4	0.2851
ALT, IU/mL	16.4±8.2	23.0±20.3	0.1680
Creatinine, mg/dL	0.9±0.3	1.0±0.3	0.1858
ACEI use, %	10 (47.6)	14 (50.0)	1.0000

LVAD : Left ventricular assist device

CF-LVAD : Continuous Flow LVAD、AST : Aspartate aminotransferase

ALT : Alanine aminotransferase、Hct : Hematocrit

ACEI : angiotensin converting enzyme inhibitor、CM : Cardiomyopathy

術中因子に関するデータは Table 4 に示した。2 群間で有意な差を認められたものは、移植心総虚血時間 (239 ± 38 分 vs 266 ± 35 分、 $p=0.016$)、術中インスリン使用量 (6.8 ± 8.9 U vs 16.1 ± 17.8 U、 $p=0.037$)、術中最高血糖値 (212 ± 11 mg/dl vs 258 ± 9 mg/dl、 $p=0.0028$)、BGPL (172 ± 46 mg/dl vs 208 ± 55 mg/dl、 $p=0.019$) であった。

Table 4. Operative data

Variable	NHL (n=21)	HL (n=28)	<i>p</i> value
Surgery duration, min	582±91	614±113	0.2878
CPB duration, min	177±43	196±59	0.2378
移植心総虚血時間, min	239±38	266±35	0.0160
Dopamin, μ g/kg/min	6.0±1.8	6.8±2.2	0.1909
Dobutamin, μ g/kg/min	6.0±2.1	6.7±2.1	0.2953
Epinephrine, μ g/kg/min	0.050±0.14	0.073±0.14	0.5759
Norepinephrine, μ g/kg/min	0.08±0.07	0.12±0.28	0.5143
術中インスリン使用量, U	6.8±8.9	16.1±17.8	0.0276
術中最高血糖値, mg/dl	212±11.0	258±9.0	0.0028
BGPL, mg/dl	172±46	208±55	0.0190
最低ヘマトクリット値, %	22.6±3.0	21.2±3.2	0.1429
平均 CPB 流量, l/min	3.8±0.46	3.8±0.58	0.9663

CPB : Cardiopulmonary bypass、BGPL : Blood glucose at peak lactate

術中 HL の決定要因検討のため、多変量解析を行った。単変量解析で決定要因と認められた因子は、移植心総虚血時間、術中最高血糖値、BGPL、術中インスリン使用量であったが、多重共線性を考慮し、全ての因子の組み合わせで相関関係を検討し、相関関係が認められたときは、単変量解析でより p 値が低い因子を採用した。最終的には、移植心総虚血時間と、術中最高血糖値を多変量解析に投入し、移植心総虚血時間（OR:1.02247, CIs:1.0042-1.0448、p=0.0145）と術中最高血糖値（OR:1.0289, CIs:1.0106-1.0531、p=0.0007）それぞれが、術中 HL の独立した決定要因であった（Table 5）。

術中採血によって同時に得られた乳酸値と血糖値には相関関係が認められた（ $r=0.6363$ 、 $p<.0001$ 、 $n=687$ 、Figure C）。

Table 5 多変量解析

因子	Odd's ratio	95% confidence interval	p value
移植心総虚血時間、分	1.0145	1.0042-1.0448	0.0145
術中最高血糖値、 mg/dl	1.0289	1.0106-1.0531	0.0007

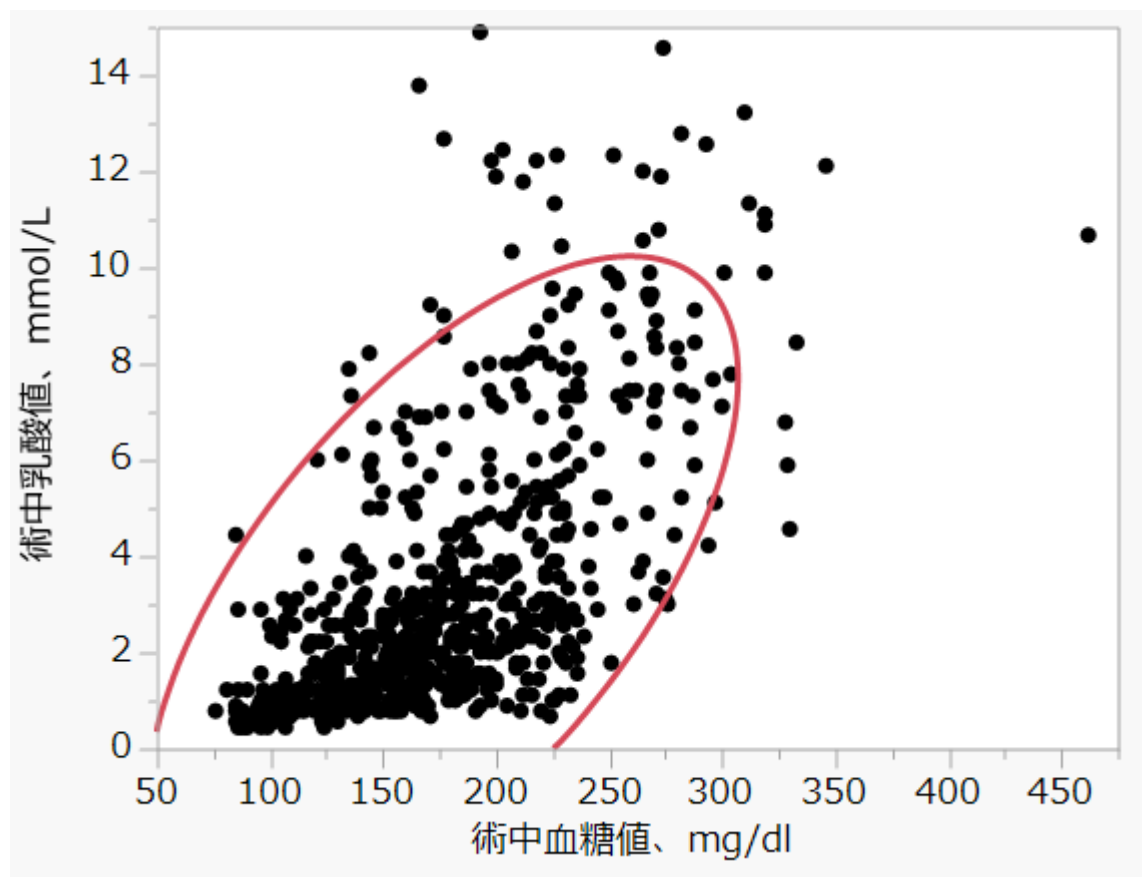


Figure C 術中乳酸値と血糖値の関係。
同時期に測定された乳酸値と血糖値には相関関係を認める ($r=0.6363$, $p<.0001$, $n=687$)。

研究 2 人工臍臓を用いた心臓血管外科手術術中血糖管理

研究 2 の方法

対象：研究 2 は待機的心臓血管外科手術において術中 STG-55 を用いた血糖管理を行い、STG-55 の安全性、STG-55 血糖測定 of 臨床的精度を検討し、さらに血糖変動を含む血糖関連指標が高乳酸血症発生に与える影響を historical data を対照に検討する前向き探索的研究で、臨床試験として大学病院医療情報ネットワークに登録した (UMIN 試験 ID : UMIN000020991)。2016 年 4 月から 2016 年 9 月の間に、東京大学医学部附属病院心臓外科で待機的心臓血管外科手術患者において、術中 STG-55 を使用した 35 症例を対象とした。除外条件は、20 歳未満 80 歳以上の症例、妊娠中またはその可能性がある症例、先天性代謝障害のある症例である。研究 2 の計画は東京大学および東京大学医学部附属病院の倫理委員会で承認され、個別に手術前に試験参加の同意を得た。

測定評価項目：

(患者背景項目)

年齢、性別、グリコアルブミン (glycoalbumin : GA)、ホメオスターシスモデルアセスメント比 (Homeostasis model assessment ratio : HOMA-R) ³⁵⁾、ホメオスターシス

モデルアセスメント β (Homeostasis model assessment β : HOMA- β)³⁵⁾、実施手技、STG-55 使用時間、STG-55 インスリン投与量、c-peptide、JapanSCORE³⁶⁾、European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)³⁷⁾。なお、HOMA-R は空腹時血糖値、空腹時インスリン値から算出するインスリン抵抗性の指標であり (HOMA-R=(早朝空腹時血中インスリン濃度)×(早朝空腹時血糖)/405)、HOMA- β は空腹時血糖値、空腹時インスリン値から算出するインスリン分泌能の指標である (HOMA- β =(早朝空腹時血中インスリン濃度)×360/((早朝空腹時血糖)-63))。JapanSCORE とは日本心臓血管外科学会、日本胸部外科学会のもとで発足し、日本成人心臓血管外科手術データベースに集積された臨床データをもとに作成された、成人心臓血管外科領域の手術におけるリスク解析機能である。手術リスクにかかわる因子を入力することで、30 日手術死亡率が算出できる。また、EuroSCORE とは欧州の 8 つの国の 129 の病院の 20000 例近い症例データから作成された心臓手術の手術死亡リスク解析モデルである。術前因子を入力することで手術死亡リスクを算出できる。

(STG-55 の安全性)

STG-55 の心臓血管外科手術術中使用における安全性を検討するために、STG-55 治療中の機器動作不良の有無および、STG-55 測定血糖値の低血糖(<40mg/dl)を評価項目とした。

(STG-55 血糖測定の臨床的精度)

血液ガス分析装置 ABL800FLEX により測定された血糖値を参照測定値として、STG-55 測定血糖値の臨床的精度を評価した。評価法は同時刻に得られた ABL800FLEX 測定血糖値と STG-55 測定血糖値の相関係数を明らかにすること、及び臨床精度は Surveillance error grid analysis (SEG analysis)³⁸⁾、Clark error grid analysis (CEG analysis) で評価した³⁹⁾。SEG analysis の結果は、臨床的に「リスクなし」から「極度のリスク」までの 8 つのゾーンに分類し、その割合を示した。CEG analysis の結果は、5 つのゾーンに分類され、その割合を示した (A, B, C, D, E)。A は臨床的に害のない範囲の誤差。C は許容誤差の境界で、このゾーンにはデータが分類されるべきでなく、不必要な介入を導いてしまうかもしれない誤差。B は A と C の間で、重大な臨床的有害性のない誤差とされる。D はその血糖値を実際は異常であり介入が必要かもしれないのに見過ごされてしまう危険がある誤差とされ、E は間違った介入をしてしまう可能性のある誤差である。SEG・CEG analysis を用いることで、参照値である ABL800FLEX 測定血糖値と同時刻に抽出された STG-55 測定血糖値の誤差が臨床判断に与える影響を検討できる。一方で、STG-55 測定血糖値は全血血糖値で、ABL800FLEX 測定血糖値は血漿血糖値である。血漿血糖値と全血血糖値の補正に関する報告⁴⁰⁾があり、全血血糖値に定数 1.11 を乗じて血漿血糖値に換算する方法が International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) から推奨され

ている。補正後の血糖値と ABL800FLEX 測定血糖値に関しても同様に臨床的精度に関する検討を行った。

(STG-55 による血糖管理と術中高乳酸血症)

術前術中因子および STG-55 介入による術中 HL 発生に対する影響を検討する。外部対照として、historical data を用いた。外部対照は、2014 年 6 月から 2015 年 6 月に当院当科で施行された大動脈手術症例で、全例人工心肺使用例である。

CPB 中に STG-55 を用いた血糖管理を行い、STG-55 治療開始時及び以降 15 分毎に ABL800FLEX で血糖値及び乳酸値を測定した。人工心肺離脱後は、麻酔医の方針にしたがってスライディングスケールで血糖管理が行われた。ABL800FLEX によって血糖値及び乳酸値は測定された。一方、historical data では人工心肺開始後から手術終了まで、麻酔医の方針に従って、ABL800FLEX で血糖値と乳酸値を測定した。血糖管理は従来のスライディングスケールに従って、麻酔医の方針に従って行われた。

IML が 4mmol/L 以上の患者群を HL 群、他患者群を NHL 群とした。Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock の閾値にしたがってカットオフ値を 4mmol/L とした³⁴⁾。術前因子としては、年齢、性別、体重、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、術中因子としては、手術時間、CPB 時間、心筋虚血時間、最低ヘマトクリット値、STG-55 使用の有無、術中最低 pH、術中最低体温とする。単回帰解析で有意であった因子を多変量解析モデルに投入する。因子間

の相関関係を検討し、相関関係のある因子間では、単変量解析でより低い p 値の因子を多変量解析に採用する。また、ABL800FLEX 測定血糖値をもとに算出された平均血糖値、最高血糖値の HL に対する予測能を Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis で検討する。

人工臍臓使用方法：目標血糖値は 90-110mg/dl とした。CPB 使用手術では CPB 開始から CPB 使用終了まで人工臍臓を使用した。人工臍臓の採血回路を人工心肺のリザーバー本体上部の脱血回路に接続し、注入回路はリザーバー上部に接続した⁴¹⁾ (Figure D、回路図)。

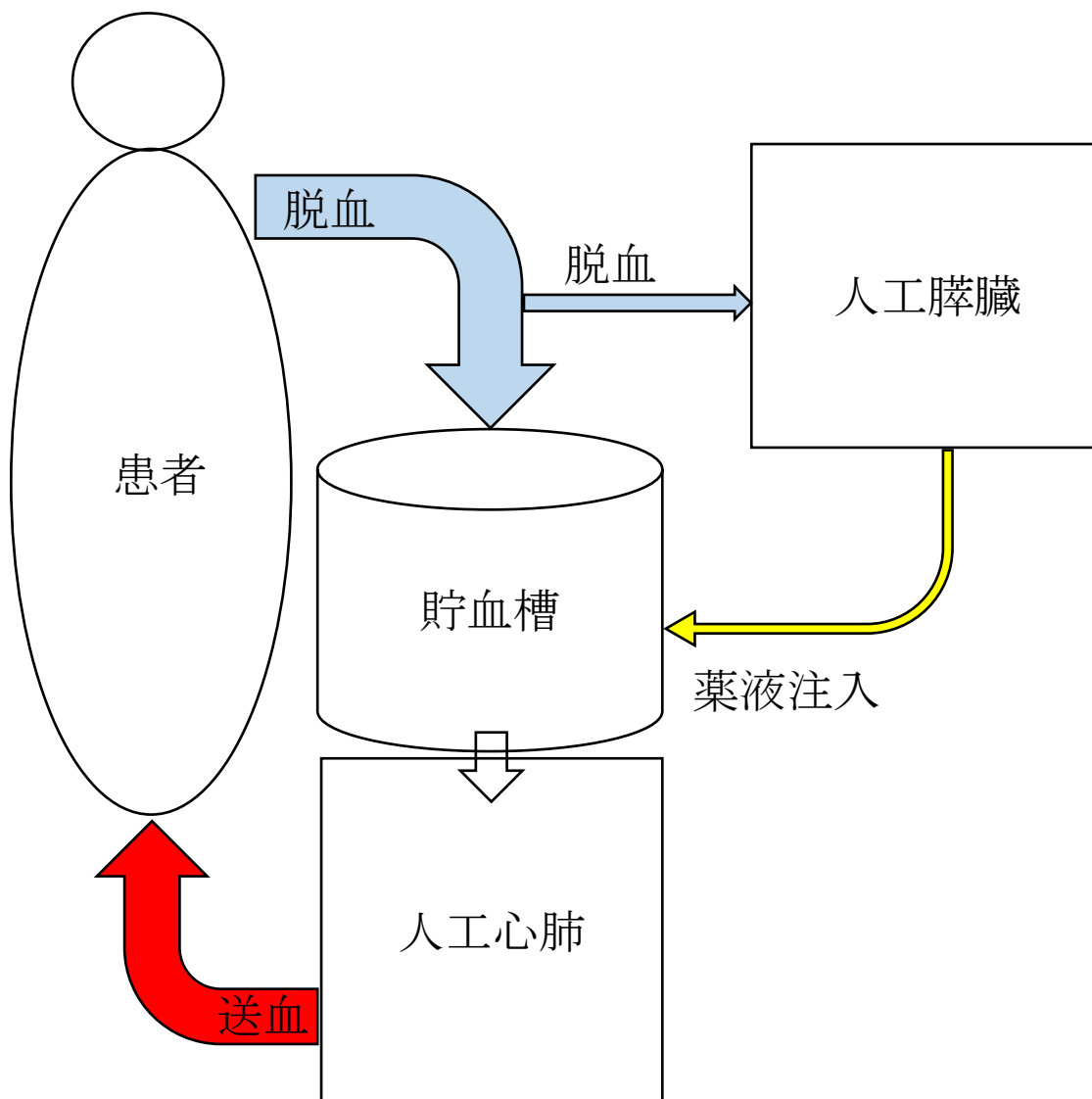


Figure D 人工心肺と人工臓臓の接続。
人工心肺回路の貯血槽上部から脱血し、薬液注入は貯血槽に直接滴下させる。

人工臍臓で測定した血糖値が脱血状況や気泡により変動するため、それに関する警報が発生し、血糖値が変動している時間は除き、人工臍臓による治療（血糖値に応じてインスリン溶液またはグルコース溶液が投与される）が行われている時間のみを人工臍臓使用時間とした。

血糖測定：STG-55 の血糖測定原理は、グルコースオキシダーゼ法で、全血測定となる。ヘマトクリットによる補正はされない。機器使用前に 200 mg/dl グルコース標準液を用いて±5%以内の校正を行った。ABL800FLEX（RADIOMETER； Copenhagen, Denmark）の血糖測定原理はグルコースオキシダーゼ法で、血糖値は血漿血糖値である。血糖値は National institute of Standards and Technology 917a で作製された標準液を元に校正され、測定精度は±5%で、4 時間毎に自動的にキャリブレーションが行われる。ABL800FLEX は一般的に ICU で使用される血液ガス分析装置である。

統計解析：連続変数データは平均±標準偏差で示した。カテゴリデータは、その割合を百分率で示した。2 群間の平均の差の検定には t 検定を用い、割合の差の検定には χ^2 二乗検定を用いた。相関分析にはピアソンの相関検定を用いた。対照群の大動脈手術のヒストリカルデータと、人工臍臓使用大動脈手術症例とで、HL 発生に対する STG-55 術中使用の影響を検討するために、術前術中因子を単回帰分析した。単変量解析で有意であった因子を多変量解析モデルに投入した。因子間での相関関係を検討し、相

関関係を認めた因子では単変量解析でより低い p 値であった因子を多変量解析に採用した(ピアソンの相関検定、相関比)。ABL800FLEX 測定血糖値をもとに算出された平均血糖値、最高血糖値の HL に対する予測能は ROC analysis を用いた。統計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。統計ソフトウェアは JMP® Pro software program (version 11.2.0; SAS Institute; Cary, North Carolina, USA)を使用した。

研究 2 の結果

人工臓臓接続前に血糖測定が困難になり試験中止とした 1 症例を除く（被験者に接続前のため、有害事象としなかった）、34 例を解析した。

患者背景を Table 6 に示す。年齢は 54.3 ± 18.1 歳、61.8%が男性であった。研究 1 の患者では術前インスリン使用 1 症例を除いて、HOMA-R、HOMA- β を算出した。HOMA-R は 1.4 ± 0.8 で、2.5 以上の症例は 3/33 例 (9.1%) であった (Figure E)。HOMA- β は $90.2 \pm 53.5\%$ で、30%未満は 1/33 例 (3.0%) と少数であった (Figure F)。STG-55 使用時間は 136.1 ± 45.0 分で、人工臓臓使用中インスリン投与量は 4.4 ± 5.0 U であった。実施術式は全例が CPB 使用で、大多数が心臓弁膜症手術か大動脈手術を施行された (Table 7)。

Table 6 患者背景 (n=34)

Age、years	54.0±18.1
性別、男(%)	21(61.8)
Body mass index	21.7±3.8
総ビリルビン、mg/dl	0.8±0.4
AST、U/l	28.3±24.9
ALT、U/l	21.6±18.5
クレアチニン、mg/dl	0.8±0.3
GA、%	14.0±1.8
HOMA-R(n=33)	1.4±0.8
HOMA-β (n=33)	90.2±53.5
術前インスリン又は糖尿病治療薬使用、有無	3(8.8)
空腹時血糖値、mg/dl	89.9±9.7
食後2時間血糖値、mg/dl	122.5±31.7
c-peptide、ng/ml	1.5±0.7
Ejecton Fraction、%	59.1±18.0
JapanSCORE	3.0±2.8
EuroSCORE	3.9±5.7
STG-55 使用時間、分	136.1±45.0
STG-55 インスリン投与量、U	4.4±5.0

AST : Aspartate aminotransferase、ALT : Alanine aminotransferase

GA : Glycoalbumin、HOMA-R : Homeostasis model assessment ratio

HOMA-β : Homeostasis model assessment β :

EuroSCORE : European system for Cardiac Operative Risk Evaluation

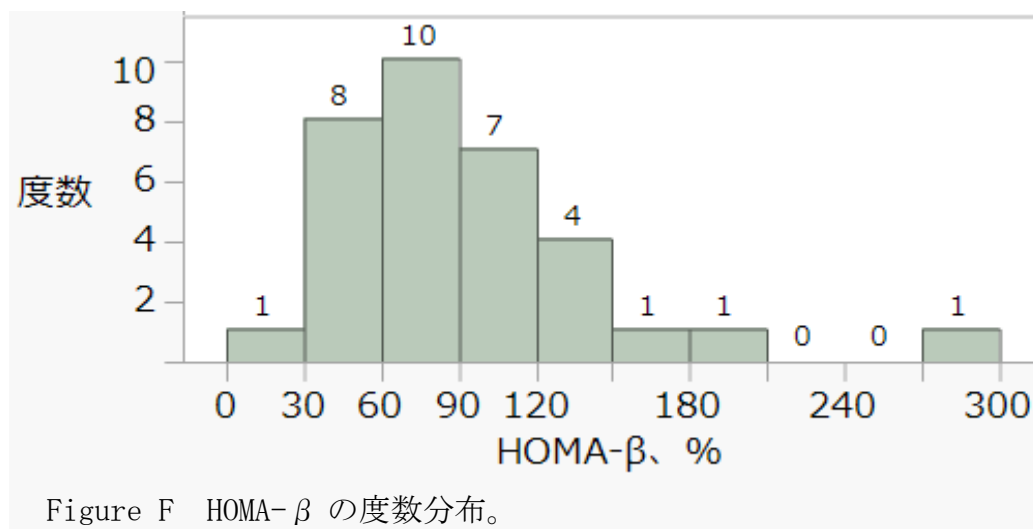
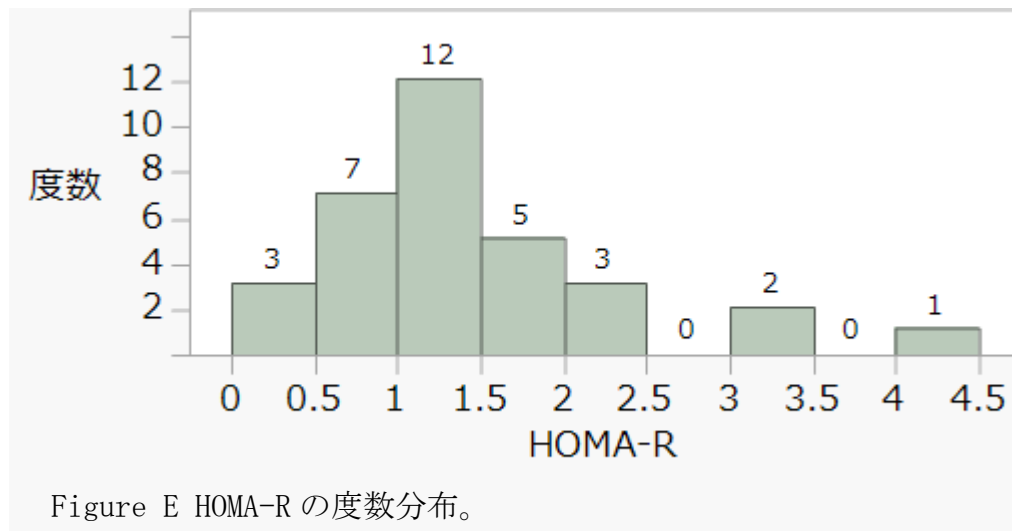


Table 7 実施手技 n=34

CABG＋その他の手術、n (%)	2 (5.9)
心臓弁膜症手術単独、n (%)	7 (20.6)
心臓弁膜症手術＋CABG＋その他の手術、n (%)	1 (2.9)
心臓弁膜症手術＋大動脈手術、n (%)	1 (2.9)
心臓弁膜症手術＋その他の手術、n (%)	6 (17.6)
大動脈手術、n (%)	13 (38.2)
大動脈手術＋CABG、n (%)	2 (5.9)
その他の手術、n (%)	2 (5.9)

CABG: Coronary artery bypass grafting

STG-55 の安全性について研究 2 の結果

Figure G は STG-55 により測定された血糖値の最低値に関する度数分布表である。

全例の最低血糖値は 70 mg/dl 以上であり、低血糖は認めなかった。また STG-55 を CPB 接続後には機器不具合はなく、有害事象は認めなかった。

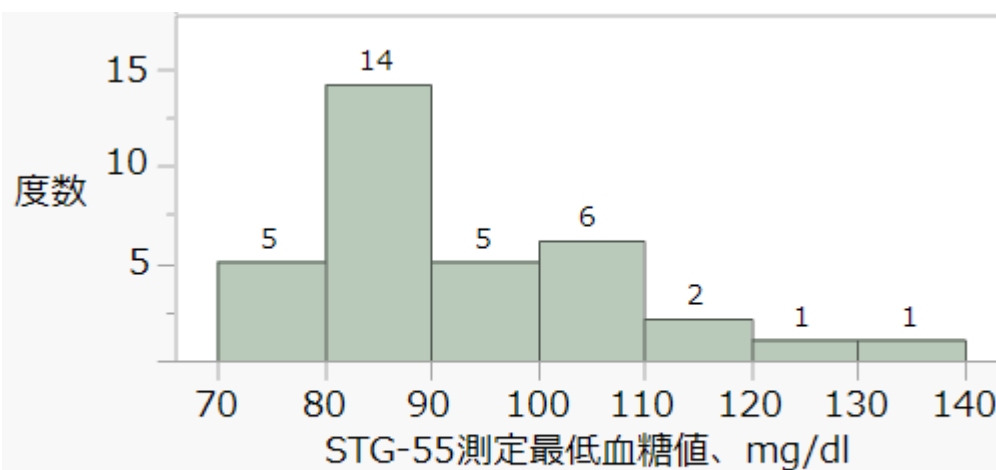


Figure G 術中 STG-55 測定 of 最低血糖値。
最低血糖値は全例 70mg/dl 以上であった。

STG-55 血糖測定 of 臨床的精度についての研究 2 の結果

ABL800FLEX 測定 of 血糖値と STG-55 測定 of 血糖値は有意な相関を示した (n=328、 $r=0.867$ 、 $p<.0001$ 、Figure H)。SEG analysis では、リスクなしが 87.5% (n=287)、slight lower リスクが 11.6% (n=38)、slight higher リスクが 0.9% (n=3) であった (Figure I、Table 8)。リスクなし以外の割合は 12.5%であった。補正後の結果では、SEG analysis でリスクなしの割合は 98.5% (Figure J、Table 9)、リスクなし以外の割合が 1.52%であった。CEG analysis では、A が 73.5% (n=241)、B が 26.2% (n=86)、D が 0.3% (n=1) であった (Figure K、Table 10)。補正後の CEG analysis では zone A が 96.6%となった (Figure L、Table 11)。

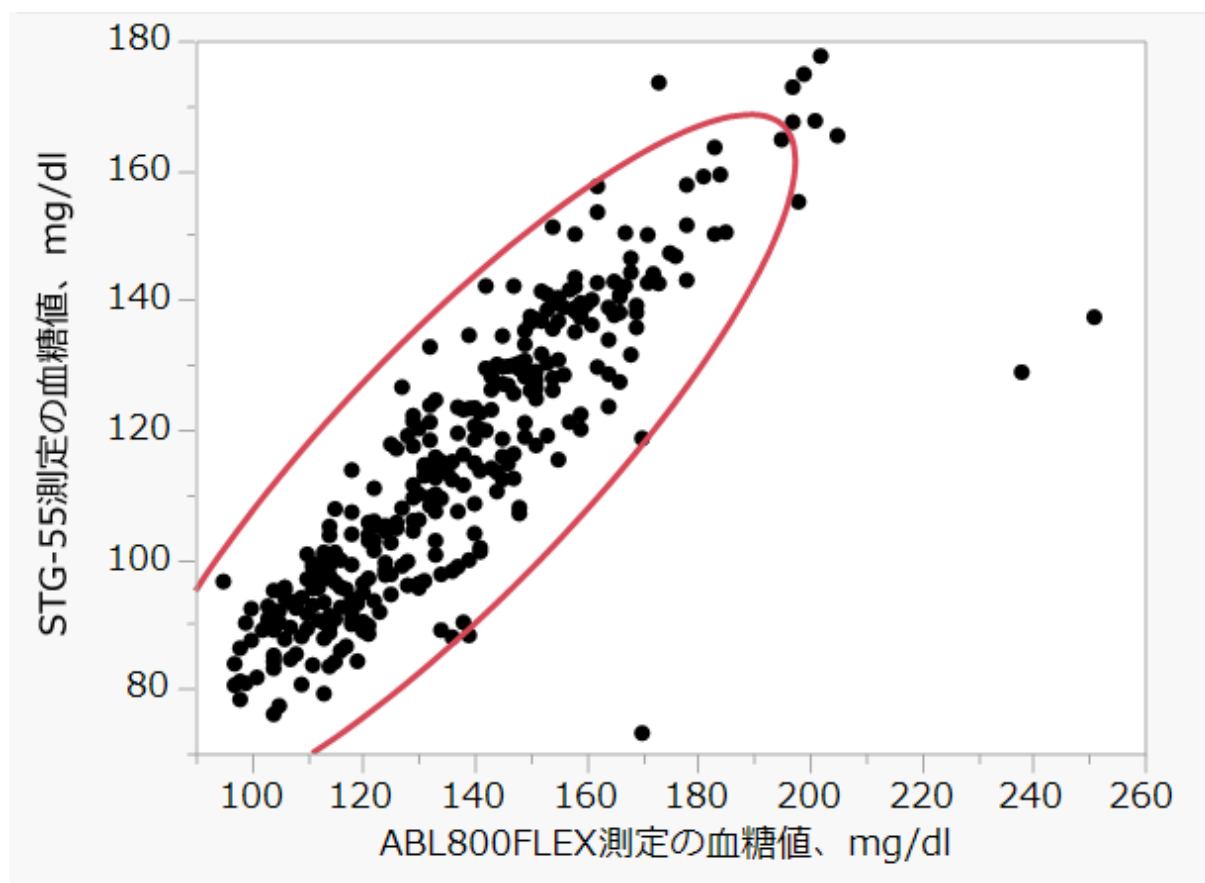


Figure H ABL800FLEX 測定血糖値と STG-55 測定血糖値の関係

同時期に測定された STG-55 測定血糖値と ABL800FLEX 測定血糖値は相関関係を確認 (n=328、 $r=0.867$ 、 $p<.0001$)。

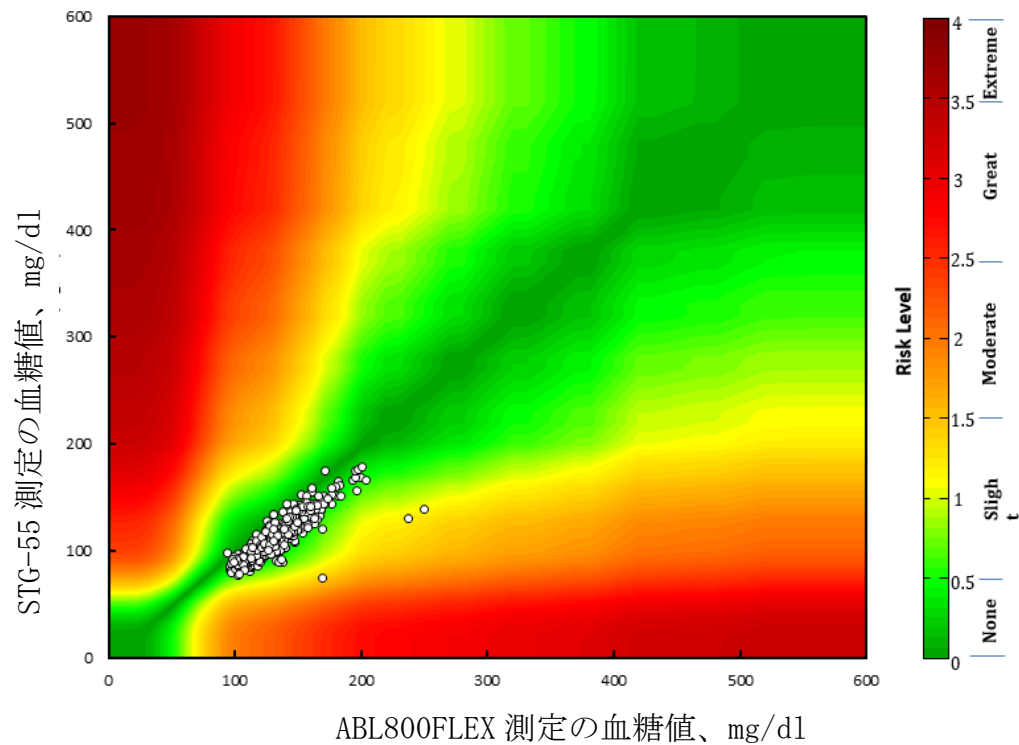


Figure I ABL 測定血糖値と STG-55 測定血糖値の Surveillance error grid analysis。濃い緑のゾーンに 87.5%のデータペアが存在する。

Table 8 Surveillance error grid analysis、リスク分類とその割合

Degree of Risk	Absolute Value	Color	# Hypo.	# Hyper.	# Total	Hypo. %	Hyper. %	Total %
None	0 – 0.5	D. Green	3	282	287	0.91%	85.98%	87.50%
Slight, Lower	> 0.5 – 1.0	L. Green	0	38	38	0.00%	11.59%	11.59%
Slight, Higher	> 1.0 – 1.5	Yellow	0	3	3	0.00%	0.91%	0.91%
Moderate, Lower	> 1.5 – 2.0	L. Orange	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%
Moderate, Higher	> 2.0 – 2.5	D. Orange	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%
Great, Lower	> 2.5 – 3.0	L. Red	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%
Great, Higher	> 3.0 – 3.5	D. Red	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%
Extreme	> 3.5	Brown	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%

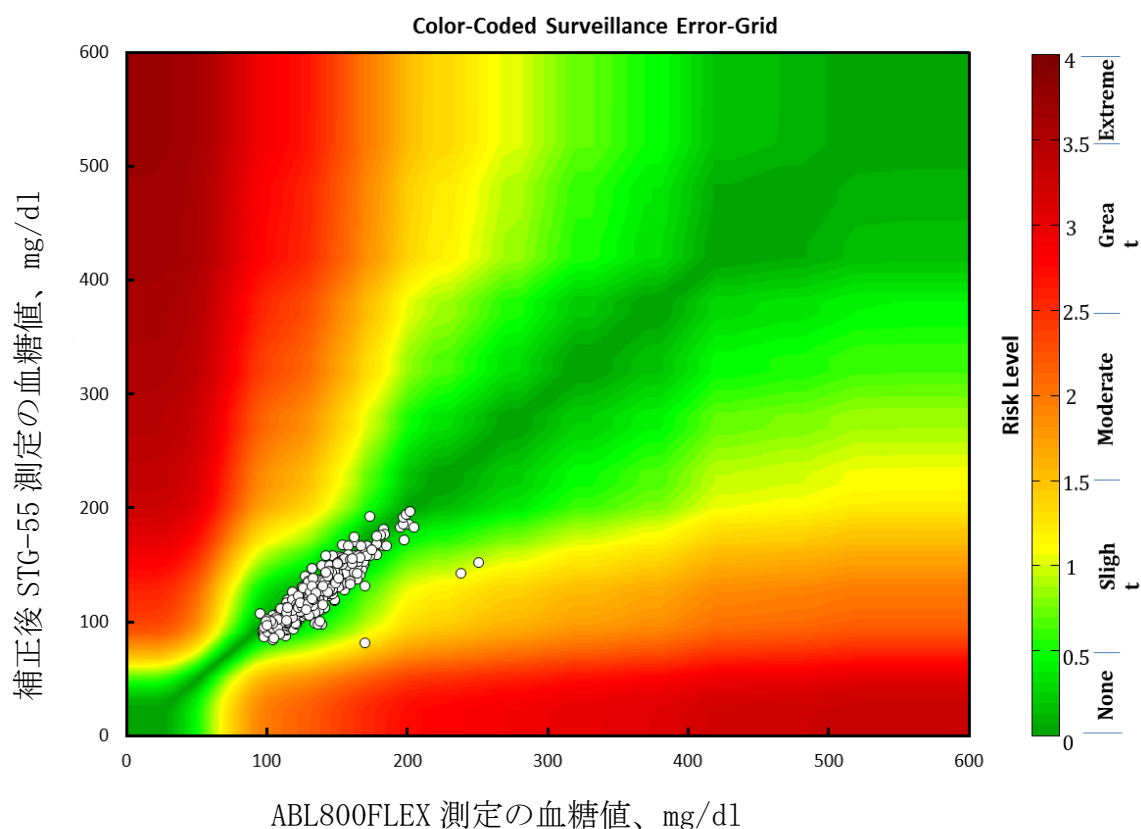


Figure J ABL800FLEX 測定血糖値と補正後 STG-55 測定血糖値の Surveillance error grid analysis。濃い緑色のゾーンに 98.4%のデータペアが存在する。

Table 9 Surveillance error grid analysis、リスク分類とその割合（補正後）

Degree of Risk	Absolute Value	Color	# Hypo.	# Hyper.	# Total	Hypo. %	Hyper. %	Total %
None	0 – 0.5	D. Green	46	267	323	14.02%	81.40%	98.48%
Slight, Lower	> 0.5 – 1.0	L. Green	0	4	4	0.00%	1.22%	1.22%
Slight, Higher	> 1.0 – 1.5	Yellow	0	1	1	0.00%	0.30%	0.30%
Moderate, Lower	> 1.5 – 2.0	L. Orange	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%
Moderate, Higher	> 2.0 – 2.5	D. Orange	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%
Great, Lower	> 2.5 – 3.0	L. Red	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%
Great, Higher	> 3.0 – 3.5	D. Red	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%
Extreme	> 3.5	Brown	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%

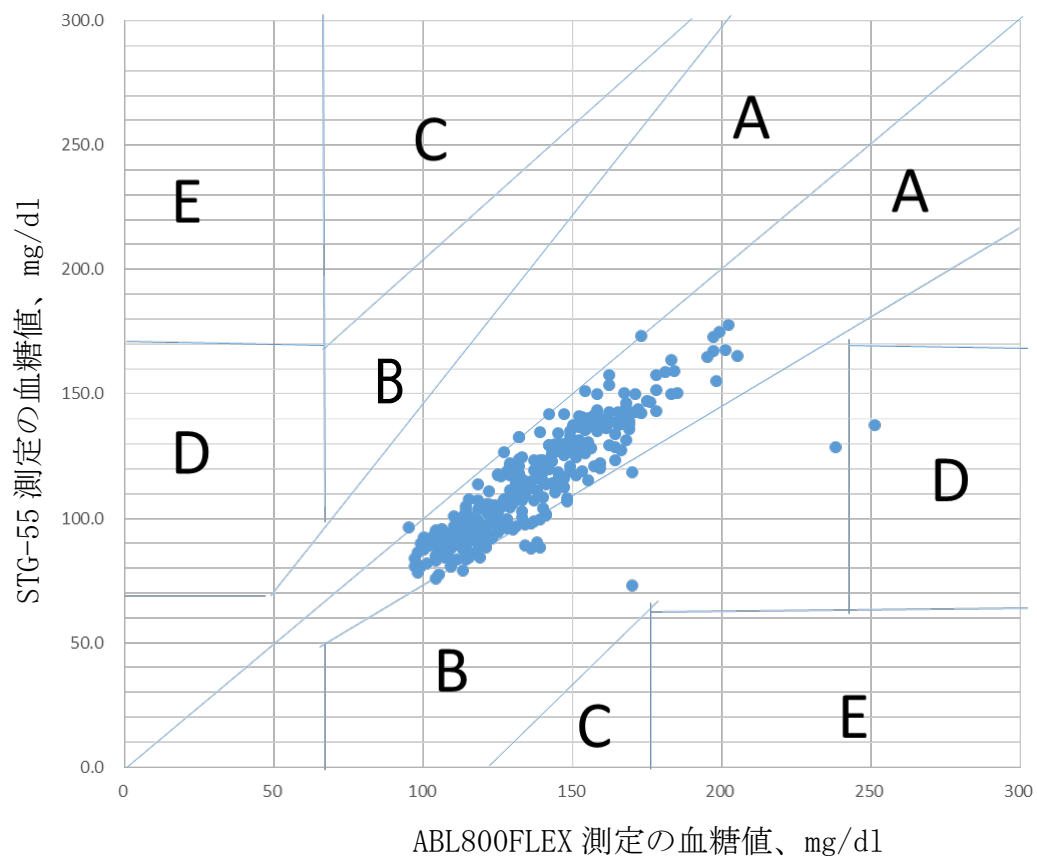


Figure K ABL 測定血糖値と STG-55 測定血糖値の Clark' s error grid analysis。
ゾーン A に 73.5% のデータペアが存在する。

Table 10 Clark' s error grid analysis、リスク分類とその割合

Risk zone	# Total	Total %
A	241	73.5
B	86	26.2195
C	0	0
D	1	0.3048
E	0	0

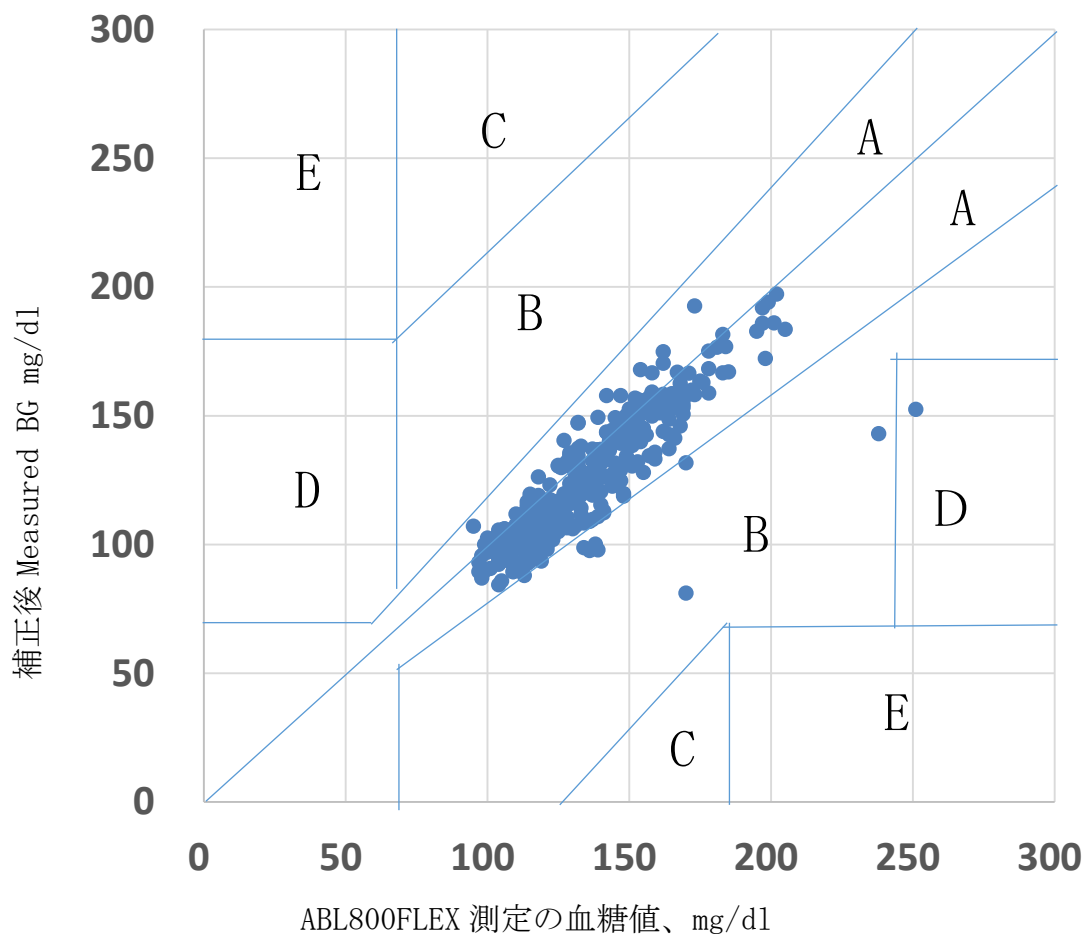


Figure L ABL800FLEX 測定血糖値と補正後 STG-55 測定血糖値の Clark' S error grid analysis。ゾーン A に 96.5%のデータペアが存在する。

Table 11 Clark' s error grid analysis、リスク分類とその割合(補正後)

Risk zone	# Total	Total %
A	318	96.65
B	10	3.03
C	0	0
D	1	0.303
E	0	0

STG-55 と術中高乳酸血症についての研究 2 の結果

患者背景を Table 12 に示した。術前因子に関しては、2 群間に差はなかった。術中因子に関しては、手術時間 ($p=0.005$)、人工心肺時間 ($p=0.0031$)、平均血糖値 ($p=0.0008$)、最高血糖値 ($p<.0001$) は 2 群間に差を認めた。また、HL は STG-55 使用群は 4/16 (25.0%)、対照群は 21/28 (75.0%) であり、2 群間で有意に差があった ($p=0.0018$)。

HL 発生に対する単回帰分析で有意であった因子は手術時間 (オッズ比 : 1.0079、95% 信頼区間 : 1.0032-1.0140、 $p=0.0004$)、人工心肺時間 (オッズ比 : 1.0112、95% 信頼区間 : 1.0048-1.0192、 $p=0.0003$)、STG-55 使用 (オッズ比 : 0.1111、95% 信頼区間 : 0.0240-0.4273、 $p=0.0011$) であった (Table 13)。多変量解析における因子間の多重共線性を考慮して、3 つの因子の全ての組み合わせで相関関係を検討し、人工心肺時間と STG-55 使用の 2 つの因子を多変量解析モデルに採用した。最終的に多変量解析にて、HL 発生に関する独立した決定要因は人工心肺時間 (オッズ比 : 1.0152、95% 信頼区間 : 1.0041-1.0302、 $p=0.0045$) と STG-55 使用 (オッズ比 : 0.2123、95% 信頼区間 : 0.0405-0.9824、 $p=0.0474$) であった (Table 14)。血糖値指標による HL 発生に対する予測能を Table 15 に示した。ABL800FLEX 測定 of 平均血糖値は 159 mg/dl のとき感度 84.0%、特異度 89.5% で、ABL800FLEX 測定 of 最高血糖値は 178.0 mg/dl のとき感度 92.0%、特異度 79.0% で HL 発生を予測できる。

Table 12 患者背景

変数	対照群 (n=28)	STG-55 使用群 (n=16)	p value
術前因子			
年齢、years	51.4±20.3	46.6±18.0	0.4307
性別（男）、%	18 (64.3)	11 (68.8)	1.0000
体重、kg	68.5±16.3	65.6±13.3	0.5565
総ビリルビン、mg/dl	0.8±0.1	0.7±0.3	0.6844
AST、U/l	22.1±7.4	24.8±11.8	0.3543
ALT、U/l	17.5±13.1	18.7±10.5	0.7515
血清クレアチニン、mg/dl	0.9±0.3	0.8±0.2	0.2101
術中因子			
手術時間、分	628.7±166.9	449.2±121.2	0.0005
人工心肺時間、分	341.5±94.3	257.1±68.1	0.0031
心筋虚血時間、分	170.3±107.4	160.4±66.0	0.7411
術中最低ヘマトクリット値、%	22.5±1.8	23.1±1.7	0.2589
平均血糖値、mg/dl	174.6±35.7	139.2±20.0	0.0008
最高血糖値、mg/dl	232.7±54.9	160.5±22.1	<.0001
HL、%	21 (75)	4 (25)	0.0018
術中最低 pH	7.180±0.104	7.242±0.083	0.0468
術中最低体温、℃	25.8±5.3	28.7±3.5	0.0542

AST:Asparate aminotransferase、ALT:Alanine aminotransferase、SD:

Standard deviation、CV:Coefficient of variation、HL:Hyperlactatemia

Table 13 単変量解析

変数	Odd's ratio	95% confidence interval	p value
術前因子			
年齢、year	0.9858	0.9543-1.0171	0.3701
性別（男/女）	1.2396	0.3477-4.3972	0.7375
体重、kg	1.0408	0.9972-1.0951	0.0681
総ビリルビン、mg/dl	0.7614	0.1011-5.5596	0.7781
AST、U/l	0.9629	0.8928-1.0289	0.2654
ALT、U/l	0.9793	0.9196-1.0308	0.4198
血清クレアチニン、mg/dl	2.1402	0.1896-28.2513	0.5323
術中因子			
手術時間、分	1.0079	1.0032-1.0140	0.0004
人工心肺時間、分	1.0112	1.0048-1.0192	0.0003
心筋虚血時間、分	1.0048	0.9983-1.0119	0.1504
最低ヘマトクリット値（%）	0.8710	0.6055-1.2268	0.4306
STG-55 使用（有/無）	0.1111	0.0240-0.4273	0.0011
術中最低 pH	0.0026	1.257e ⁻⁶ -1.6696	0.0724
術中最低体温、℃	0.9714	0.8541-1.0995	0.6462

AST:Asparate aminotransferase、ALT : Alanine aminotransferase

Table 14 多変量解析

変数	Odd's ratio	95% confidence interval	p value
人工心肺時間、分	1.0152	1.0041-1.0302	0.0045
STG-55 使用（有/無）	0.2123	0.0405-0.9824	0.0474

Table 15 Receiver operating characteristic curve analysis for HL

変数	カットオフ値	AUC	感度	特異度
平均血糖値	159.0 mg/dl	0.8874	84.0%	89.5%
最高血糖値	178.0 mg/dl	0.8642	92.0%	79.0%

AUC:Area under the curve

考察

研究 1 の知見は、a) 心臓移植において術中 HL 発生頻度は 57.1% であった、b) 術中 HL 発生 の 決 定 要 因 は 移 植 心 総 虚 血 時 間 (OR:1.02247, 95%CI:1.0042-1.0448、p=0.0145) と 術 中 最 高 血 糖 値 (OR:1.0289, 95%CI:1.0106-1.0531、p=0.0007) で あ っ た、c) 術 中 最 高 血 糖 値 と 術 中 乳 酸 値 は 相 関 関 係 を 認 め た。

Padillo et al²⁾ の報告では、心臓移植の CPB 中 HL (4mmol/l) 発生 の 頻 度 は 4/16 (25%) と して い る。研 究 1 で は 術 中 HL な の で 若 干 状 況 が こ と なる が、研 究 1 の 方 が HL 頻 度 は 高 い と い え る か も し れ な い。Demers et al は 一 般 心 臓 外 科 に お い て CPB 中 HL は 227/1376 (18.0%) と 報 告 し て い る¹¹⁾。や は り、研 究 1 の 患 者 群 で の HL 頻 度 は 高 い と い え る か も し れ な い。彼 ら の 報 告 に よ る と、CPB 時 間 と 乳 酸 値 は 正 の 相 関 が あ り、HL の 決 定 要 因 と し て、occult tissue hypoperfusion⁴²⁾ の 可 能 性 を 指 摘 し て い る。我 々 の 研 究 で は CPB 時 間 は HL の 決 定 要 因 と は 認 め ら れ な か っ た。彼 ら の 測 定 項 目 に は 血 糖 関 連 の 因 子 は な く HL の 決 定 要 因 と し て 検 討 さ れ て い な い。移 植 心 総 虚 血 時 間 に 関 し て は、Nixon et al³⁾ の 報 告 で、心 臓 移 植 術 後 の HL と の 関 係 を 指 摘 し て お り、心 臓 移 植 に お け る 術 中 術 後 の HL は 同 様 の 起 源 か も し れ な い。移 植 心 総 虚 血 時 間 の 短 縮 が 術 中 術 後 HL の 発 生 を 減 ら す 可 能 性 が 考 え ら れ る。一 方 で、Nixon et al は 移 植 後 の HL に 関 し て、乳 酸 値 が 高 値 の と き に は 高 血 糖 を き た し て い る こ と を 明

らかにし、その関連も指摘している。つまり、高血糖も心臓移植における術中術後 HL 発生の要因であり、血糖管理が、HL 発生を抑制する可能性が考えられる。

心臓血管外科手術においては、循環呼吸を人為的に停止させることも多く、呼吸循環、体液管理が麻酔医・臨床工学技士にとって最優先事項であるため、現状では血糖管理にかかる労力は制限される。研究 1 では麻酔医の方針にしたがってスライディングスケールによる血糖管理がなされたが、2 群間の背景において、最高血糖値、術中インスリン使用量ともに、HL 群で高くなっており、インスリン抵抗性による高血糖が推測され、これ以上の厳格な血糖管理にはより大量のインスリン投与が必要と考えられる。ただ、インスリン投与量が増えれば、低血糖発生のリスクは増加するため、より厳格な血糖値モニタリングも必要となる。そこで、我々は、心臓血管外科手術において、closed loop system の人工膵臓による血糖管理が果たす役割を検討すべきと考え研究 2 で検証した。

研究 2 で得られた知見は以下の 3 点である。① STG-55 使用で低血糖、機器の不具合は認められなかった、② STG-55 測定血糖値と ABL800FLEX 測定血糖値は相関関係があり ($n=328$, $r=0.867$, $p<.0001$)、その臨床的精度は、SEG analysis で、リスクなしに分類されたデータペアの割合が 87.5% ($n=287$)、それ以外の zone に分類された割合が 12.5% ($n=41$) であった。STG-55 測定血糖値補正後の結果では、SEG analysis でリスクなしに分類されたデータペアの割合は 98.48%、それ以外の zone に分類され

た割合が 1.52%であった。CEG analysis では、zone A のデータペアの割合が 73.5% (n=241) であったが、STG-55 測定血糖値補正後の結果では zone A が 96.6%となった、③ HL 発生に関する独立した決定要因は人工心肺時間 (OR : 1.0152、95%CI : 1.0041-1.0302、p=0.0045) と STG-55 使用 (OR : 0.2123、95%CI : 0.0405-0.9824、p=0.0474) であり、血糖指標の予測能は、平均血糖値 159 mg/dl のとき感度 84.0%、特異度 89.5%で、最高血糖値 178.0 mg/dl のとき感度 92.0%、特異度 79.0%で HL 発生を予測できる。

これまでの報告にあるように、肝臓切除²⁹⁾、脾臓切除³⁰⁾における人工脾臓使用では、低血糖 (<40mg/dl) の発生はなかった。研究 2 の患者群でも低血糖の発生は認められず、その安全性は心臓血管外科手術でも同様と考えられる。Finfer et al²⁰⁾ の報告では集中治療領域においての IIT で、1 日インスリン使用量が 50.2 ± 38.1 U (平均±SD) の患者群で、血糖値 40mg/dl 未満の重症低血糖発生が 6.8%であり、IIT の危険性を指摘している。研究 2 の患者群でインスリン使用量を 1 日量に換算すると、 42.4 ± 41.6 U (平均±SD) と大量にインスリンを使用しており、STG-55 を使用していなければ、低血糖のリスクは無視できないものであろう。

SEG analysis では測定誤差による臨床的リスクを 8 つの zone に分けて表現しているものだが、これまでの CEG、Park' s grid analysis (PEG)⁴³⁾ と異なり、それぞれの zone の中でもリスクが一様ではなく、higher、lower とより連続的なリスク表現

がなされているのが特徴の一つである。また血糖測定装置の臨床的精度の指標として International Organization for Standardization (ISO) 15197 : 2013 があるが⁴⁴⁾、SEG analysis でデータを分析することで ISO の指標に合致するかどうかを評価できるとの報告がある³⁸⁾。具体的には、リスクなし以外の zone のデータペアの割合が 3.2%未満であれば、ISO の基準内と判定できる。STG-55 測定の血糖値ではリスクなし以外の zone に分類されたデータペアの割合は、41/328 (12.5%) であり ISO の要件は満たしていなかった。

CEG analysis では、zone A に分類されたデータペアの割合が 73.5%であった。米国 Food and Drug Administration (FDA) の体外診断装置の正確性に関する勧告では少なくとも 95%のデータペアが zone A に入ることを求めているが⁴⁵⁾、この要件は満たしていない。

ABL800FLEX 測定の血糖値と STG-55 測定の血糖値は強い相関を認めるものの、平均 22.4 mg/dl、SD 12.3 mg/dl、最小で 0.1mg/dl、最大で 113.7mg/dl もの差を認めた。SEG・CEG analysis を合わせて考慮すると、STG-55 測定血糖値に比較して、ICU で通常使用し、臨床判断の指標としてきた血液ガス分析装置 (ABL800FLEX) で測定された血糖値の方が高く測定される傾向にある。これはつまり、低血糖を最も危険で、回避すべき臨床的リスクとするなら、STG-55 の測定誤差から低血糖を見逃す臨床的リスクは低いと考えることもできる。ただこれは逆に、STG-55 測定の血糖値の

誤差の為に目標血糖値より高い血糖を許容せざるを得ないと言い換えられる。この差について 1) 酸素分圧、2) 血漿血糖値と全血血糖値、3) 低血圧、4) ヘマトクリット値、5) pH、6) 温度、7) 薬物・物質の干渉の観点から以下に述べる。

まず、動脈血と静脈血の差であるが、溶存酸素分圧の影響であり、Kathleen et al⁴⁶⁾の報告によるとグルコースオキシダーゼ法による測定の実験装置では、酸素分圧が 100mmHg 以上のとき、血糖値が低く測定される。次に血漿血糖値と全血血糖値の差であるが、血漿では赤血球の容積排除効果のため血糖値は高く測定される。ただ WHO は血漿血糖値での血糖値測定を推奨している。Yamashita et al^{31,32)}が STG-22 の術中術後使用で血糖測定精度に関して ABL800FLEX 測定血糖値との差を認めているが、この観点からは検証されていない。次に低血圧であるが、低血圧では灌流圧が低下し、末梢でのグルコース利用が増加するため、毛細血管を挟んだ 2 点間の採血では誤差が生じ得る。研究 2 では人工心肺送血回路と脱血回路からの採血であり、その間でのグルコース利用はないものとする。次はヘマトクリットであるが、ヘマトクリット値がより大きくなれば、血糖値はより低く測定され、ヘマトクリット値がより小さいときは、血糖値はより高く測定される。ABL800FLEX と STG-55 でヘマトクリット値に関しては同一とする。次に pH であるが、酵素反応の観点から pH による変化は起こりうるが、pH6.97-7.84⁴⁷⁾、pH6.8-7.55⁴⁸⁾では大きな誤差は生じないと報告されている。次は温度であるが、8℃での測定誤差に関する報告があるが、

測定機器によりその程度も符号（±）もまちまちである⁴⁹⁾。次に薬剤・物質の干渉に関してだが、Tang et al⁵⁰⁾によると、グルコースオキシダーゼ法による測定においては、高用量のアスコルビン酸があると血糖値が低く測定される。またアセトアミノフェンでは治療量でも容量依存性に血糖値が低く測定され、マンニトールでは浸透圧作用で、血糖値が高く測定されると述べている。

以上の誤差が起こりうる可能性を考慮して、研究2の血糖測定で問題となりうるのは、酸素分圧と血漿・全血血糖値に関してだが、酸素分圧に関しては血糖値補正が困難である。血漿血糖値と全血血糖値の補正に関する報告⁴⁰⁾があり、STG-55測定血糖値を補正した後、ABL800FLEX測定血糖値とのSEG・CEG analysisを探索的に施行した。全血血糖値に定数1.11を乗じて血漿血糖値に換算する方法がInternational Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)から推奨されている。SEG analysisでリスクなしのzoneにデータペアが分類された割合は98.48%であった。先に述べたように補正前はISOの基準を満たしていなかったが、補正後はリスクなし以外のzoneにデータペアが分類された割合が1.52%となり基準を満たした。CEG analysisではzone Aにデータペアが分類された割合が96.6%となり、先に述べたFDAの要件を満たした。このように全血血糖値を血漿血糖値に換算すると、STG-55の血糖測定に関する臨床的精度が高いことがよりわかりやすく示された。

我々の検討で人工心肺時間が大動脈外科手術における HL の決定要因であったことは、これまでの一般心臓血管外科手術の報告^{13-15, 17)}と一致している。しかし、そのメカニズムに関しては研究 2 では検討できていない。一方で、オッズ比を考慮すると大動脈外科手術では、STG-55 の介入により約 80%の術中 HL 発生を抑制できる可能性が示唆された。

Ranucci et al¹³⁾は心臓血管外科手術の CPB 中の HL 発生の決定要因について最高血糖値を指摘し、2 つのメカニズムについて述べている。1) CPB 中の酸素供給不足と血液希釈による臓器低酸素から乳酸が産生される。2) ストレスホルモン・サイトカイン産生によるインスリン抵抗性により、高血糖が誘導される。余剰な血糖は酸化経路からあふれ、乳酸となる。そしてこれらの乳酸は、肝臓で糖新生に利用され、高血糖を招くといった悪循環に繋がっている。しかし、STG-55 から投与された大量のインスリンが、a) 筋肉、脂肪組織におけるグルコース輸送体発現の増加による血糖の細胞内取り込み増加、b) 肝臓における糖新生の抑制、を誘導し、先に述べたメカニズムの悪循環を軽減すると我々は推測する。

最後に、研究 2 の結果から最高血糖値を 178.0 mg/dl 未満に血糖管理することで HL 発生を抑制できる可能性が示唆された。研究 1 の心臓移植の HL 群においては最高血糖値が 258.0 ± 9.0 mg/dl であり、より厳格な血糖管理により、心臓移植における術中

HL が抑制できる可能性が推測される。今後は、心臓移植において STG-55 使用による血糖制御の術中 HL に対する効果を検討したい。

本研究の限界について以下に述べる。まず単施設での経験であり、一般化できないかもしれない点と、もう一つは研究 1 に関しては後方視的研究である点である。

今後の研究課題は、心臓移植術中に STG-55 を使用し、HL 発生の抑制について無作為盲検試験で検証することである。

結論

心臓移植術中高乳酸血症の独立した決定要因は、術中最高血糖値と移植心総虚血時間であることを示した。心臓血管外科手術の術中にベッドサイド型人工臓器による血糖管理は安全に施行でき、血糖値測定の臨床精度も高いことを示した。最後に、大動脈外科手術において STG-55 が術中 HL を抑制する可能性が示され、平均血糖値又は最高血糖値を制御する血糖管理法で術中 HL が抑制できる可能性が示唆された。

謝辞

本研究を行う上で、懇切なるご指導と御鞭撻を賜りました、東京大学医学部附属病院
心臓外科 小野稔教授に深く感謝いたします。

本研究にあたり、多大なる御高配と御指導、御鞭撻を賜りました、東京大学医学部附
属病院心臓外科 木下修助教に心より感謝いたします。

本研究にあたり、御支援頂きました、東京大学医学部附属病院手術部 安原洋教授、
東京大学医学部附属病院麻酔科 山田芳嗣教授、医療機器管理部および臨床研究支援
センターの皆様心より感謝いたします。

引用文献

1. Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Surgery Database.

Available at: <http://www.sts.org/sts-national-database/database-managers/executive-summaries>. Accessed April 27, 2011.
2. Noval-Padillo JA, Serra-Gomez C, Gomez-Sosa L, Hinojosa-Perez R, Huici-Moreno MJ, Adsuar A, Herruzo-Avilés A, Lopez-Romero JL, León-Justel A, Guerrero-Montavez JM. Changes of lactate levels during cardiopulmonary bypass in patients undergoing cardiac transplantation: possible early marker of morbidity and mortality. *Transplant Proc.* 43(6):2249-50, 2011.
3. Nixon JL, Kfoury AG, McCubrey R, Brunisholz K, Bair T, Balling KD, Budge D, Doty J, Rasmusson B, Reid B, Smith H, Thomsen G, Goddard M, Alharethi R. Lactic acidosis after cardiac transplantation: foe or common innocent bystander? *Transplantation.* 99(6):1216-9, 2015.
4. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 29; 334(9):574-9, 1996
5. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med.* 20(1):80-93, 1992.

6. Broder G, Weil MH. Excess lactate: An index of reversibility of shock in human patients. *Science*. 143(3613):1457-9, 1964.
7. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation*. 41(6):989-1001, 1970.
8. Vitek V, Cowley RA. Blood lactate in the prognosis of various forms of shock. *Ann Surg*. 173(2):308-13, 1971.
9. Hsu YC, Hsu CH, Huang GS, Lu CC, Wu ZF, Tsai YT, Lin CY, Lin YC, Tsai CS, Lin TC. Extreme Hyperlactatemia After Heart Transplantation: One Center's Experience. *Transplant Proc*. 47(6):1945-8, 2015.
10. Mak NT, Iqbal S, de Varennes B, Khwaja K. Outcomes of post-cardiac surgery patients with persistent hyperlactatemia in the intensive care unit: a matched cohort study. *J Cardiothorac Surg*. 11:33, 2016.
11. Demers P, Elkouri S, Martineau R, Couturier A, Cartier R. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation. *Ann Thorac Surg*. 70(6):2082-6, 2000.

12. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, Brodaty D. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest*. 123(5):1361-6, 2003.
13. Ranucci M, De Toffol B, Isgrò G, Romitti F, Conti D, Vicentini M. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care*. 10(6):R167, 2006.
14. Raper RF, Cameron G, Walker D, Bowey CJ. Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*. 25(1):46-51, 1997.
15. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 125(6):1438-50, 2003.
16. Robbins RC, Smith JA, Rihakove GH. Low systemic resistance syndrome following heart transplantation. 14th Annual Meeting of the American Society of Transplant Physicians. Chicago: Abstract booklet (P-72) 143, 1994.

17. Attanà P, Lazzeri C, Picariello C, Dini CS, Gensini GF, Valente S.
Lactate and lactate clearance in acute cardiac care patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 1(2):115–21, 2012.
18. Mohacsi P, Pedrazzinia G, Tanner H, Tschanz HU, Hullin R, Carrel T.
Lactic acidosis following heart transplantation: a common phenomenon?
Eur J Heart Fail. 4(2):175–9, 2002.
19. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 345(19):1359–67, 2001.
20. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 360(13):1283–97, 2009.
21. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S, Talmor D. Intensive insulin therapy and mortality

- among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 14;180(8):821-7, 2009.
22. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg*. 63(2):356-61. 1997.
23. McAlister FA, Man J, Bistritz L, Amad H, Tandon P. Diabetes and coronary artery bypass surgery: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care*. 26(5):1518-24, 2003.
24. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 125(5):1007-21, 2003.
25. Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, Furnary AP, Engelman RM, Sadhu AR, Bridges CR, Haan CK, Svedjeholm R, Taegtmeyer H, Shemin RJ. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 87(2):663-9, 2009.

26. 七里元亮, 河盛隆造, 鮎谷佳和, 村田 貞史, 菊池 幹雄, 山崎 義光, 森島 豊彦, 野村 誠, 東堂 龍平, 清水 靖久, 繁田 幸男, 阿部 裕. 人工膵 β 細胞による糖尿病患者の血糖制御. 糖尿病 22 巻 4 号 Page551-558, 1979.
27. Takahashi G, Sato N, Matsumoto N, Shozushima T, Hoshikawa K, Akitomi S, Kikkawa T, Onodera C, Kojika M, Inoue Y, Suzuki K, Wakabayashi G, Endo S. Preliminary study on glucose control with an artificial pancreas in postoperative sepsis patients. Eur Surg Res. 47(1):32-8, 2011.
28. Kono T, Hanazaki K, Yazawa K, Ashizawa S, Fisher WE, Wang XP, Nosé Y, Brunicardi FC. Pancreatic polypeptide administration reduces insulin requirements of artificial pancreas in pancreatectomized dogs. Artif Organs. 29(1):83-7, 2005.
29. Okabayashi T, Nishimori I, Maeda H, Yamashita K, Yatabe T, Hanazaki K. Effect of intensive insulin therapy using a closed-loop glycemic control system in hepatic resection patients: a prospective randomized clinical trial. Diabetes Care. 32(8):1425-7, 2009.
30. Okabayashi T, Nishimori I, Yamashita K, Sugimoto T, Maeda H, Yatabe T, Kohsaki T, Kobayashi M, Hanazaki K. Continuous postoperative blood glucose monitoring and control by artificial pancreas in patients having

- pancreatic resection: a prospective randomized clinical trial. Arch Surg. 144(10):933-7, 2009.
31. Yamashita K, Okabayashi T, Yokoyama T, Yatabe T, Maeda H, Manabe M, Hanazaki K. The accuracy of a continuous blood glucose monitor during surgery. Anesth Analg. 106(1):160-3, 2008.
32. Yamashita K, Okabayashi T, Yokoyama T, Okabayashi T, Yokoyama T, Yatabe T, Maeda H, Manabe M, Hanazaki K. Accuracy and reliability of continuous blood glucose monitor in post-surgical patients. Acta Anaesthesiol Scand. 53(1):66-71, 2009.
33. Tsukamoto Y, Kinoshita Y, Kitagawa H, Munekage M, Munekage E, Takezaki Y, Yatabe T, Yamashita K, Yamazaki R, Okabayashi T, Tarumi M, Kobayashi M, Mishina S, Hanazaki K. Evaluation of a novel artificial pancreas: closed loop glycemic control system with continuous blood glucose monitoring. Artif Organs. 37(4):E67-73, 2013.
34. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 345(19):1368-77, 2001.

35. 谷山松雄、佐藤尚太郎. インスリン感受性の評価 HOMA-R と HOMA- β (新時代の糖尿病学(2)病因・診断・治療研究の進歩) -- (糖尿病の疫学・病態・診断学の進歩 糖尿病検査学の進歩) Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function. 日本臨床 66(-), 208-214, 2008.
36. 梅原伸大, 斎藤聡, 津久井宏行, 山崎健二. Japan SCORE の有用性の検討 Logistic EuroSCORE との比較を含めて. 日心外会誌 42 巻 2 号: 94-102, 2013.
37. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). Eur J Cardiothorac Surg. 16(1):9-13, 1999.
38. Kovatchev BP, Wakeman CA, Breton MD, Kost GJ, Louie RF, Tran NK, Klonoff DC. Computing the surveillance error grid analysis: procedure and examples. J Diabetes Sci Technol. 8(4):673-84, 2014.
39. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. Diabetes Care. 10(5):622-8, 1987.
40. D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Külpmann WR, Larsson L, Lewenstam A, Maas AH, Mager G, Naskalski JW, Okorodudu AO. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose:

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
Scientific Division, Working Group on Selective Electrodes and Point-of-Care Testing (IFCC-SD-WG-SEPOCT). Clin Chem Lab Med. 44(12):1486-90, 2006.

41. Kawahito S, Higuchi S, Mita N, Kitagawa T, Kitahata H. Novel blood sampling method of an artificial endocrine pancreas via the cardiopulmonary bypass circuit. J Artif Organs. 16(4):508-9, 2013.
42. Claridge JA, Crabtree TD, Pelletier SJ, Butler K, Sawyer RG, Young JS. Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients. J Trauma. 48(1):8-14; discussion 14-5, 2000.
43. Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. Diabetes Care. 23(8):1143-8, 2000.
44. International organization for standardization (ISO) 15197: 2013. In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus.

Available at: http://www.iso.org/iso/catalogue_detail?csnumber=54976,

Accessed December 8, 2016.

45. US Food and Drug Administration. Guidance for industry and FDA

staff recommendations: clinical laboratory improvement amendments of

1988 (CLIA) waiver applications for manufacturers of in vitro diagnostic

devices. Available at:

[http://www.fda.gov/MedicalDeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/u](http://www.fda.gov/MedicalDeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm079632.htm)

[cm079632.htm](http://www.fda.gov/MedicalDeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm079632.htm). Accessed December 8, 2016.

46. Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, Buse J. Glucose measurement:

confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes*

Care. 30(2):403–9, 2007.

47. Tang Z, Du X, Louie RF, Kost GJ. Effects of pH on glucose measurements

with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer for point-

of-care testing. *Arch Pathol Lab Med*. 124(4):577–82, 2000.

48. Kost GJ, Vu HT, Inn M, DuPlantier R, Fleisher M, Kroll MH, Spinoso JC.

Multicenter study of whole-blood creatinine, total carbon dioxide

content, and chemistry profiling for laboratory and point-of-care

- testing in critical care in the United States. Crit Care Med. 28(7):2379-89, 2000.
49. Öberg D, Ostenson CG. Performance of glucose dehydrogenase- and glucose oxidase-based blood glucose meters at high altitude and low temperature. Diabetes Care. 28(5):1261, 2005.
50. Tang Z, Du X, Louie RF, Kost GJ. Effects of drugs on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer. Am J Clin Pathol. 124:75-86, 2000.