

原 著

食道癌周術期における intensive insulin therapy の有用性に関する検討

愛知県がんセンター胸部外科

波戸岡俊三 篠田 雅幸 陶山 元一 光富 徹哉

はじめに：食道癌術後患者で、insulin により血糖を 150mg/dl 以下にコントロールする方法（以下、IIT と略記）の有効性を評価することを目的とした。**対象および方法：**2002 年 1 月から 2003 年 2 月までに食道切除を行った連続 41 症例を対象とした。insulin の持続静注を 17 例に行い、血糖値を 90-150mg/dl の範囲に管理した。insulin 治療を行わなかった 24 例を対照群とした。**結果：**IIT 群では、平均血糖値は 137mg/dl であった。IIT 群で 50mg/dl 以下の低血糖はみられなかった。術後 1, 2, 3 病日の血清アルブミン値は、IIT 群で良好に維持されていた ($P < 0.01$)。炎症のマーカー (C-reactive protein, 白血球数) は、両群で差はなかった。Systemic inflammatory response syndrome 発生期間は、統計学的な有意差はないが IIT 群で短い傾向であった ($P = 0.057$)。術後合併症は、対照群で頻度が高い傾向を示したが、有意な差はなかった ($P = 0.34$)。特に感染症は、IIT 群で頻度が少なかったものの統計学的な有意差は認められなかった ($P = 0.057$)。**考察：**食道癌術後患者で血糖値を 150mg/dl 以下に管理する IIT は、安全に実施可能であり、感染に関連した合併症を減らす可能性がある。

緒 言

術後の耐糖能低下は、手術侵襲により過剰となった catecholamines・cortisol・glucagon・growth hormone などのホルモンおよび tumor necrosis factor α などのサイトカインが insulin 抵抗性を引き起こすことにより生じるとされている^{1,2)}。高血糖は浸透圧利尿により体液バランスを不安定にするのみならず、macrophage や好中球の機能を低下させ、免疫機能に悪影響を与え、炎症を促進するとされている^{2,3)}。1960 年代から心臓手術後など一部の領域で周術期に血糖管理が行われてきたが、心筋保護を目的とした glucose-insulin-potassium (以下、GIK と略記) 療法の一環として位置づけられてきたにすぎなかった。一般外科では、術後一過性にみられる高血糖はいわゆる外科的糖尿病として認識されていたものの、血糖の積極的な管理は実施されてこなかった。Insulin 持続投与による術後高血糖のコントロールが

合併症・死亡率の減少をもたらすかを評価するために、心臓手術後の患者を対象に van den Berghe ら³⁾が行った前向き無作為化比較臨床試験によれば、糖尿病の有無にかかわらず血糖値を 80-110 mg/dl の範囲にする厳しい血糖管理 (intensive insulin therapy; 以下、IIT と略記) は、術後合併症・死亡率が減少するとされている。今回、われわれはこの IIT が食道癌術後の患者に実施可能か、また IIT により術後感染症が減少しうるかを検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象

2001 年 1 月から 2003 年 2 月までに胸部食道癌連続 41 切除例を対象とした。このうち同意の得られた糖尿病 3 例を含む 17 例に IIT を施行した。Insulin を使わなかった残りの 24 例をコントロール群として、両群を比較した。

2. 検討項目

両群間で第 7 病日までの白血球数、血小板数、血清タンパク値、血清アルブミン値、血清ビリルビン値、血清 C-reactive protein (以下、CRP と略

記), systemic inflammatory response syndrome (以下, SIRS と略記) 発生期間, intensive care unit (以下, ICU と略記) 在室日数, 術後合併症, 術後 24, 48 時間目の acute physiology and chronic health evaluation (以下, APACHE II スコアと略記) を比較検討した. SIRS の判定は米国胸部疾患学会, Critical Care Medicine 学会の判定基準に従った⁴⁾. また, IIT 群では術後 1 週間の測定値の平均血糖値および insulin 投与量を, コントロール群では術後 1, 2, 3, 4, 6, 8 病日朝の血糖値を調べた.

3. 周術期管理

血糖管理以外は, 両群とも下記に述べる周術期管理を画的に行った. 麻酔の前投薬投与時(手術開始 1.5 時間前)にステロイドホルモン(methylprednisolone, Solumedrol[®]) 250mg/body および抗生物質を投与した. 予防的抗生物質の投与は原則として第 2 病日までとした.

呼吸管理:

全例, 開胸操作時は分離換気を行った. 手術終了後は人工呼吸器管理とし, 翌朝, 呼吸循環動態の安定を確認した後に抜管した. その後, 痰の咯出状況に応じて気管支鏡による吸痰を行った.

輸液管理:

術中輸液: 12ml/kg/hr で細胞外液を主体とした輸液を行った.

術後輸液: 術当日は 60ml/kg/day で細胞外液を投与した. 第 1 病日は 50ml/kg/day, 第 2, 3 病日は 40ml/kg/day, 第 4 病日以降は 30~40ml/kg/day の輸液を行った. アルブミン製剤は循環動態が不安定でなく, また低アルブミン血症に伴う諸症状が出現しないかぎり使用しなかった. 輸血はヘモグロビン値が 7.0g/dl 以上あれば行わなかった.

栄養管理:

中心静脈栄養と経腸栄養を併用した.

中心静脈栄養; 第 1 病日は 1,000kcal/day, 第 2, 3 病日は 1,400kcal/day 投与し, 第 4 病日は 700kcal/day と減量し, 第 6 病日以降は投与を中止する.

経腸栄養; 術中に空腸瘻を造設し, 第 2 病日か

ら開始した. 経腸栄養剤は第 2 病日に 1kcal/ml で 500ml を投与し, 第 6 病日まで毎日 250ml ずつ増量し, 以降は 1,500ml/day を維持量として投与した. 中心静脈栄養と経腸栄養の総投与カロリーは, 第 1 病日: 1,000kcal/day, 第 2 病日: 1,900 kcal/day, 第 3 病日: 2,150kcal/day, 第 4 病日: 1,700kcal/day, 第 5 病日: 1,950kcal/day, 第 6 病日以降: 1,500kcal/day であった. 第 8 病日に術後透視を行い, 問題がなければ 7 分粥から経口摂取を開始した. 経口開始と同時に輸液を終了し, 摂取状況に応じて経腸栄養剤の量を漸減していった.

血糖管理:

ICU 入室後, 血糖測定を開始し, 3 時間ごとにチェックを行った. 血糖値が 150mg/dl 以上の時点で insulin 投与を開始した. 1IU = 1ml に調整した insulin を 0.5ml/hr から微量持続点滴した. 血糖値が 90~150mg/dl の範囲になるように scale を用いて管理した. Scale は次のようにした. 血糖値 50mg/dl 以下: insulin を off とし, 50% ブドウ糖を静注; 51-89mg/dl: 1IU/hr 投与速度を下げる; 90-150mg/dl: 投与速度維持; 151-300mg/dl: 0.5IU/hr 投与速度を上げる; 301mg/dl 以上: 1IU/hr 投与速度を上げる. 血糖管理は, 第 5 病日まで行い, 糖尿病などで必要があれば投与期間を延長した.

4. 統計学的手法

背景因子の連続変数は, 中央値または平均値 ± SD で表した. Contingency table の検定は Fisher's exact probability test, 両群間の有意差の検定は unpaired t test または Mann-Whitney U test を用いて, 危険率 5% 以下を有意差ありとした. また, 各測定値には平均値の 95% 信頼区間を表示した.

結 果

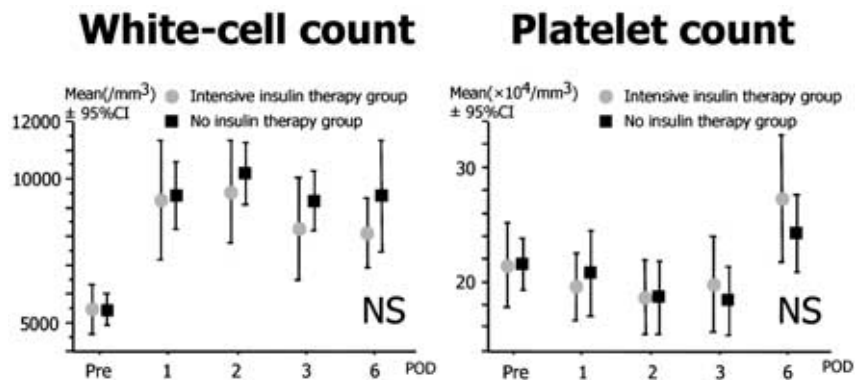
1. 患者背景

IIT 群は 17 例全例が男性であったのに対し, コントロール群は男性 18 例, 女性 6 例で, コントロール群で女性が有意に多かった (P = 0.03). しかし, 年齢, 主占居部位, 手術術式, 手術時間, 術中出血量, 人工呼吸器装着期間, ICU 入室から

Table 1 Base-line characteristics of the patients

		Intensive insulin therapy (N = 17)	No insulin therapy (N = 24)	P value
Sex	Male/Female	17/0	18/6	0.03
Age	Median (yr)	62	64	0.86
Location	Ut	2	3	0.69
	Mt	5	10	
	Lt, Ae	10	11	
Procedure	En Bloc esophagectomy (3 field dissection)	12	19	0.64
	En Bloc esophagectomy (2 field dissection)	3	4	
	Transhiatal esophagectomy	2	0	
	Lower esophagectomy	0	1	
Operation time	Median (min.)	410	385	0.67
Blood loss	Median (g)	450	503	0.35
Duration of ventilatory support	Median (days)	1 (0-21)	1 (0-53)	0.63
APACHE score	First 24 hr (Mean \pm SD)	5.0 \pm 2.4	5.5 \pm 2.6	0.50
	Second 24 hr (Mean \pm SD)	5.4 \pm 2.6	5.6 \pm 2.4	0.84
Length of stay in ICU	Median (days)	7 (3-37)	6 (1-55)	0.90

Fig. 1 Postoperative changes in white-cell and platelet count
(CI = confidence intervals. Pre = preoperative values. POD = postoperative days. NS = Not significant.)



24, 48 時間後の APACHE II score, ICU 滞在日数で, 両群に差はみられなかった (Table 1).

2. 白血球数, 血小板数の変動

第 6 病日までの白血球数の変動をみると, IIT 群はコントロール群に比べて常に低い値で推移していたが 統計学的な有意差は認められなかった. 血小板数の変動も両群間で差はみられなかった (Fig. 1).

3. 血清タンパク値, 血清アルブミン値, 血清ビリルビン値の変動

血清タンパク値は, 第 3 病日まで IIT 群がコントロール群より高い傾向を示したが, 有意差は認められなかった. また, 術前血清アルブミン値は, 群間比較では統計学的に有意差はみられなかったものの, 術後血清アルブミン値は第 6 病日まで IIT 群が高値を保っていた. 病日ごとの比較では, 第 1 病日 (IIT 群の平均 = 3.1g/dl, コントロール群の平均 = 2.8g/dl, P = 0.007), 第 2 病日 (IIT 群の平均 = 2.9g/dl, コントロール群の平均 = 2.6g/dl, P = 0.004), 第 3 病日 (IIT 群の平均 = 3.0g/dl, コ

Fig. 2 Postoperative changes in total protein, albumin, and total bilirubin (CI = confidence intervals. Pre = preoperative values. POD = postoperative days. NS = Not significant.* : P < 0.01)

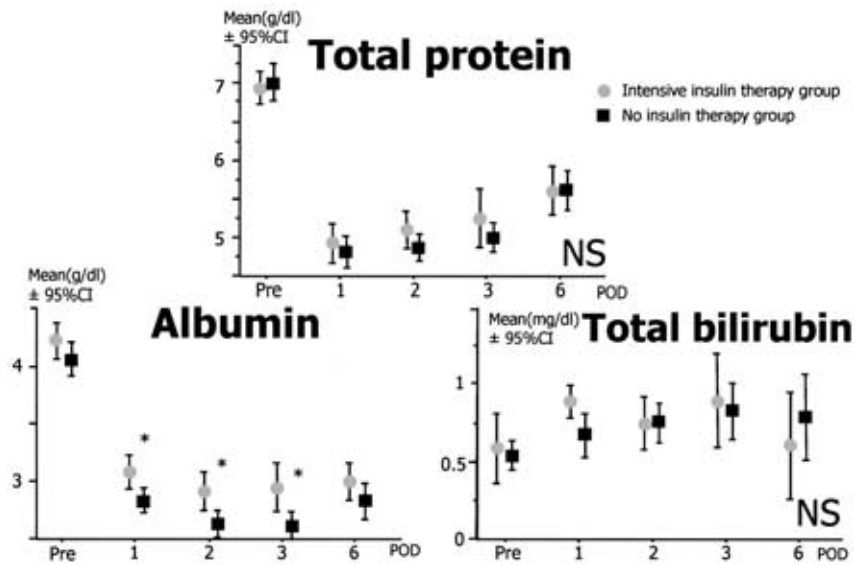
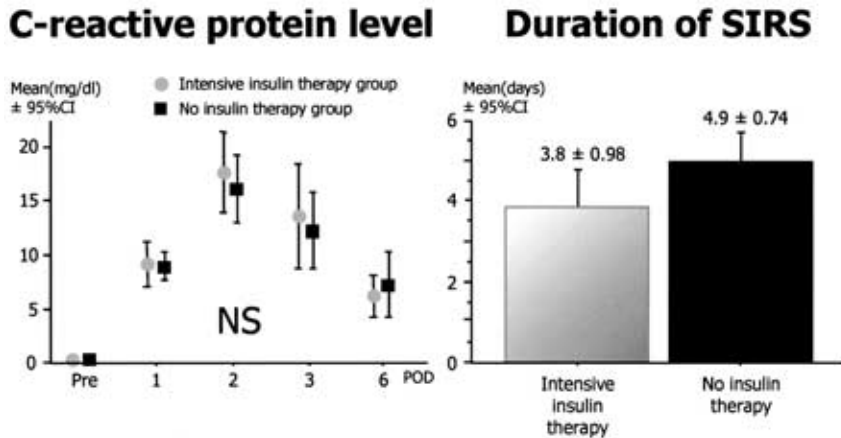


Fig. 3 Postoperative changes in the C-reactive protein level and duration of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) The differences between the two groups were marginal significant (P = 0.0566). (CI = confidence intervals. Pre = preoperative values. POD = postoperative days. NS = Not significant.)



ントロール群の平均 = 2.6g/dl, P = 0.005) で, IIT 群がコントロール群よりも有意に高値を示していた. 高ビリルビン血症はいずれの群にもみられず, 差もなかった (Fig. 2).

4. 血清 CRP 値, SIRS 発生期間

血清 CRP 値は, 両群間で有意な差はなかった. SIRS 発生期間は, コントロール群に比べ IIT 群で短い傾向が認められた (IIT 群: 3.8 ± 0.98 日; コントロール群: 4.9 ± 0.74 日, P = 0.057) (Fig. 3).

5. 血糖値の経時的変化および insulin 使用量

Fig. 4 In the two groups, there were postoperative changes in the blood glucose level. There were changes in the insulin dose per day in the intensive insulin group. (CI = confidence intervals. POD = postoperative days.)

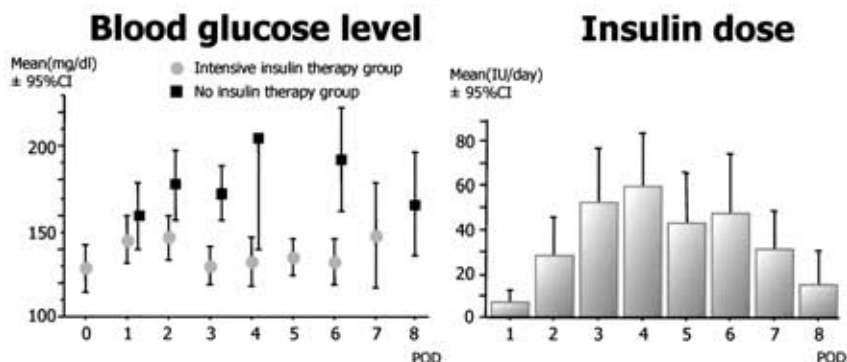


Table 2 Morbidity

Complication	Intensive insulin therapy (N = 17)	No insulin therapy (N = 24)	P value
Arrhythmia	1	4	.38
Recurrent nerve palsy	2	0	.17
Pleural effusion	1	3	.62
Chylothorax	0	1	.99
Catheter fever	0	1	.99
Pneumonia	0	2	.50
Respiratory insufficiency	1	2	.99
Major leak	0	2	.50
Minor leak	2	1	.56
Pyothorax	1	5	.38
Wound infection	0	4	.13
Wound dehiscence	0	1	.99
Complication with infection	1	8	.0565
No complication	11	11	.34

IIT 群では、第7病日までの血糖の平均値は 128 mg/dl から 148mg/dl の範囲であった。50mg/dl 以下の低血糖となった症例はなかった。insulin が不要であった症例は 1 例のみであった。一方、コントロール群では、血糖の平均値は 158mg/dl から 204mg/dl の範囲であった。IIT 群における insulin 使用量は、術後 4 日目まで増加し、その後漸減していた。第 4 病日は insulin 使用量の平均値が 59IU/日であった (Fig. 4) .

6 . 術後合併症

両群の術後合併症の内訳 (重複あり) を示した (Table 2) . 術後合併症は、IIT 群で 6 例/17 例 (35%) , コントロール群で 13 例/24 例 (54%) と、コントロール群で頻度が高い傾向を示したが、有意な差はなかった (P = 0.34) . また、合併症のなかで感染症を、カテーテル熱、肺炎、膿胸、創感染のように発熱を伴う細菌性感染と定義した。Table 2 の下段に示すように感染症は、IIT 群で 1 例/17 例 (6%) , コントロール群で 8 例/24 例 (33%) と、IIT 群で頻度が少なかったものの統計学的な有意差は認められなかった (P = 0.057) .

考 察

周術期における insulin 利用の歴史は古く、1960 年代から心筋梗塞後の患者で心筋の収縮力を高め、エネルギー産生の効率を良くする目的で GIK 療法として用いられてきた⁵⁾ . しかし、British Medical Research Council が行った臨床試験では急性心筋梗塞治療における GIK 療法の有効性は証明されず、その後 GIK 療法は標準治療として臨床的に用いられてこなかった⁶⁾ . 一方、一般外科では、術後一過性に認められる高血糖はいわゆる外科的糖尿病として認識されていたものの、積極的な血糖管理は実施されることはなかった .

最近、この外科的糖尿病を insulin でコントロールすることが有用であるとする研究が報告されつつある . Furnary ら⁷⁾ は、糖尿病を有する心臓手術患者で、血糖を 150-200mg/dl に維持する insulin

の持続投与が、深部胸骨感染症を減少させると報告した。さらに、糖尿病をもつ冠動脈バイパス手術の患者で、死亡率が今までの50%に減少したと報告した⁸⁾。また、van den Berghe ら³⁾は、糖尿病の有無に関係なく心臓外科手術後にICU入室する患者を対象として、insulinの持続投与により血糖値を80-110mg/dlに厳しく管理するIIT群と血糖値を180-200mg/dlで従来通り維持する対照群との無作為化比較試験を行った。その結果、血糖値をより厳しく管理することで、死亡率は8.0%から4.6%に減少し、特に5日以上ICU在室患者にその効果がみられたと述べている。さらに、全在院死亡率が34%、菌血症などの血液感染が46%減少したとしている。これらの研究は、高血糖が糖尿病の有無に関係なく術後に有害な結果を招き、血糖コントロールによりその頻度が減少しうることを強く示唆している。

一般外科領域で糖尿病のない症例に対し術後管理にinsulinを用いて血糖管理をしたという研究は、1983年以降、医中誌およびMEDLINEでわれわれが調べたかぎりではみられなかった。そこで今回、食道癌の術後にIITを適用し、合併症の頻度を減少させようか検討した。施行に当たっては、IITの実施可能性を安全性の面で確認するために、van den Berghe らの方法から血糖の管理基準⁹⁾を一部改変した。これは、糖尿病のない患者にinsulinを投与するため、低血糖を起こさないように考慮したものである。1) 血糖測定を4時間ごとから3時間ごとにした。2) Insulin投与開始の血糖値を110mg/dl以上から150mg/dl以上にした。3) 目標血糖値を80~110mg/dlから90~150mg/dlとした。また、insulin投与量変更後1時間で、血糖値を再度測定した。今回の検討では、低血糖症例は1例もみられず、術後平均血糖値は128-148mg/dlで管理が可能であった。このことから、血糖の管理は原法のままで施行しうると考えられた。

従来のsliding scale法では、血糖値が150または200mg/dl以上でinsulinの皮下注を開始し、3ないし4時間ごとに血糖をチェックしている。本研究はvan den Berghe ら³⁾の目標血糖値80~110

mg/dlよりやや高値であるが、従来のsliding scale法よりも90~150mg/dlとかなり厳密な目標を設定した。従来法は1単位ごとの間欠的な皮下投与であるため、3ないし4時間ごとのチェックでは、血糖値の微調整が難しく血糖値の管理目標を低くかつ狭い幅で設定することは困難である。従来法に比べて、微量持続点滴法ではinsulinの血中濃度を一定に保つことができ、血糖値の変動幅が小さいので厳密な管理が可能であった。

本研究では経験しなかったが、低血糖以外にもinsulinには重大な副作用として過敏反応と抵抗性があるので、皮膚testを行っておくべきであろう。

われわれの検討では、統計学的に有意差は認められなかったが、IIT群の術後感染症はコントロール群と比べて少ない傾向を示し、SIRSの期間も短縮していた。これらの事実は、血糖管理以外は同一の術後管理を行っているため、IITが感染症の減少とSIRSの期間の短縮に良好な影響を与えている可能性を示唆している。これに関連して、Das¹⁰⁾は、insulinそのものがTNF α とmacrophage inhibitory factorのサイトカイン産生を直接抑制し、抗炎症効果を発揮すると述べている。

また、術後血清アルブミン値は第6病日までIIT群の方が高値を保っていた。Insulinは糖代謝のみならず、protein-sparing effectがあり蛋白代謝にも影響を与えるとされている¹¹⁾。すなわち、異化が起こっている患者にブドウ糖だけでなくinsulinを同時に投与すると蛋白分解の抑制が生じるというものである。また、外因性insulinの投与により骨格筋での蛋白合成が促進するといった報告もみられる¹²⁾。今回、IIT群で血清蛋白および血清アルブミンがより高値で維持されていたのは、このinsulinによる蛋白増加作用が関与していたのではないかと考えられた。

さらに、合併症にとどまらず、insulin投与と高血糖コントロールとのどちらが手術死亡率に大きな影響を与えるかを検討した心臓外科手術患者を対象とした無作為化比較試験で、insulin投与量よりも血糖コントロールが重要であると結論された¹³⁾。同様にvan den Berghe ら⁹⁾が行った多変量

解析でも, 1日あたりの insulin 投与量と平均血糖値は手術死亡に対する独立した予測因子であり, insulin の投与量が増えれば転帰が不良で, 血糖値が低ければ良好な転帰をとるとされている。しかし, これらの研究ではどこまで血糖値を下げたらいいか現時点では分かっていない。

食道癌の術後患者は, 通常第7病日までは禁食である。その間, 経静脈的または経腸的に一定の速度で栄養輸液管理が行われるので, 血糖値が急激な変動をきたすことは少ない。この点でも, 食道癌の術後患者は insulin の持続静脈内投与のよい適応となりうる。

血糖値を insulin で 90-150mg/dl に維持するというわれわれの方法は, 糖尿病の有無に関係なく食道癌術後の患者で安全に実施可能で, 術後感染症の減少, SIRS 期間の短縮および血清アルブミンの維持に優れていた。食道癌手術は侵襲が大きいいため, IIT が術後管理に有用な方法であるか否かは重要な検討課題である。今後, insulin の投与開始時期 (ICU 帰室時ではなく, 術中から開始すべきか), 目標血糖値の設定, insulin 投与期間などについて引き続き詳細に検討するとともに, 無作為化比較試験により IIT が evidence となりうるか検証する必要があると考えている。

本論文の要旨は第 103 回日本外科学会総会(2003年6月札幌)で発表した。

文 献

- 1) Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A : Insulin resistance and elective surgery. *Surgery* 128 : 757-760, 2000
- 2) Montori VM, Bistrian BR, McMahon MM : Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA* 288 : 2167-2169, 2002
- 3) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al : Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345 : 1359-1367, 2001
- 4) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20 : 864-874, 1992
- 5) Doenst T, Bothe W, Beyersdorf F : Therapy with insulin in cardiac surgery : controversies and possible solutions. *Ann Thorac Surg* 75 : S721-S728, 2003
- 6) Medical Research Council Working Party MR : Potassium, glucose, and insulin treatment for acute myocardial infarction. *Lancet* 2 : 1355-1360, 1968
- 7) Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL et al : Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 67 : 352-360, 1999
- 8) Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL et al : Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125 : 1007-1021, 2003
- 9) Hirsch IB, Coviello A : Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 346 : 1586-1588, 2002
- 10) Das UN : Is insulin an antiinflammatory molecule? *Nutrition* 17 : 409-413, 2001
- 11) Woolfson AM, Heatley RV, Allison SP : Insulin to inhibit protein catabolism after injury. *N Engl J Med* 300 : 14-17, 1979
- 12) Sakurai Y, Aarsland A, Herndon DN et al : Stimulation of muscle protein synthesis by long-term insulin infusion in severely burned patients. *Ann Surg* 222 : 283-294, 1995
- 13) Finney SJ, Zekveld C, Elia A et al : Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 290 : 2041-2047, 2003

Intensive Insulin Therapy after Surgery in Patients with Esophageal Cancer

Shunzo Hatooka, Masayuki Shinoda, Motokazu Suyama and Tetsuya Mitsudomi
Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center Hospital

Purpose : We evaluated the clinical efficacy of the normalization of blood glucose levels in postoperative patients with esophageal cancer. **Patients and methods :** We reviewed the records of 41 patients with esophageal cancer who underwent esophagectomy between January 1, 2002, and February 28, 2003. They were categorized into a control group (24) which received no insulin therapy, and an intensive insulin therapy group (17) which underwent continuous insulin pump infusion when blood glucose exceeded 150 mg/dl. Infusion was adjusted to maintain a level between 90 and 150 mg/dl. We retrospectively analyzed 12 clinical variables using an unpaired t test and Fisher's exact probability test. **Results :** In the intensive insulin group, the blood glucose level was maintained at a mean 137 mg/dl. Hypoglycemia(defined as a blood glucose level of 50 mg/dl or less) did not occur in any patient in this group. Albumin was significantly higher in the intensive insulin therapy group than in the control group on postoperative days 1, 2, and 3($P < 0.01$). No difference was seen in markers for inflammation(C-reactive protein level, and white-cell count)between groups. The duration of systemic inflammatory response syndrome was shorter in the intensive insulin therapy group, although not statistically significant ($P = 0.057$) The number of patients experiencing postoperative infection was nearly significantly smaller in the intensive insulin therapy group ($P = 0.057$) **Conclusion :** Intensive insulin therapy to maintain blood glucose at or below 150 mg/dl is safe and feasible, and may reduce infectious complications after esophageal surgery.

Key words : blood glucose, hyperglycemia, insulin, postoperative care, esophageal neoplasms

[Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 1595 - 1602, 2004]

Reprint requests : Shunzo Hatooka Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center Hospital
1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya, 464-8681 JAPAN

Accepted : April 28, 2004