

糖尿病合併末期癌入院患者の低血糖と血糖変動幅は 入院後生存率と関連

武石 宗一 森 昭裕 河合美由花 吉田 洋平
蜂谷 紘基 湯村 崇之 伊藤 隼 澁谷 高志
伏見 宣俊 大橋 憲嗣 河合 洋美

要約：糖尿病合併末期癌入院患者の癌予後因子、血糖変動と入院後生存率（生存率）との関連を検討した。入院し血糖値を1日3回以上測定した糖尿病合併末期癌患者504例を後ろ向きに解析した。癌予後因子（白血球、C反応性蛋白、アルブミン、ヘモグロビン、乳酸脱水素酵素、尿素窒素）の入院初日および入院中の変化値（退院日－入院初日）、入院中に測定したすべての血糖値から算出した血糖変動因子（平均血糖値、標準偏差、変動係数、1日平均血糖リスク範囲、低血糖の有無）と生存率との関係をCox比例ハザードモデルにて検討した。単変量解析の結果、癌予後因子はいずれも生存率に関連しなかったが、血糖変動因子はいずれも有意に生存率に関連した。多変量解析（ステップワイズ法）にて調整した結果、血糖変動因子はすべて独立して有意に生存率に関連した。糖尿病合併癌患者では血糖変動因子が癌予後因子より生存率に関連することが示された。

Key words：低血糖、血糖変動、糖尿病、癌、生存率

〔糖尿病 60(6)：425～433, 2017〕

緒 言

糖尿病は種々の癌の発症リスク増加と関連している¹⁻³。また、糖尿病は癌患者の予後とも関連している⁴⁻⁶。良好なグリコヘモグロビン（HbA1c）値が末期癌患者の生存期間を有意に延長させることが報告されている⁷。

大規模臨床研究より低血糖は患者予後に大きく関与することが分かってきたが^{8,9}、集中治療室（ICU）患者¹⁰⁻¹²のみならずICU以外の糖尿病入院患者^{13,14}など急性の病態においても低血糖は死亡率に関係していることが報告されている。また血糖変動幅も低血糖と同様、ICU患者¹²、非重症入院患者^{14,15}に関わらず急性の病態において死亡率と関係していることが報告されている。このように重症状態にある患者では低血糖や血糖変動幅が大きいと死亡率が増加すると捉えることができる。

一方、一般的に癌の予後は白血球（WBC）、C反応性

蛋白（CRP）、アルブミン（Alb）、ヘモグロビン（Hb）、乳酸脱水素酵素（LDH）、尿素窒素（BUN）が予後因子（癌予後因子）として報告されている¹⁶⁻¹⁸が、末期癌患者は少なからず重症な状態にあること、糖尿病合併末期癌患者では血糖変動も予後に関係すると推定される。血糖変動を評価する指標は、標準偏差（SD）^{19,20}、変動係数（CV）^{21,22}に加え、最近1日平均血糖リスク範囲（ADRR）という新しい指標が提唱されている。この指標は血糖変動性の中でも特に重症低血糖や重症高血糖を等しく予測するのに優れ、将来の高血糖および低血糖と強く関連することが報告されている²³。

そこで今回われわれは、糖尿病合併末期癌で入院し、血糖コントロール介入を行った患者を対象に癌予後因子、血糖変動が入院後生存率に関連するかを検討した。

対象と方法

2009年11月～2015年10月の6年間に入院した計

社会医療法人杏嶺会一宮西病院内分泌・糖尿病内科（〒494-0001 愛知県一宮市開明字平1番地）

連絡先：武石宗一（〒494-0001 愛知県一宮市開明字平1番地 社会医療法人杏嶺会一宮西病院内分泌・糖尿病内科）

受付日：2016年11月1日／採択日：2017年2月9日

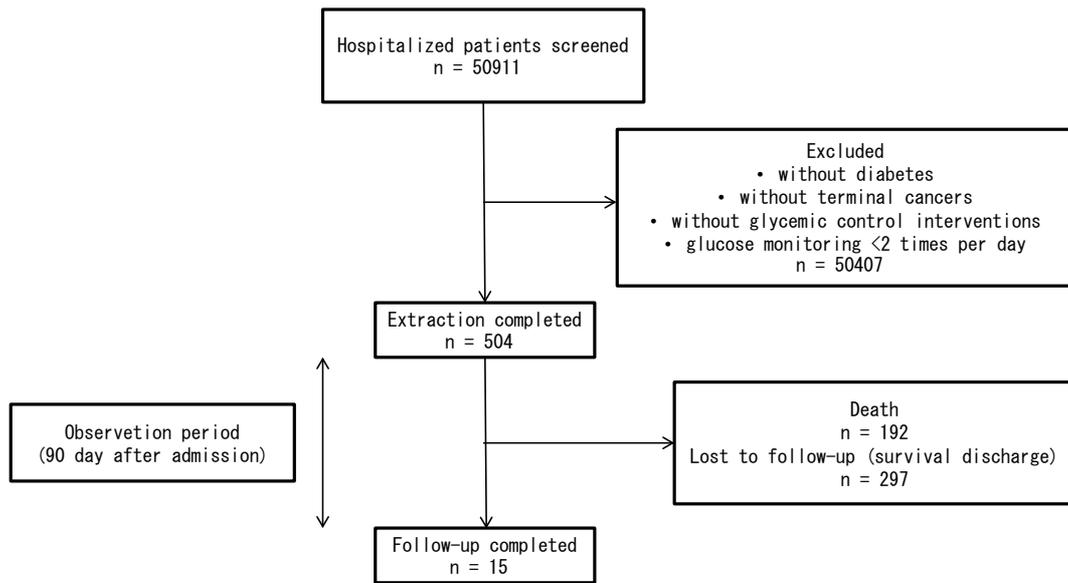


Fig. 1 Flow chart from screening to the end of observation.

50911 症例をレトロスペクティブに検討した。血糖コントロール介入のため血糖値を 1 日 3 回以上測定した糖尿病合併末期癌患者を抽出した (Fig. 1)。抽出方法は電子カルテ、電子レセプトなどからの病名検索により行った。測定血糖値は入院期間や入院病棟等にかかわらずすべて均等に扱った。除外基準は、入院中の総血糖測定回数が 6 回未満とした。血糖値は (ACCU-CHEK Aviva ; Roche Diabetes Care GmbH, Indianapolis, IN, USA) にて測定された。入院後生存率は参考文献に基づき入院後 90 日以内で評価した¹⁵⁾。末期癌は stage IV と定義した。本研究は一宮西病院の倫理委員会の承認 (承認番号 201524, 承認日 2016 年 3 月 23 日) を得ており、すべての患者のデータは匿名で扱われている。

年齢、性別、body mass index (BMI)、HbA1c、癌予後因子 (WBC, CRP, Alb, Hb, LDH, BUN) の入院初日および入院中の変化 (退院日 - 入院初日) の値を抽出した。低血糖は入院中に発症した血糖値 70 mg/dL 未満のものと定義した。低血糖の有無 (低血糖)、血糖変動幅 (ADRR, CV, SD)、平均血糖値は入院中に測定されたすべての血糖値から算出した。ADRR は血糖値を低血糖及び高血糖領域で左右対称に正規分布するよう補正し、それをリスク値に変換し、全測定日数にわたる低血糖リスク値、高血糖リスク値から 1 日あたりのリスク範囲の平均を算出した。入院時の各糖尿病治療薬の使用の有無を評価した。これら因子と入院後生存率との関係を比例ハザード性の仮定を確認したうえで Cox 比例ハザードモデルにて解析した。説明変数同士の相関係数が 0.6 以上のものは多重共線性のため説明変数から除外した。危険率 5% 未満を有意とし、

データは平均値 ± 標準偏差で表した。

結果

対象患者の抽出開始から観察期間終了 (入院後 90 日) までのフローチャートを Fig. 1 に示す。血糖コントロール介入患者数は 504 人 (男性 378 人, 女性 126 人) であった。癌の内訳は、消化器癌が 95 例 (18.8%), 肝胆膵癌が 155 例 (30.8%), 肺癌が 170 人 (33.7%), その他が 84 人 (16.7%) であった。検討した血糖測定値は総計 41539 回であった。1 日の血糖測定回数は 4.4 ± 1.1 回、入院中の総血糖測定回数は 82.4 ± 62.4 回であった。ADRR の算出において、SMBG の測定回数が 3 回以上とともに 2 週間以上の計測が必要とされるが、本研究において血糖測定が 2 週間未満の症例数は 39 例 (7.7%) と少数であり、本研究結果の ADRR の値は妥当と考える。血糖コントロールは種々の経口糖尿病薬や基礎インスリンをベースにおこなわれ、高血糖に対しては適宜スケールによるインスリン投与を併用されていた。患者背景を Table 1 に示す。

単変量解析の結果、年齢、性別、BMI、HbA1c、癌予後因子 (入院初日、入院中の変化の値)、糖尿病治療薬は、いずれも入院後生存率に有意に関連しなかった。一方、低血糖の存在、ADRR の上昇、CV の上昇、SD の上昇、平均血糖値の上昇、1 日の血糖測定回数の上昇はそれぞれ入院後生存率の低下に有意に関連した。入院中の総血糖測定回数の上昇は入院後生存率の上昇に有意に関連した (Table 1)。

説明変数としての多重共線性を評価するために、ADRR, CV, SD, 平均血糖値, 1 日の血糖測定回数, 入院中の総血糖測定回数同士の相関関係を評価した結

Table 1 Characteristics of patients and the relationship between the factors (glycaemic control and prognostic factors for cancer) and the survival rate after admission ('survival rate')

Characteristic (Variable)				Survival rate after admission	
	Survivors	Deceased	Total	HR (95 % CI)	p
N (Male / Female) (Male sex, n)	319 (243/76)	185 (135/50)	504 (378/126)	1.00 (0.98-1.01)	0.76
Type 1 diabetes / Type 2 diabetes, n	1/318	0/185	1/503		
Digestive cancer, n (%)	75 (23.5)	20 (10.8)	95 (18.8)		
Hepatobiliary and pancreatic cancer, n (%)	82 (25.7)	73 (39.5)	155 (30.8)		
Lung cancer, n (%)	108 (33.9)	62 (33.5)	170 (33.7)		
The others, n (%)	54 (16.9)	30 (16.2)	84 (16.7)		
Age, years	73.0 ± 8.6	73.9 ± 8.1	73.3 ± 8.5	1.15 (0.83-1.59)	0.41
BMI, kg/m ²	22.9 ± 4.6	21.7 ± 4.8	22.4 ± 4.7	0.97 (0.94-1.01)	0.14
HbA1c (NGSP), %	6.9 ± 1.2	7.1 ± 1.4	7.0 ± 1.3	1.10 (0.98-1.22)	0.1
HbA1c (IFCC), mmol/mol	47.2 ± 27.2	53.8 ± 15.6	51.5 ± 13.3		
WBC, /μL	6929.2 ± 3364.8	7029.7 ± 3121.1	6966.1 ± 3274.7	1.00 (1.00-1.00)	0.09
CRP, mg/dL	2.4 ± 3.8	2.7 ± 4.0	2.5 ± 3.9	0.99 (0.96-1.03)	0.75
Alb, g/dL	3.6 ± 0.6	3.6 ± 0.6	3.6 ± 0.6	0.95 (0.75-1.20)	0.66
Hb, g/dL	12.5 ± 6.1	11.9 ± 2.2	12.2 ± 5.0	0.95 (0.89-1.02)	0.15
LDH, IU/L	241.2 ± 231.6	250.7 ± 126.9	244.7 ± 199.7	1.00 (1.00-1.00)	0.7
BUN, mg/dL	17.0 ± 9.2	17.9 ± 10.1	17.3 ± 9.6	1.00 (0.99-1.01)	0.81
BT, °C	36.6 ± 0.5	36.6 ± 0.5	36.6 ± 0.5	1.30 (0.98-1.73)	0.07
Change in WBC, mg/dL	-477.7 ± 3317.7	-441.1 ± 3089.8	-464.3 ± 3232.9	1.00 (1.00-1.00)	0.27
Change in CRP, mg/dL	-0.4 ± 3.5	-0.2 ± 3.8	-0.3 ± 3.6	1.02 (0.98-1.06)	0.39
Change in Alb, g/dL	-0.2 ± 0.5	-0.1 ± 0.4	-0.2 ± 0.4	1.29 (0.91-1.83)	0.15
Change in Hb, g/dL	-0.1 ± 14.5	-0.4 ± 1.6	-0.2 ± 11.5	1.00 (0.98-1.02)	0.97
Change in LDH, IU/L	-20.2 ± 207.0	-18.1 ± 68.7	-19.4 ± 169.8	1.00 (1.00-1.00)	0.48
Change in BUN, mg/dL	-2.1 ± 7.5	-1.0 ± 10.5	-1.7 ± 8.8	1.01 (1.00-1.02)	0.14
Change in BT, °C	-0.1 ± 0.7	-0.0 ± 0.7	-0.1 ± 0.7	0.94 (0.76-1.15)	0.55
Mean glucose level, mg/dL	159.2 ± 42.0	203.1 ± 59.6	175.3 ± 53.5	1.01 (1.01-1.01)	<0.0001
SD, mg/dL	40.4 ± 21.0	71.4 ± 27.1	51.8 ± 27.8	1.02 (1.01-1.02)	<0.0001
CV, %	24.5 ± 9.4	35.2 ± 9.1	28.4 ± 10.6	1.04 (1.03-1.06)	<0.0001
ADRR	13.0 ± 11.0	26.9 ± 14.7	18.2 ± 14.2	1.04 (1.03-1.05)	<0.0001
Hypoglycemia, n (%)	31 (9.7)	85 (45.9)	116 (23.0)	1.58 (1.18-2.12)	0.002
Number of blood measurements					
Per day	4.2 ± 1.2	4.6 ± 1.1	4.4 ± 1.1	1.27 (1.12-1.44)	0.0002
During the hospitalization	74.6 ± 62.8	95.9 ± 59.5	82.4 ± 62.4	0.99 (0.99-0.99)	<0.0001
Length of stay, day	23.3 ± 25.7	26.9 ± 19.4	24.6 ± 23.6		
Mortality, n (%)	0 (0)	185 (100)	185 (36.7)		
Prehospital antidiabetic agent					
Sulfonylurea agent, n (%)	82 (25.7)	53 (28.6)	135 (26.8)	0.99 (0.72-1.36)	0.93
Metformin, n (%)	87 (27.3)	49 (26.5)	136 (27.0)	0.76 (0.55-1.06)	0.11
Thiazolidinediones, n (%)	58 (18.2)	38 (20.5)	96 (19.0)	1.08 (0.76-1.55)	0.66
α-glucosidase inhibitor, n (%)	57 (17.9)	20 (10.8)	77 (15.3)	0.71 (0.45-1.14)	0.15
Insulin, n (%)	74 (23.2)	42 (22.7)	116 (23.0)	1.18 (0.84-1.67)	0.34
DPP-4 inhibitors, n (%)	137 (42.9)	90 (48.6)	227 (45.0)	0.92 (0.69-1.23)	0.59
GLP-1 receptor agonists, n (%)	4 (1.3)	5 (2.7)	9 (1.8)	2.35 (0.96-5.72)	0.06
Rapid-acting insulin secretagogue, n (%)	16 (5.0)	4 (2.2)	20 (4.0)	0.44 (0.16-1.19)	0.11
SGLT 2 inhibitor, n (%)	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.4)	5.42 (0.75-39.09)	0.09
Insulin regimen in the hospital					
Insulin sliding scale, n (%)	209 (66.8)	124 (67.0)	333 (66.1)	0.79 (0.58-1.07)	0.12
Basal-bolus, n (%)	21 (6.6)	9 (4.9)	30 (6.0)	1.79 (0.87-3.67)	0.11
Basal insulin only, n (%)	9 (2.8)	7 (3.8)	16 (3.2)	1.21 (0.56-2.57)	0.63
The others, n (%)	9 (2.8)	4 (2.2)	13 (2.6)	0.71 (0.23-2.22)	0.56
Not receive any insulin treatment, n (%)	66 (20.7)	46 (24.9)	112 (22.2)	1.14 (0.82-1.61)	0.44

The data are shown as the mean and SD. The data were analysed with a univariate Cox proportional hazards model. Hypoglycaemia is defined as any documented in-hospital episode of glucose <70 mg/dL.

BMI: body mass index, HbA1c: glycosylated haemoglobin, WBC: white blood cell, CRP: C-reactive protein, Alb: Albumin, Hb: haemoglobin, LDH: lactate dehydrogenase, BUN: blood urea nitrogen, BT: body temperature, SD: standard deviation, CV: coefficient of variation, ADRR: average daily risk range, DPP: dipeptidyl-peptidase, GLP: glucagon-like peptide, SGLT: Sodium glucose co-transporter

Table 2 The relationship between the ‘survival rate’ and the factors significantly associated with the ‘survival rate’ (adjusted).

Variable	Survival rate after admission							
	ADRR model		CV model		SD model		Mean glucose level model	
	HR (95 % CI)	p	HR (95 % CI)	p	HR (95 % CI)	p	HR (95 % CI)	p
Mean glucose level, mg/dL			1.01 (1.01-1.01)	<0.0001			1.01 (1.01-1.01)	<0.0001
SD, mg/dL					1.02 (1.01-1.02)	<0.0001		
CV, %			1.02 (1.00-1.04)	0.01			1.02 (1.00-1.04)	0.01
ADRR	1.04 (1.03-1.05)	<0.0001						
Hypoglycemia, n (%)	1.52 (1.13-2.03)	0.006	1.52 (1.08-2.12)	0.02			1.52 (1.08-2.12)	0.02
Number of blood measurements (per day)					1.16 (1.02-1.31)	0.02		

The data were analysed with a stepwise multivariate Cox proportional hazards model. Factors with a correlation coefficient >0.6 were eliminated as explanatory variables because of multicollinearity.

ADRR model: The model in which factors strongly correlated with the ADRR (correlation coefficient >0.6) were eliminated as explanatory variables.

CV model: The model in which factors strongly correlated with the CV (correlation coefficient >0.6) were eliminated as explanatory variables.

SD model: The model in which factors strongly correlated with the SD (correlation coefficient >0.6) were eliminated as explanatory variables.

Mean glucose level model: The model in which factors strongly correlated with the mean glucose level (correlation coefficient >0.6) were eliminated as explanatory variables.

果, すべての組み合わせにおいて有意な相関を認めた (p=0.02~<0.0001: スピアマンの順位相関係数). 相関係数は, CV と平均血糖値の関係以外の ADRR, CV, SD, 平均血糖値同士すべての関係, 1日の血糖測定回数と入院中の総血糖測定回数の関係において 0.6 以上であった. 単変量解析の結果を踏まえ本研究における説明変数としての意義を考慮し, 1日の血糖測定回数を採用し入院中の総血糖測定回数を除外した. 多変量解析 (ステップワイズ法: 変数増減法, 赤池情報量規準 (AIC)) にて調整した結果を以下に示す. ADRR モデルにおいては, 低血糖の存在, ADRR の上昇は入院後生存率の低下に有意に関連し, 低血糖の存在により死亡リスクが 52%増加し (HR 1.52 (95% CI 1.13-2.03) p=0.006), ADRR が 1 上昇するにつれ死亡リスクが 4%増加した (HR 1.04 (95% CI 1.03-1.05) p<0.0001). CV モデルにおいては, 低血糖の存在, CV の上昇, 平均血糖値の上昇は入院後生存率の低下に有意に関連し, 低血糖の存在により死亡リスクが 52%増加し (HR 1.52 (95% CI 1.08-2.12) p=0.02), CV が 1%上昇するにつれ死亡リスクが 2%増加し (HR 1.02 (95% CI 1.00-1.04) p=0.01), 平均血糖値が 1 mg/dL 上昇するにつれ死亡リスクが 1%増加した (HR 1.01

(95% CI 1.01-1.01) p<0.0001). SD モデルにおいては, SD の上昇, 1日の血糖測定回数の上昇は入院後生存率の低下に有意に関連し, SD が 1 mg/dL 上昇するにつれ死亡リスクが 2%増加し (HR 1.02 (95% CI 1.01-1.02) p<0.0001), 1日の血糖測定回数が 1 回上昇するにつれ死亡リスクが 16%増加した (HR 1.16 (95% CI 1.02-1.31) p=0.02). 平均血糖値モデルにおいては, 低血糖の存在, CV の上昇, 平均血糖値の上昇は入院後生存率の低下に有意に関連し, 低血糖の存在により死亡リスクが 52%増加し (HR 1.52 (95% CI 1.08-2.12) p=0.02), CV が 1%上昇するにつれ死亡リスクが 2%増加し (HR 1.02 (95% CI 1.00-1.04) p=0.01), 平均血糖値が 1 mg/dL 上昇するにつれ死亡リスクが 1%増加した (HR 1.01 (95% CI 1.01-1.01) p<0.0001) (Table 2).

癌種別に入院後生存率と血糖変動因子との関連を解析 (多重共線性を考慮したステップワイズ法: 変数増減法) した結果, 消化器癌では ADRR の上昇, SD の上昇, 平均血糖値の上昇が, 肝胆膵癌では ADRR の上昇, CV の上昇, SD の上昇, 平均血糖値の上昇が, 肺癌では ADRR の上昇, SD の上昇, 平均血糖値の上昇が, その他では低血糖の存在, ADRR の上昇, SD の上昇, 平均血糖値の上昇が, それぞれ入院後生存率

の低下と有意に関連した (HR 1.01~2.8 $p < 0.0001 \sim 0.045$).

死亡例における入院後生存期間と血糖変動因子との関連を重回帰分析 (多重共線性を考慮したステップワイズ法: 変数増減法) にて解析した結果, ADRR, SD, 平均血糖値の上昇は入院後生存期間の減少と有意に関連した ($\beta = -0.21 \sim -0.2$ $p = 0.003 \sim 0.008$). 一方, 低血糖の存在は入院後生存期間の増加と有意に関連した ($\beta = 0.2$ $p = 0.004$).

ロジスティック回帰分析を用いて血糖変動指標と低血糖の存在との関係を検討した. 単変量解析の結果, 平均血糖値は低血糖の存在に有意に関連しなかった (odds ratio [OR] 1.00 (95 % CI 0.99-1.00) $p = 0.39$). ADRR の上昇, CV の上昇, SD の上昇は低血糖の存在に有意に関連した.

多変量解析にて調整した結果, ADRR モデルにおいては, ADRR の上昇は低血糖の存在に有意に関連し, ADRR が 1 上昇するにつれ低血糖発症リスクが 2 % 増加した (OR 1.02 (95 % CI 1.01-1.03) $p = 0.007$). CV モデルにおいては, CV の上昇は低血糖の存在に有意に関連し, CV が 1 % 上昇するにつれ低血糖発症リスクが 15 % 増加した (OR 1.15 (95 % CI 1.11-1.18) $p < 0.0001$). SD モデルにおいては, SD の上昇は低血糖の存在に有意に関連し, SD が 1 mg/dL 上昇するにつれ低血糖発症リスクが 2 % 増加した (OR 1.02 (95 % CI 1.02-1.03) $p < 0.0001$).

Receiver operating characteristic analysis (ROC 解析) を用いて, 死亡リスクの予測能が最も高い ADRR, CV, SD のカットオフ値 (斜線から最も離れた点) を算出した. ADRR に関しては, 死亡リスクの予測能が最も高くなるカットオフ値は 16.3 であり, 感度は 76 %, 特異度は 75 % であった. Area under the curve (AUC) は 0.81 (95 % CI 0.77-0.85; $p < 0.0001$) であった. CV に関しては, 死亡リスクの予測能が最も高くなるカットオフ値は 29.6 % であり, 感度は 77 %, 特異度は 77 % であった. AUC は 0.8 (95 % CI 0.76-0.84; $p < 0.0001$) であった. SD に関しては, 死亡リスクの予測能が最も高くなるカットオフ値は 49.4 mg/dL であり, 感度は 85 %, 特異度は 73 % であった. AUC は 0.84 (95 % CI 0.8-0.87; $p < 0.0001$) であった (Fig. 2).

低血糖の有無と血糖変動の程度によって対象患者を層別化し, 入院後生存率において比較検討した. 対象患者を層別化したものを Table 3 に示す. 対象患者は血糖変動の程度 (ROC 解析にて算出された死亡リスクの予測能が最も高いカットオフ値 [ADRR 15, CV 30 %, SD 50 mg/dL]), そして低血糖の有無にて層別化された. 低血糖と ADRR にて層別化された場合, ADRR カテゴリー 2, 3, 4 の対象患者の入院後生存率

は ADRR カテゴリー 1 に比べ有意に低い (それぞれ 192 %, 412 %, 394 % の低下) 結果であった (それぞれ HR 2.92; 95 % CI 1.59-5.36; $p = 0.0005$, HR 5.12; 95 % CI 3.16-8.29; $p < 0.0001$, HR 4.94; 95 % CI 3.00-8.13; $p < 0.0001$). 低血糖と CV にて層別化された場合, CV カテゴリー 3 と 4 の対象患者の入院後生存率は CV カテゴリー 1 に比べ有意に低い (それぞれ 231 %, 204 % の低下) 結果であった (それぞれ HR 3.31; 95 % CI 2.19-4.99; $p < 0.0001$, HR 3.04; 95 % CI 2.02-4.56; $p < 0.0001$). 低血糖と SD にて層別化された場合, SD カテゴリー 2, 3, 4 の対象患者の入院後生存率は SD カテゴリー 1 に比べ有意に低い (それぞれ 240 %, 685 %, 553 % の低下) 結果であった (それぞれ HR 3.40; 95 % CI 1.68-6.88; $p = 0.0007$, HR 7.85; 95 % CI 4.53-13.60; $p < 0.0001$, HR 6.53; 95 % CI 3.73-11.46; $p < 0.0001$) (Table 3).

インスリンスライディングスケールの使用の有無と入院後生存率, 低血糖, ADRR, CV, SD, 平均血糖値との関連を Cox 比例ハザードモデル, ロジスティック回帰分析, 単回帰分析にて検討した結果, いずれも有意な関連を認めなかった (それぞれ HR 0.79; 95 % CI 0.58-1.07; $p = 0.12$, OR 1.11; 95 % CI 0.71-1.73; $p = 0.63$, $\beta = -0.02$ $p = 0.73$, $\beta = -0.01$ $p = 0.76$, $\beta = -0.02$ $p = 0.61$, $\beta = -0.005$ $p = 0.91$).

考 察

今回の検討で, 糖尿病合併末期癌で入院し血糖コントロール介入を行った患者では, 通常知られる癌予後因子¹⁶⁻¹⁸⁾はいずれも有意には入院後生存率に関連せず, 低血糖の存在, 血糖変動幅の増加, 平均血糖値の増加が有意に入院後生存率の低下に関連することが示された. 本研究結果より, ADRR, CV, SD は血糖変動幅の指標としてほぼ同等に患者の生命予後を予測できると考えられる. 癌種別に分けてもすべての癌腫において, 血糖変動因子と入院後生存率との関係は全体とほぼ同様の関連が得られた. 低血糖の存在は入院後生存率の低下に有意に関連したが, 死亡例における低血糖の存在は入院後生存期間の増加に有意に関連したという結果は, 生存例に比べ死亡例で低血糖の存在例が非常に多い (9.7 % vs 45.9 %) ことが, 在院日数が長いほど在院中に低血糖が存在する可能性が確率的に高まることの影響を上回った結果もたらされたと考えられる. 単変量解析において, 1 日の血糖測定回数の上昇は入院後生存率の低下に有意に関連したが, 入院中の総血糖測定回数の上昇は入院後生存率の上昇に有意に関連したという結果は, 生存が確認できる期間が長い, つまり在院日数が長いほど入院中の総血糖測定回数が上昇することの影響が, 1 日の血糖測定回数の上昇が入

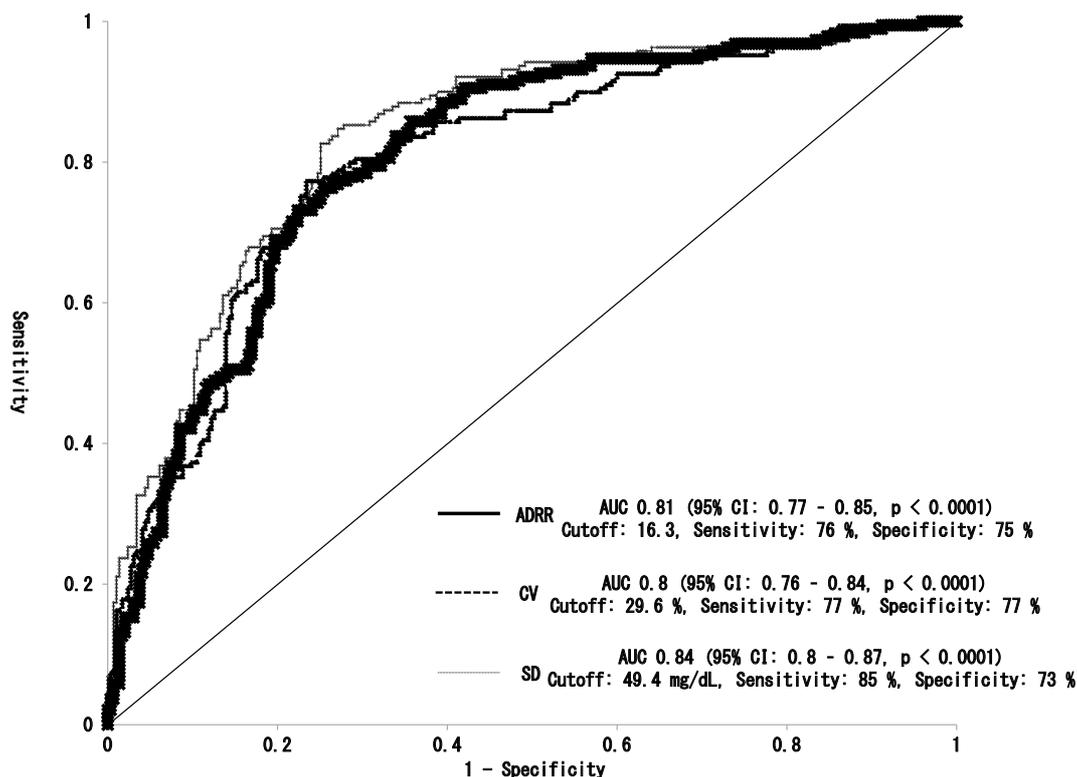


Fig. 2 Receiver operating characteristic (ROC) curves for death in the average daily risk range (ADRR), coefficient of variation (CV) and standard deviation (SD). Regarding the ADRR, when the cut-off value was 16.3, which has the highest prediction ability, the sensitivity was 76 %, and the specificity was 75 %. The area under the curve (AUC) for death was 0.81 (95 % confidence interval [CI], 0.77-0.85; $p < 0.0001$). Regarding the CV, when the cut-off value was 29.6 %, which has the highest prediction ability, the sensitivity was 77 %, and the specificity was 77 %. The AUC for death was 0.8 (95 % CI, 0.76-0.84; $p < 0.0001$). Regarding the SD, when the cut-off value was 49.4 mg/dL, which has the highest prediction ability, the sensitivity was 85 %, and the specificity was 73 %. The AUC for death was 0.84 (95 % CI, 0.8-0.87; $p < 0.0001$).

院後生存率の低下に有意に関連したことの影響を上回った結果もたらされたと考える。本研究において癌予後因子が入院後生存率に関連しなかったことを含め結果を考察すると、糖尿病合併末期癌患者では汎用される癌予後因子は安定していても、血糖コントロール介入を行っているにもかかわらず低血糖や血糖変動が大きい患者は、死期が近いことを示すと捉えることができる。特に低血糖はカテコールアミンを過剰に分泌し、心血管系に負担をかけること^{24,25)}で死亡と直結する可能性が高く、低血糖が死期をはやめる可能性は十分考えられ可能な限りの対策は必須である。糖尿病合併末期癌患者の場合、低血糖が発症する原因として医原性のもの以外には癌による糖貪食²⁶⁾がある。癌の増大は癌による糖貪食をさらに亢進させ低血糖をより誘発させる可能性がある。医原性のものには血糖変動の増大がある¹³⁾。血糖変動の増大はまた、酸化ストレスを惹起し²⁷⁾死亡率を悪化させる¹³⁾。以上より、血糖コントロール介入当初から血糖変動を抑制しておくことは有

用である。

我々は本研究において、低血糖の発症と血糖変動幅の増大が有意に糖尿病合併末期癌患者の入院後生存率低下に関連したことを示唆した。そこで我々は、入院後生存率低下に対する低血糖の発症と血糖変動幅の増大の影響を、それぞれ単独に存在した場合と重複した場合とにわけ検討した。その結果、重複した場合は低血糖の発症単独の効果より強く、血糖変動幅の増大単独の効果とほぼ同等に、入院後生存率の低下に関連することが示唆された。以上の結果から、入院後生存率の低下には低血糖の発症単独の効果よりも血糖変動幅の増大単独の効果のほうが強く影響すると解釈できる。このことは本研究で示唆された、血糖変動幅の増大が低血糖リスクを増加させる可能性と一致した結果であり、末期癌患者における血糖変動幅のコントロールの重要性を支持している。

本研究においては、ほとんどの患者が一般的に推奨されていないインスリンスライディングスケールを使

Table 3 Comparison between the categories in which the study subjects were stratified according to their GV and hypoglycaemia status on their 'survival rate'.

				Survival rate after admission		
					HR (95 % CI)	P
ADRR	ADRR<15, n	ADRR>15, n	Total	ADRR category 1	Reference	Reference
Hypoglycemia absent, n	235 (ADRR category 1)	153 (ADRR category 3)	388	ADRR category 2	2.92 (1.59-5.36)	0.0005
Hypoglycemia present, n	39 (ADRR category 2)	77 (ADRR category 4)	116	ADRR category 3	5.12 (3.16-8.29)	<0.0001
Total	274	230	504	ADRR category 4	4.94 (3.00-8.13)	<0.0001
CV	CV<30 %, n	CV>30 %, n	Total	CV category 1	Reference	Reference
Hypoglycemia absent, n	270 (CV category 1)	118 (CV category 3)	388	CV category 2	1.65 (0.89-3.05)	0.11
Hypoglycemia present, n	26 (CV category 2)	90 (CV category 4)	116	CV category 3	3.31 (2.19-4.99)	<0.0001
Total	296	208	504	CV category 4	3.04 (2.02-4.56)	<0.0001
SD	SD<50 mg/dL, n	SD>50 mg/dL, n	Total	SD category 1	Reference	Reference
Hypoglycemia absent, n	233 (SD category 1)	155 (SD category 3)	388	SD category 2	3.40 (1.68-6.88)	0.0007
Hypoglycemia present, n	33 (SD category 2)	83 (SD category 4)	116	SD category 3	7.85 (4.53-13.60)	<0.0001
Total	266	238	504	SD category 4	6.53 (3.73-11.46)	<0.0001

The data were analysed with a Cox proportional hazards model.

用されているが、インスリンスライディングスケールの使用の有無は入院後生存率、低血糖、ADRR、CV、SD、平均血糖値と有意な関連を認めなかった。よって、インスリンスライディングスケールの使用の有無は本研究結果には関連しなかったものと考える。加えて、本研究において入院前の治療薬としてメトホルミンが27%の患者で使用されていた。このメトホルミンが抗癌作用も期待されて使用されていたかどうかは不明だが、メトホルミンの使用の有無も入院後生存率には関連しなかったことから、メトホルミンの使用の有無も本研究結果には影響しなかったものと考える。

以上より、糖尿病合併末期癌で入院し血糖コントロール介入を行った患者では、通常の癌予後因子は入院後生存率に関連せず、低血糖の存在、血糖変動幅の増加、平均血糖値の増加が有意に入院後生存率の低下に関連することが示された。さらに低血糖には血糖変動幅の増大が影響しており、血糖変動幅の縮小が癌終末期患者における治療目標となり得ることを示唆していると言えよう。ただし、糖尿病合併末期癌患者の死戦期における血糖変動の増加が今回の結果に大きな影響を及ぼした因果の逆転の可能性は否定できず、その点は留意すべきであると考え。本研究の限界点とし

て、後ろ向き研究で単施設の研究であること、1日の血糖測定回数が少なく、血糖コントロールの介入法が事前に規定されたものではない（血糖測定のタイミングも様々であり、入院期間や入院病棟によって血糖測定回数が異なる）こと、SMBG 機器での血糖測定の不正確性による低血糖評価の不確実性、糖尿病罹病期間、内因性インスリン分泌、ステロイドおよびメグステロール治療が評価できていないこと、評価期間がとても短いこと、癌の種類や stage、基礎疾患、死因、入院理由、栄養の方法が患者間でさまざまであり評価できていないことなどが挙げられる。今後は continuous glucose monitoring (CGM) を用いた前向き研究による血糖コントロールと臨床結果との関係のさらなる検討が期待される。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：特になし

文献

- 1) Carstensen B, Witte DR, Friis S (2012) Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effect. *Diabetologia* 55: 948-958
- 2) Johnson JA, Carstensen B, Witte D, Bowker SL, Lip-

- scombe L, Renehan AG (2012) Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia* 55: 1607-1618
- 3) Wild SH (2011) Diabetes, treatments for diabetes and their effect on cancer incidence and mortality: attempts to disentangle the web of associations. *Diabetologia* 54: 1589-1592
 - 4) Ranc K, Jørgensen ME, Friis S, Carstensen B (2014) Mortality after cancer among patients with diabetes mellitus: effect of diabetes duration and treatment. *Diabetologia* 57: 927-934
 - 5) Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, Wolff AC, Brancati FL (2008) Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 300: 2754-2764
 - 6) Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, Gale EA, Johnson JA, Morgan CL (2012) Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35: 299-304
 - 7) Kondo S, Kondo M, Kondo A (2013) Glycemia control using A1C level in terminal cancer patients with preexisting type 2 diabetes. *J Palliat Med* 16: 790-793
 - 8) Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, Zagar T, Poole CD (2010) Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 375: 481-489
 - 9) Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Bilot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S; ADVANCE Collaborative Group (2010) Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 363: 1410-1418
 - 10) Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK (2015) Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 38: 316-322
 - 11) Kalfon P, Le Manach Y, Ichai C, Bréchet N, Cinotti R, Dequin PF, Riu-Poulenc B, Montravers P, Annane D, Dupont H, Sorine M, Riou B; CGAO-REA Study Group (2015) Severe and multiple hypoglycemic episodes are associated with increased risk of death in ICU patients. *Crit Care* 19: 153
 - 12) Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, Egi M, Hart GK, George C; ANZICS CORE Management Committee (2009) The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Crit Care* 13: 91
 - 13) Takeishi S, Mori A, Hachiya H, Yumura T, Ito S, Shibuya T, Hayashi S, Fushimi N, Ohashi N, Kawai H (2016) Hypoglycemia and glycemic variability are associated with mortality in non-intensive care unit hospitalized infectious disease patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Invest* 7: 429-435
 - 14) Turchin A, Matheny ME, Shubina M, Scanlon JV, Greenwood B, Pendergrass ML (2009) Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care* 32: 1153-1157
 - 15) Mendez CE, Mok KT, Ata A, Tanenberg RJ, Calles-Escandon J, Umpierrez GE (2013) Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients. *Diabetes Care* 36: 4091-4097
 - 16) Gripp S, Moeller S, Bölke E, Schmitt G, Matuschek C, Asgari S, Asgharzadeh F, Roth S, Budach W, Franz M, Willers R (2007) Survival prediction in terminally ill cancer patients by clinical estimates, laboratory tests, and self-rated anxiety and depression. *J Clin Oncol* 25: 3313-3320
 - 17) Gwilliam B, Keeley V, Todd C, Gittins M, Roberts C, Kelly L, Barclay S, Stone PC (2015) Development of Prognosis in Palliative care Study (PiPS) predictor models to improve prognostication in advanced cancer: prospective cohort study. *BMJ Support Palliat Care* 5: 390-398
 - 18) Hauser CA, Stockler MR, Tattersall MH (2006) Prognostic factors in patients with recently diagnosed incurable cancer: a systematic review. *Support Care Cancer* 14: 999-1011
 - 19) Krinsley JS (2008) Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 36: 3008-3013
 - 20) Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G (2006) Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 105: 244-252
 - 21) Rodbard D (2011) Clinical interpretation of indices of quality of glycemic control and glycemic variability. *Postgrad Med* 123: 107-118
 - 22) Siegelar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH (2010) Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev* 31: 171-182
 - 23) Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Gonder-Frederick L, Clarke W (2006) Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 29: 2433-

- 2438
- 24) Cryer PE (2012) Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabetes Care* 35: 1814-1816
- 25) Gerich JE (2000) Hypoglycaemia and counterregulation in type 2 diabetes. *Lancet* 356: 1946-1947
- 26) Lim HC, Munshi LB, Sharon D (2015) Persistent Hypoglycemia in Patient with Hodgkin's Disease [article online]. *Case Rep Oncol Med* (unpublished observation)
- 27) Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C (2006) Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 295: 1681-1687

— Abstract —

Hypoglycaemia and Glycaemic Variability Are Associated With the Survival Rate After Admission in Hospitalized Terminal Cancer Patients With Diabetes Mellitus

Soichi Takeishi, Akihiro Mori, Miyuka Kawai, Yohei Yoshida, Hiroki Hachiya, Takayuki Yumura, Shun Ito, Takashi Shibuya, Nobutoshi Fushimi, Noritsugu Ohashi and Hiromi Kawai

Department of Endocrinology and Diabetes, Ichinomiyanishi Hospital

The authors investigated the relationship between the survival rate after admission (SR) and the prognostic factors for cancer (PFC) and glycaemic control in hospitalized terminal cancer patients with diabetes mellitus (HTCDM). The authors retrospectively analysed 504 HTCDM who underwent glucose monitoring >3 times per day. Data were extracted regarding the PFC (white blood cell count and levels of C-reactive protein, albumin, haemoglobin, lactate dehydrogenase and blood urea nitrogen). Hypoglycaemia, glycaemic variability (GV; standard deviation [SD], coefficient of variation [CV] and average daily risk range [ADRR]) and mean glucose concentrations (MGC) were determined from the glycaemic data collected throughout the patients' entire hospital stay. We analysed the association of these factors with the SR using a Cox proportional hazards model. The PFC were not associated with the SR. However, hypoglycaemia, ADRR, CV, SD and MGC were independently significantly associated with the SR. Hypoglycaemia and GV, rather than the PFC, are associated with the SR in HTCDM.

J. Japan Diab. Soc. 60(6): 425~433, 2017