

論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 星野康弘

(背景)

1. 心臓移植手術と高乳酸血症

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する。乳酸アシドーシスは予後不良の病態であるため、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、厳重にモニターしている。一方で乳酸アシドーシスは低灌流や組織低酸素と関連しており、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。これまでの報告で心臓移植手術の人工心肺 (Cardiopulmonary bypass: CPB) 使用中および移植後の HL に関する報告はあるが、心臓移植術中 HL に関する文献的報告はない。

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、術後成績との関連が指摘されており、HL の決定要因を検討することは意義があると考えられる。これまでの報告で、一般心臓血管外科手術中、及び心臓移植手術後の HL 決定要因に CPB 中の最高血糖値、移植術後の高血糖が挙げられており、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。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

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。我々は、これまで心臓血管外科手術術中血糖管理に関

して人工臓臓(STG-55)を用いた経験がない。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やSTG-55を用いた比較対照試験に関する文献的報告はない。

(研究の目的)

- 1) 心臓移植手術における術中高乳酸血症の頻度と決定要因を明らかにすること。
- 2) 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。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、及び大動脈外科手術において術中高乳酸血症を考慮した血糖管理法。

(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 例を検討した。術中乳酸値 4mmol/l 以上を高乳酸血症(HL)と定義し、術中 HL 発症の決定要因に関して、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%であった。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) が、術中 HL の独立した決定要因であった。

(研究 2 の方法)

対象は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 例で、STG-55 使用の安全性、STG-55 測定血糖値の臨床的精度を検討した。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 を用いて、STG-55 介入による術中 HL 発生に対する効果を検討した。外部対照は、2014 年 6 月から 2015 年 6 月に東京大学医学部附属病院で施行された大動脈外科手術症例 28 例で、全例人工心肺使用例である。最後に大動脈外科手術における平均血糖値、最高血糖値の HL に対する予測能を Receiver operating characteristic curve analysis で検討した。

(研究 2 の結果)

STG-55 使用中低血糖は認められなかった。SEG 分析で、リスクなしが 87.5%、リスクなし以外の割合は 12.5%。補正後は、リスクなしの割合は 98.5%、リスクなし以外の割合が 1.52%であった。CEG 分析で、zone A が 73.5%。補正後は zone A が 96.6%となった。大動脈外科手術症例において HL 発生の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。平均血糖値は 159 mg/dl のとき感度 84.0%、特異度 89.5%で、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)

研究 1 で心臓移植術中の HL 発生頻度は 57.1%であることが示され、これまでの報告の移植手術における CPB 中の HL 発生頻度より高い結果であった。また一般心臓血管外科手術における CPB 中の HL 発生頻度よりも高い結果であった。HL 発生の決定要因は、移植心総虚血時間と術中最高血糖値であった。これまでの報告で、移植後の HL と高血糖の関連が指摘されていたが、本研究でも血糖値と HL の関連が認められ、血糖値制御により HL 発生が抑制できる可能性が示唆された。また、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た。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、より短期間での血糖値モニタリングも必要となる。低血糖の発生なく安全に、より厳格な血糖管理下での HL に関する検討が必要と考えられた。

研究 2 の結果では、心臓血管外科手術の術中血糖管理において、STG-55 が低血糖の発生なく使用できることが示された。STG-55 の血糖測定値は血液ガス分析装置の血糖測定値に対して低くなる傾向が見いだされたが、STG-55 の血糖測定法と血液ガス分析装置の血糖測定法の違いを考慮し、補正を行うことで、その血糖測定の臨床的精度が高いことが示された。次に、STG-55 を使用した大動脈手術症例と大動脈手術症例の historical data との多変量解析の結果から人工心肺時間と STG-55 介入が HL の決定要因であることが示された。人工心肺時間が心臓血管外科手術における HL の決定要因であることは、これまでの報告と一致している。しかし、そのメカニズムに関しては本研究では検討できていない。一方で、STG-55 の介入により、オッズ比を考慮すると約 80%の術中 HL 発生を抑制できる可能性が示唆された。これまでの報告で、心臓血管外科手術における 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られている。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なっている。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、このメカニズムの悪循環を軽減すると推測する。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、HL が抑制できる可能性が推測される。今後は、心臓移植手術において、STG-55 介入による HL に対する効果を検討したい。