

糖尿病患者の血糖変動幅は術後創部治癒遅延と関連

武石 宗一¹⁾²⁾ 森 昭裕¹⁾ 河合美由花¹⁾ 吉田 洋平¹⁾
 蜂谷 紘基¹⁾ 湯村 崇之¹⁾ 伊藤 隼¹⁾ 澁谷 高志¹⁾
 伏見 宣俊¹⁾ 大橋 憲嗣¹⁾ 河合 洋美¹⁾ 坪井 宏樹²⁾
 竹腰 昭道²⁾

要約：糖尿病患者における創部治癒遅延と創部治癒遅延リスク因子(既知リスク)、血糖変動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非重症手術患者372例を後ろ向きに解析した。創部治癒遅延は皮膚手術創の術当日から抜糸までの日数(有糸創部日数)で評価した。既知リスク(白血球、C反応性蛋白、アルブミン、ヘモグロビン、総ビリルビン、推算糸球体濾過率、体温)、有糸創部日数間で測定したすべての血糖値から算出した平均血糖値、標準偏差(SD)、変動係数(CV)、1日平均血糖リスク範囲(ADRR)、低血糖の有無と有糸創部日数との関係を線形回帰分析にて検討した。既知リスクは有糸創部日数に関連しなかった。ADRR、CV、SDの上昇は有糸創部日数の延長に独立して関連した。糖尿病患者においては、既知リスクより血糖変動幅が有糸創部日数の遅延に関連することが示された。

Key words：血糖変動、糖尿病、術後創部治癒遅延(糖尿病学用語集に存在せず)、周術期(糖尿病学用語集に存在せず)、血糖コントロール

[糖尿病 61(4)：151～160, 2018]

緒 言

手術患者の転帰において術後創部治癒遅延の評価は重要で、感染、栄養状態、貧血、黄疸、慢性腎不全は創部治癒遅延のリスク因子(既知のリスク因子)として知られている¹⁾。周術期の血糖コントロールも創部治癒には影響すると考えられ、血糖値の高さの目標については様々な報告がされてきている²⁻⁴⁾。一方、血糖変動幅は患者予後に大きく関与する⁵⁾のみならず、入院患者においても集中治療室(ICU)患者⁶⁾、非重症入院患者^{7,8)}に関わらず死亡率と関係していることが報告されている。最近手術後のICU患者において血糖変動幅が死亡率と関連することが報告され⁹⁾、術後における血糖変動幅が術後患者予後に影響する可能性が示された。術後患者予後に創部治癒遅延は関与すると考えられることより、既知のリスク因子に加え血糖変動も術後創部治癒遅延に関係する可能性があるが、糖尿病合併手

術患者における術後血糖変動と創部治癒遅延との関連は不明である。

今回われわれは、周術期の血糖コントロール介入を行った糖尿病合併非重症手術患者における創部治癒遅延と既知のリスク因子、血糖変動(標準偏差(SD)^{10,11)}、変動係数(CV)^{12,13)}、1日平均血糖リスク範囲(ADRR)との関連を検討した。

対象と方法

2014年4月～2016年3月の2年間に2施設に入院した計23369症例をレトロスペクティブに検討した。手術のため入院し、血糖値を1日3回以上測定した糖尿病合併非重症手術患者を抽出した。3日以上ICU在室を要しなかった手術患者を非重症手術患者と定義した¹⁴⁾。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

1) 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)

2) 社会医療法人志聖会総合犬山中央病院糖尿病内科(〒484-8511 愛知県犬山市大字五郎丸字二夕子塚6)

連絡先：武石宗一(〒484-8511 愛知県犬山市大字五郎丸字二夕子塚6 社会医療法人志聖会総合犬山中央病院糖尿病内科)

受付日：2017年10月16日/採択日：2017年12月27日

は、在院日数 90 日以上もしくは 7 日未満、ステロイド使用患者とした。血糖値は (ACCU-CHEK Aviva ; Roche Diabetes Care GmbH, Indianapolis, IN, USA), (LifeScan ; Wayne, PA, US) にて測定された。創部治癒遅延は術当日から皮膚手術創の抜糸 (抜糸, 抜鉤, 創傷被覆材の剥離 (真皮埋没縫合) をまとめて以下「抜糸」と略す) までの日数 (有糸創部日数) で評価した。死亡率は入院中の死亡率と定義した。本研究は一宮西病院 (承認番号 201525, 承認日 2016 年 3 月 23 日), 総合犬山中央病院 (承認番号 第 IV 号, 承認日 2017 年 1 月 23 日) の倫理委員会の承認を得ており, 患者の同意を得てデータは匿名で扱われている。

Primary outcome : 創部治癒遅延 (有糸創部日数) に影響した因子の抽出

有糸創部日数に影響した因子 (説明変数) として, 年齢, 性別, body mass index (BMI), グリコヘモグロビン (HbA1c), 有糸創部日数間の 1 日の平均血糖測定回数, 有糸創部日数間の総血糖測定回数, 在院日数, 入院時の各糖尿病治療薬の使用の有無, 入院中のインスリンレジメン, 既知のリスク因子 (白血球, C 反応性蛋白, アルブミン, ヘモグロビン, 総ビリルビン, 推算糸球体濾過率, 体温と定義) の変化値 (術前および抜糸日 - 術前値), 低血糖 (70 mg/dL 未満) の有無 (低血糖), 血糖変動幅 (ADRR (7~13 日の場合も含む, 以下単に ADRR と表記する), CV, SD), 平均血糖値を抽出し, 各々有糸創部日数との関係を線形回帰分析にて解析した。

Secondary outcome :

・術後死亡に影響した因子の抽出

術後死亡に影響した因子 (説明変数) として, 年齢, 性別, BMI, HbA1c, 術当日~退院日の 1 日の平均血糖測定回数, 術当日~退院日の総血糖測定回数, 在院日数, 入院時の各糖尿病治療薬の使用の有無, 入院中のインスリンレジメン, 既知のリスク因子の変化値 (術前および退院日 - 術前), 低血糖, 血糖変動幅 (ADRR, CV, SD), 平均血糖値を抽出し, 各々死亡率との関係をロジスティック回帰分析にて解析した。

なお, 低血糖, 血糖変動幅 (ADRR, CV, SD), 平均血糖値は有糸創部日数間または術当日~退院日で測定し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¹⁵⁾。また説明変数同士の相関係数が 0.5 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。

・手術患者の転帰の改善に有効な血糖変動幅カットオフ値の算出

有糸創部日数と死亡率との関連をロジスティック回帰分析にて解析し, 有意な関連を認めた場合, 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有糸創部日数のカットオフ値 (左上隅から最も近い点) (以下, 「死亡予測日」と略す) を算出した。

7 日¹⁶⁾ を超える有糸創部日数を予測する能力が最も高い ADRR, CV, SD のカットオフ値を ROC 解析を用いて算出した。

死亡予測日を超える有糸創部日数を予測する能力が最も高い ADRR, CV, SD のカットオフ値を ROC 解析を用いて算出した。

結 果

対象患者の抽出開始から除外完了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 372 人 (男性 214 人, 女性 158 人) であった。診療科の内訳は, 消化器外科が 172 人 (46.2%), 整形外科が 77 人 (20.7%), 呼吸器外科が 24 人 (6.5%), 脳神経外科が 24 人 (6.5%), 産婦人科が 19 人 (5.1%), 乳腺・内分泌外科が 18 人 (4.8%), 泌尿器科が 17 人 (4.6%), 心臓血管外科が 9 人 (2.4%), 皮膚科, 耳鼻咽喉科が 12 人 (3.2%) であった。検討した血糖測定値は有糸創部日数間の総計が 22436 回, 入院中の総計が 46683 回であった。1 日の血糖測定回数は有糸創部日数間の平均が 5.3 ± 0.9 回, 入院中の平均が 4.5 ± 1.2 回, 総血糖測定回数は有糸創部日数間が 60.3 ± 24.6 回, 入院中が 125.5 ± 62.7 回であった。患者背景を Table 1 に示す。

有糸創部日数と説明変数との関連において, 単変量解析の結果, 性別, BMI, すべての既知リスク因子 (術前, 変化値とも), 糖尿病治療薬, インスリンレジメンは有糸創部日数に有意に関連しなかった。一方, 年齢の上昇, HbA1c の上昇, 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, 在院日数の延長, 1 日の血糖測定回数の上昇, 総血糖測定回数の上昇は有糸創部日数の延長に有意に関連した (Table 1)。

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。多重共線性と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総血糖測定回数を除外した。ADRR モデルにおいては, 多重共線性のため CV, SD, 平均血糖値を除外した。ステップワイズ法により, 年齢, HbA1c, 1 日の血糖測定回数は説明変数に選択されなかった。低血糖の存在, ADRR の上

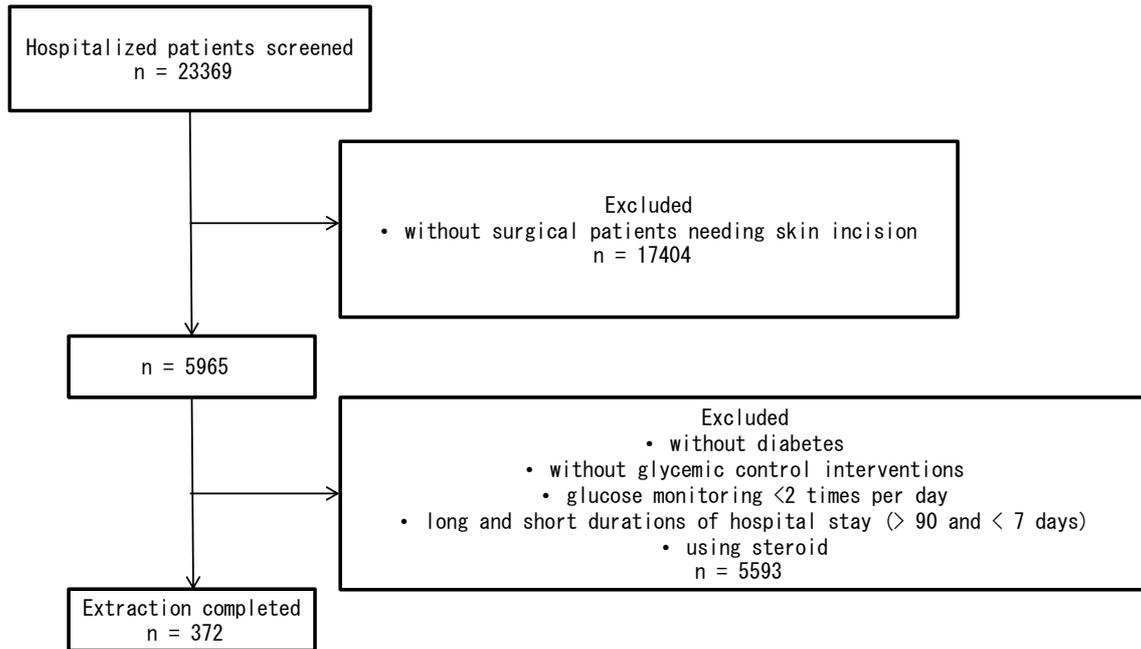


Fig. 1 Flow chart from screening to complete extraction.

昇は有糸創部日数の延長に独立して有意に関連した (standardized partial regression coefficients (β) =0.22 $p<0.0001$, $\beta=0.23$ $p<0.0001$). CV モデルにおいては, 多重共線性のため ADRR, SD を除外した. ステップワイズ法により, 年齢, HbA1c, 低血糖の存在, 平均血糖値, 1日の血糖測定回数は説明変数に選択されなかった. CV の上昇, 在院日数の延長は有糸創部日数の延長に独立して有意に関連した ($\beta=0.49$ $p<0.0001$, $\beta=0.11$ $p=0.02$). SD モデルにおいては, 多重共線性のため ADRR, CV, 平均血糖値を除外した. ステップワイズ法により, 年齢, HbA1c, 1日の血糖測定回数は説明変数に選択されなかった. 低血糖の存在, SD の上昇, 在院日数の延長は有糸創部日数の延長に独立して有意に関連した ($\beta=0.11$ $p=0.03$, $\beta=0.41$ $p<0.0001$, $\beta=0.10$ $p=0.048$). 平均血糖値モデルにおいては, 多重共線性のため ADRR, SD を除外した. ステップワイズ法により, 年齢, HbA1c, 低血糖の存在, 平均血糖値, 1日の血糖測定回数は説明変数に選択されなかった. CV の上昇, 在院日数の延長は有糸創部日数の延長に独立して有意に関連した ($\beta=0.49$ $p<0.0001$, $\beta=0.11$ $p=0.02$) (Table 2).

・術後死亡に影響した因子の抽出

死亡率と説明変数との関連において, 単変量解析の結果, 年齢, 性別, すべての既知リスク因子 (術前, 変化値とも), 糖尿病治療薬, インスリンレジメンは有糸創部日数に有意に関連しなかった. 一方, BMI の低下, HbA1c の上昇, 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, 在院日数の上

昇, 1日の血糖測定回数の上昇, 総血糖測定回数の上昇は有糸創部日数の延長に有意に関連した (Table 1).

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. 多重共線性と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総血糖測定回数を除外した. ADRR モデルにおいては, 多重共線性のため CV, SD, 平均血糖値を除外した. ステップワイズ法により, BMI, HbA1c, 1日の血糖測定回数は説明変数に選択されなかった. 低血糖の存在, ADRR の上昇は死亡率の上昇に独立して有意に関連した (odds ratio (OR) 8.76 (95 % confidence interval (CI) 3.58-21.44) $p=0.0007$, OR 1.10 (95 % CI 1.06-1.15) $p<0.0001$). CV モデルにおいては, 多重共線性のため ADRR, SD を除外した. ステップワイズ法により, BMI, HbA1c, 平均血糖値, 1日の血糖測定回数は説明変数に選択されなかった. 低血糖の存在, CV の上昇は死亡率の上昇に独立して有意に関連した (OR 5.48 (95 % CI 2.17-13.83) $p=0.0003$, OR 1.10 (95 % CI 1.04-1.16) $p=0.001$). SD モデルにおいては, 多重共線性のため ADRR, CV, 平均血糖値を除外した. ステップワイズ法により, BMI, HbA1c, 1日の血糖測定回数は説明変数に選択されなかった. 低血糖の存在, SD の上昇, 在院日数の延長は死亡率の上昇に独立して有意に関連した (OR 6.92 (95 % CI 2.82-16.93) $p<0.0001$, OR 1.05 (95 % CI 1.03-1.07) $p<0.0001$, OR 1.01 (95 % CI 1.00-1.03) $p=0.04$). 平均血糖値モデルにおいては, 多重共線性のため ADRR, SD を除外した. ステップワイズ法により,

Table 1 The baseline characteristics, and the relationship between the outcomes (period until stitch removal [in days] and mortality) and the factors (glycemic variability indexes and risk factors for protracted wound healing).

Characteristic (Variable)	Total	Days of wound with stitches		Mortality	
		β	p	OR (95 % CI)	p
N (Male/Female)	372 (214/158)	-0.08	0.12	1.02 (0.98-1.06)	0.36
Type 1 diabetes/Type 2 diabetes, n	1/371				
Gastroenterological Surgery, n (%)	172 (46.2)				
Orthopedics, n (%)	77 (20.7)				
Thoracic Surgery, n (%)	24 (6.5)				
Neurosurgery, n (%)	24 (6.5)				
Gynecology, n (%)	19 (5.1)				
Breast and Endocrine Surgery, n (%)	18 (4.8)				
Urology, n (%)	17 (4.6)				
Cardiovascular Surgery, n (%)	9 (2.4)				
Dermatology, Otorhinolaryngology, n (%)	12 (3.2)				
Age, years	72.8 ± 10.3	0.12	0.02	1.87 (0.87-4.03)	0.11
BMI, kg/m ²	23.9 ± 4.3	-0.04	0.47	0.84 (0.76-0.93)	0.0008
HbA1c (NGSP), %	7.1 ± 1.4	0.16	0.003	1.29 (1.05-1.59)	0.02
WBC, mg/dL	8355.4 ± 3289.2	0.06	0.24	1.00 (1.00-1.00)	0.26
CRP, mg/dL	2.4 ± 3.9	-0.01	0.84	0.97 (0.87-1.07)	0.54
Alb, g/dL	3.6 ± 0.6	-0.08	0.15	1.12 (0.62-2.02)	0.72
Hb, g/dL	12.3 ± 2.2	-0.06	0.25	1.00 (0.85-1.17)	0.95
T-Bill, mg/dL	0.9 ± 1.6	-0.06	0.29	1.04 (0.87-1.25)	0.66
eGFR, mL/min/1.73 m ²	66.9 ± 41.5	-0.03	0.62	1.00 (0.98-1.01)	0.66
BT, °C	36.6 ± 0.5	-0.04	0.43	0.65 (0.32-1.32)	0.23
Stitch removal/Discharge					
Change in WBC, mg/dL	-1441.4 ± 3052.0 / -1526.3 ± 3423.0	-0.06	0.25	1.00 (1.00-1.00)	0.16
Change in CRP, mg/dL	-0.3 ± 4.2 / -0.6 ± 4.4	-0.06	0.23	1.02 (0.94-1.11)	0.63
Change in Alb, g/dL	-0.2 ± 0.5 / -0.2 ± 0.6	-0.09	0.08	0.76 (0.41-1.41)	0.38
Change in Hb, g/dL	-0.5 ± 1.6 / -0.7 ± 1.6	-0.05	0.34	0.89 (0.71-1.11)	0.29
Change in T-Bill, mg/dL	-0.3 ± 1.5 / -0.3 ± 1.5	0.02	0.77	0.95 (0.80-1.13)	0.55
Change in eGFR, mL/min/1.73 m ²	0.9 ± 34.9 / 0.4 ± 35.3	0.07	0.18	1.00 (0.99-1.01)	0.88
Change in BT, °C	-0.1 ± 0.6 / -0.2 ± 0.6	0.07	0.16	1.51 (0.82-2.78)	0.18
Mean glucose level, mg/dL	161.0 ± 39.0 / 153.9 ± 32.9	0.19	0.0003	1.02 (1.01-1.03)	<0.0001
SD, mg/dL	41.7 ± 20.1 / 43.4 ± 20.1	0.42	<0.0001	1.06 (1.04-1.08)	<0.0001
CV, %	25.2 ± 8.9 / 27.3 ± 8.9	0.46	<0.0001	1.13 (1.08-1.18)	<0.0001
ADRR	12.8 ± 9.8 / 12.6 ± 9.4	0.27	<0.0001	1.11 (1.07-1.15)	<0.0001
Hypoglycemia, n (%)	46 (12.4) / 81 (21.8)	0.3	<0.0001	11.83 (5.37-26.09)	<0.0001
Number of blood measurements					
Per day	5.3 ± 0.9 / 4.5 ± 1.2	0.11	0.03	1.69 (1.17-2.46)	0.006
During the hospitalization	60.3 ± 24.6 / 125.5 ± 62.7	0.82	<0.0001	1.01 (1.01-1.02)	<0.0001
Days of wound with stitches, day	10.2 ± 5.5				
Length of stay, day	31.3 ± 26.2	0.15	0.004	1.01 (1.00-1.03)	0.005
Mortality, n (%)	34 (9.1)				
Prehospital antidiabetic agent					
Sulfonylurea agent, n (%)	108 (29.0)	0.1	0.06	1.19 (0.56-2.53)	0.65
Metformin, n (%)	96 (25.8)	-0.01	0.88	0.47 (0.18-1.25)	0.13
Thiazolidinediones, n (%)	68 (18.3)	0.02	0.74	0.75 (0.28-2.02)	0.57
α -glucosidase inhibitor, n (%)	54 (14.5)	0.04	0.41	0.77 (0.26-2.27)	0.63
Insulin, n (%)	54 (14.5)	0.003	0.96	1.95 (0.83-4.58)	0.12
DPP-4 inhibitor, n (%)	157 (42.2)	-0.03	0.54	0.95 (0.47-1.95)	0.9
GLP-1 receptor agonist, n (%)	11 (3.0)	-0.03	0.63	0.99 (0.12-8.01)	1
Rapid-acting insulin secretagogue, n (%)	13 (3.5)	-0.05	0.33	0.82 (0.10-6.53)	0.85
SGLT 2 inhibitor, n (%)	4 (1.1)	-0.04	0.47	3.38 (0.34-33.46)	0.3
Insulin regimen in the hospital					
Insulin sliding scale, n (%)	273 (73.4)	0.05	0.37	1.77 (0.71-4.42)	0.22
Basal-bolus, n (%)	17 (4.6)	0.08	0.11	0.61 (0.08-4.75)	0.64
Basal insulin only, n (%)	11 (3.0)	-0.01	0.8	0.99 (0.12-8.01)	1
The others, n (%)	7 (1.9)	0.005	0.93	1.68 (0.20-14.35)	0.64
Not receive any insulin treatment, n (%)	64 (17.2)	-0.1	0.07	0.82 (0.30-2.19)	0.69

Data are shown as mean and SD. Data were analyzed with univariate linear and logistic regression analysis. Hypoglycemia was defined as any documented in-hospital episode of glucose <70 mg/dL. BMI, body mass index; HbA1c, glycosylated hemoglobin; WBC, white blood cell; CRP, c-reactive protein; Alb, Albumin; Hb, hemoglobin; T-Bill, total bilirubin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BT, body temperature; Stitch removal, period from the preoperative day to the day of stitch removal; Discharge, the preoperative day to day of discharge from hospital; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation; ADRR, average daily risk range; Period until stitch removal, the number of days from surgery to removal of stitches on a cutaneous wound; DPP, dipeptidyl-peptidase; GLP, glucagon-like peptide; SGLT, sodium glucose co-transporter.

Table 2 The relationship between the outcomes and the factors that were significantly associated with the outcomes (adjusted).

Variable	ADRR model		CV model		SD model		Mean glucose level model	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Mean glucose level, mg/dL					0.41	<0.0001	0.49	<0.0001
SD, mg/dL								
CV, %			0.49	<0.0001				
ADRR	0.23	<0.0001						
Hypoglycemia, n	0.22	<0.0001			0.11	0.03		
Length of stay, day	0.09	0.08	0.11	0.02	0.1	0.048	0.11	0.02
	Mortality							
	OR (95 % CI)	p	OR (95 % CI)	p	OR (95 % CI)	p	OR (95 % CI)	p
Mean glucose level, mg/dL					1.05 (1.03-1.07)	<0.0001	1.03 (1.02-1.05)	<0.0001
SD, mg/dL								
CV, %			1.10 (1.04-1.16)	0.001				
ADRR	1.10 (1.06-1.15)	<0.0001						
Hypoglycemia, n	8.76 (3.58-21.44)	0.0007	5.48 (2.17-13.83)	0.0003	6.92 (2.82-16.93)	<0.0001	16.83 (6.26-45.25)	<0.0001
Length of stay, day	1.01 (1.00-1.03)	0.09	1.01 (1.00-1.03)	0.09	1.01 (1.00-1.03)	0.04	1.02 (1.01-1.03)	0.008

The data were analyzed by a stepwise multivariate linear and logistic regression analysis. Factors with a correlation coefficient of >0.5 were eliminated from explanatory variable because of multicollinearity. ADRR model: The model in which factors that were strongly correlated with the ADRR (correlation coefficient >0.5) were eliminated from the explanatory variables. CV model: The model in which factors that were strongly correlated with the CV (correlation coefficient >0.5) were eliminated from the explanatory variables. SD model: The model in which factors that were strongly correlated with the SD (correlation coefficient >0.5) were eliminated from the explanatory variables. Mean glucose level model: The model in which factors that were strongly correlated with the mean glucose level (correlation coefficient >0.5) were eliminated from the explanatory variables.

BMI, HbA1c, CV, 1日の血糖測定回数は説明変数に選択されなかった。低血糖の存在, 平均血糖値の上昇, 在院日数の延長は死亡率の上昇に独立して有意に関連した (OR 16.83 (95 % CI 6.26-45.25) p<0.0001, OR 1.03 (95 % CI 1.02-1.05) p<0.0001, OR 1.02 (95 % CI

1.01-1.03) p=0.008) (Table 2).

・手術患者の転帰の改善に有効な血糖変動幅カットオフ値の算出

死亡リスクを予測する能力が最も高い有糸創部日数のカットオフ値

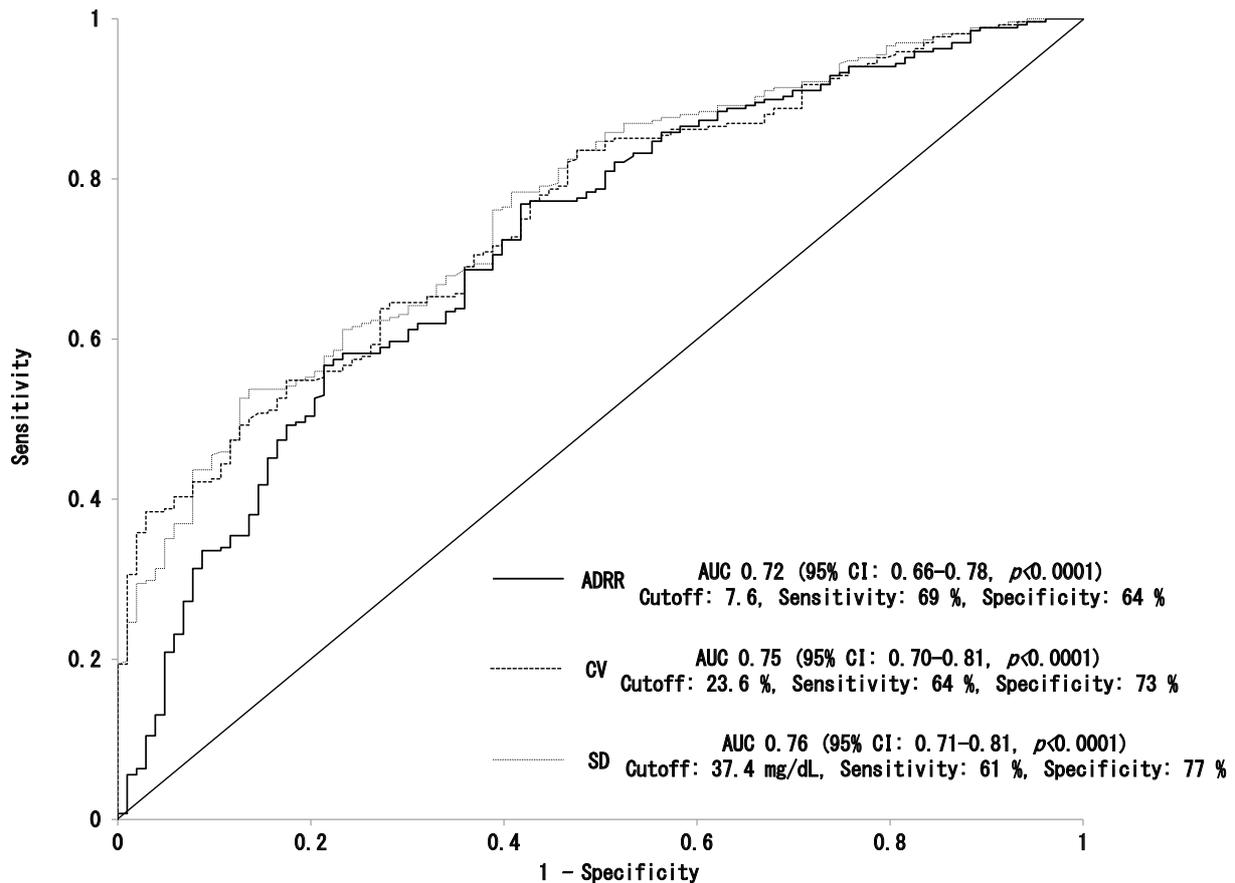


Fig. 2 ROC curves for the period until stitch removal (in days) > 7 in average daily risk range (ADRR), coefficient of variation (CV) and standard deviation (SD).

Regarding the ADRR, when the cutoff value was 7.6, which showed the highest prediction ability, the sensitivity was 69 % and the specificity was 64 %. The AUC for death was 0.72 (95 % CI 0.66-0.78; $p < 0.0001$).

Regarding CV, when the cutoff value was 23.6 %, which showed the highest prediction ability, the sensitivity was 64 % and the specificity was 73 %. The AUC for death was 0.75 (95 % CI 0.70-0.81; $p < 0.0001$).

Regarding SD, when the cutoff value was 37.4 mg/dL, which has the highest prediction ability, the sensitivity was 61 % and the specificity was 77 %. The AUC for death was 0.76 (95 % CI 0.71-0.81; $p < 0.0001$).

有糸創部日数と死亡率は有意な関連を認めた (OR 1.08 (95 % CI 1.03-1.13) $p = 0.003$).

算出されたカットオフ値は10日であり、感度は68 %、特異度は58 %であった。Area under the curve (AUC) は0.67 (95 % CI 0.59-0.75; $p < 0.0001$) であった。

7日を超える有糸創部日数を予測する能力が最も高いADRR, CV, SDのカットオフ値

ADRRに関しては、算出されたカットオフ値は7.6であり、感度は69 %、特異度は64 %であった。AUCは0.72 (95 % CI 0.66-0.78; $p < 0.0001$) であった。CVに関しては、算出されたカットオフ値は23.6 %であり、感度は64 %、特異度は73 %であった。AUCは0.75 (95 % CI 0.70-0.81; $p < 0.0001$) であった。SDに関しては、算出されたカットオフ値は37.4 mg/dLであり、感度は61 %、特異度は77 %であった。AUCは0.76 (95 %

CI 0.71-0.81; $p < 0.0001$) であった (Fig. 2)。

10日(死亡リスクを予測する能力が最も高い有糸創部日数のカットオフ値)を超える有糸創部日数を予測する能力が最も高いADRR, CV, SDのカットオフ値

ADRRに関しては、算出されたカットオフ値は10.0であり、感度は68 %、特異度は58 %であった。AUCは0.64 (95 % CI 0.58-0.70; $p < 0.0001$) であった。CVに関しては、算出されたカットオフ値は26.1 %であり、感度は63 %、特異度は71 %であった。AUCは0.72 (95 % CI 0.66-0.77; $p < 0.0001$) であった。SDに関しては、算出されたカットオフ値は42.6 mg/dLであり、感度は61 %、特異度は73 %であった。AUCは0.70 (95 % CI 0.64-0.76; $p < 0.0001$) であった (Fig. 3)。

考察

今回の検討で、周術期の血糖コントロール介入を

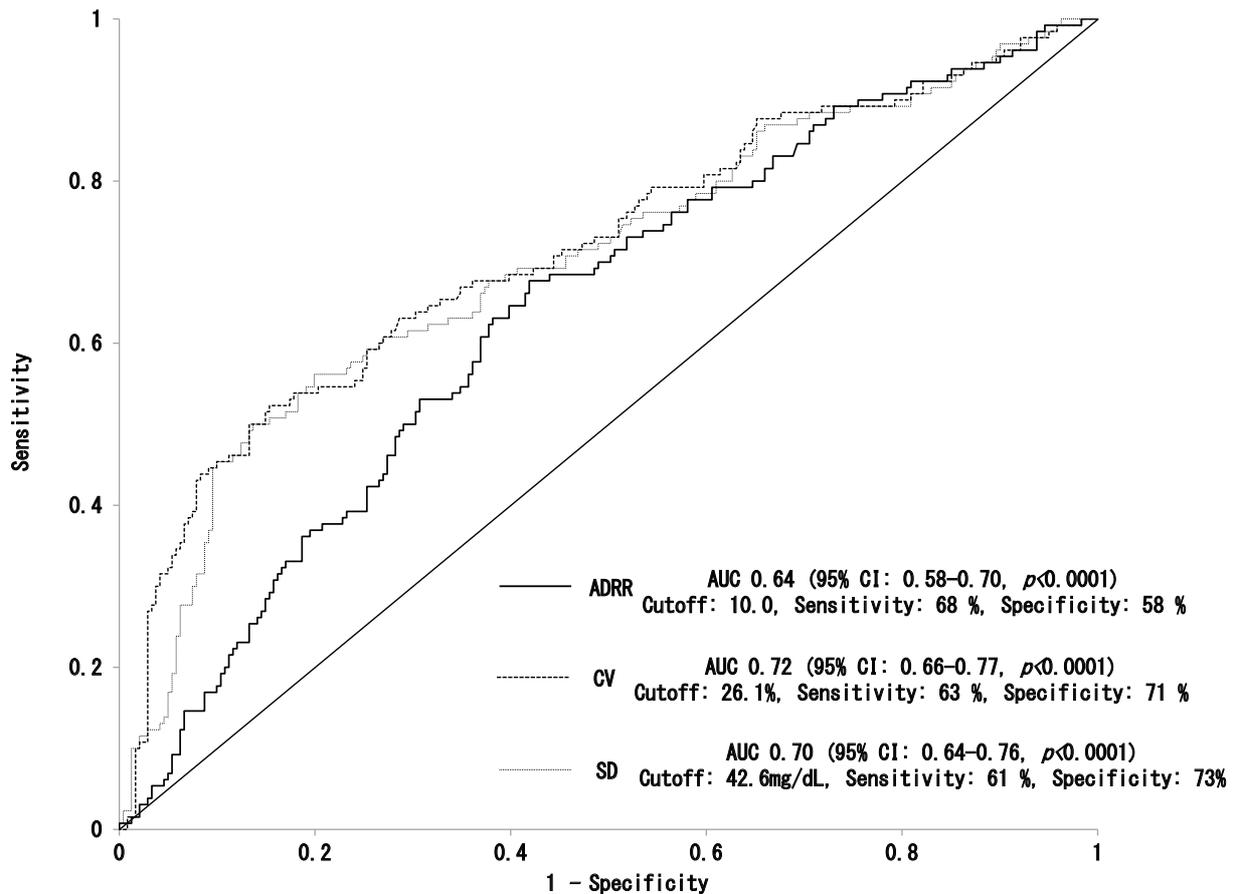


Fig. 3 ROC curves for the period until stitch removal (in days) >10 in average daily risk range (ADRR), coefficient of variation (CV) and standard deviation (SD).

Regarding the ADRR, when the cutoff value was 10.0, which showed the highest prediction ability, the sensitivity was 68 % and the specificity was 58 %. The AUC for death was 0.64 (95 % CI, 0.58-0.70; $p < 0.0001$).

Regarding CV, when the cutoff value was 26.1 %, which showed the highest prediction ability, the sensitivity was 63 % and the specificity was 71 %. The AUC for death was 0.72 (95 % CI, 0.66-0.77; $p < 0.0001$).

Regarding the SD, when the cutoff value was 42.6 mg/dL, which showed the highest prediction ability, the sensitivity was 61 % and the specificity was 73 %. The AUC for death was 0.70 (95 % CI, 0.64-0.76; $p < 0.0001$).

行った糖尿病合併非重症手術患者において、創部治癒遅延のリスク因子（既知のリスク因子）はいずれも有意には有糸創部日数に関連せず、血糖変動幅の上昇が有意に有糸創部日数の延長に関連することが示された。また、既知のリスク因子はいずれも有意には死亡率に関連せず、低血糖の存在、血糖変動幅の上昇、平均血糖値の上昇が有意に死亡率の上昇に関連することが示された。多変量解析（ステップワイズ法）にてCVモデル、平均血糖値モデルとも、HbA1c、平均血糖値が説明変数に選択されなかったことから、血糖変動幅の上昇が独立して、高血糖よりも術後創部治癒遅延に関連したと考えられる。従来から指摘されている血糖値の高さを下げることと同様に、血糖変動幅を縮小させることも非重症手術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。血糖変動を評価する指標は、SD、CV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¹⁵⁾。ADRRは実際、ICU患者において死亡率と関連することが報告されている¹⁷⁾。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有糸創部日数の延長および死亡率の上昇を予測できると考えられる。本研究において既知のリスク因子が有糸創部日数および死亡率に関連しなかったことを含め結果を考察すると、糖尿病合併非重症手術患者では既知のリスク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血糖変動が大きい患者は、創部の治癒が遅延し、死亡リスクの上昇につながると捉えることができる。血糖変動が大きい患者の創部の治癒が遅延する理由としては、血糖変動幅の上昇により酸

化ストレスが惹起され^{18,19)}, 創部を栄養する細小血管の循環障害を引き起こし²⁰⁾, 創部皮膚治癒遅延を来たすものと考えられる。また, 血糖変動幅の上昇の結果もたらされる高血糖による白血球の粘着能の低下により惹起される創部感染²¹⁾も創部治癒遅延の一因であると考えられる。血糖変動幅の上昇により増加する活性酸素は細菌感染においては理論上むしろ抗菌作用を示す側面もあるが²²⁾, 創部治癒に関してはその影響よりも創部を栄養する細小血管の循環障害の影響のほうが大きいと考える。患者予後に有意に関連した低血糖の存在, 平均血糖値も血糖変動幅が増大した結果もたらされたものでもある。以上より, 糖尿病合併非重症手術患者において血糖値を目標血糖値まで下げることの重要性は以前から指摘されているが¹⁻³⁾, 同様に血糖変動を抑制することも手術患者の転帰の改善において非常に重要であると考えられる。

本研究において有糸創部日数の延長は患者予後の悪化と有意に関連した。血糖変動幅が小さいことが創部治癒を早めたことの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が, その上で血糖変動幅を実際の程度減少させることが有糸創部日数の延長を防止でき手術患者の転帰の改善に有効であるかを検討した。

一般的に通常術当日から抜糸までの期間は7日間と言われているため¹⁶⁾, 本研究においてその7日間を超える有糸創部日数を予測する能力が最も高いADRR, CV, SDのカットオフ値を解析し検討した結果, 抜糸を7日以内に行うためには血糖変動幅を35 mg/dL未満に減少させ, 変動幅の血糖値の高さに対する割合(変動幅/血糖値)を20%未満に減少させることが望ましいと考えられた。また, 死亡の原因となるような合併症と創部治癒遅延は密接に関連していると考えられるが, 本研究結果より, 少なくとも死亡を回避するためには抜糸を10日以内に行うには, 血糖変動幅を40 mg/dL未満に減少させ, 変動幅/血糖値を25%未満に減少させることが望ましいと考えられた。以上より, 周術期の血糖コントロール目標における血糖変動幅の目標として, 術後7日以内に抜糸するためには血糖変動幅35 mg/dL未満, 変動幅/血糖値20%未満が理想的であり, 少なくとも手術患者の予後への悪影響を回避するためには血糖変動幅40 mg/dL未満, 変動幅/血糖値25%未満と考えることが望ましいのではないかと考える。また, このように血糖変動幅を抑制することで, 低血糖の回避にもつながると考える。

本研究の限界点として, 後ろ向き研究であること, 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(73.4%の患者にインスリンスライティングスケールが施行されてい

る, 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り, 血糖変動の評価期間を統一しても同条件での評価とならない)こと, ADRRに関しては測定日数が7~13日の場合も含まれること, 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, 術式, 創部部位, 皮膚閉創方法が様々であり, 術式, 創部部位を統一した解析を行うには症例数が不十分であること, 手術時間, 基礎疾患, 死因が患者間で様々であり, 糖尿病罹病期間, 内因性インスリン分泌, 死亡時期も含め評価できていないこと, 抜糸, 抜鉤, 創傷被覆材の剥離のタイミングは医者を含めた病院の都合に影響されることなどが挙げられる。今後は持続血糖モニター (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) Al-Naiami AN, Ahmed M, Burish N, Chackmakchy SA, Seo S, Rose S, Hartenbach E, Kushner DM (2015) Intensive postoperative glucose control reduces the surgical site infection rates in gynecologic oncology patients. *Gynecol Oncol* 136: 71-76
- 2) Latham R, Lancaster AD, Covington JF, Pirolo JS, Thomas CS Jr (2001) The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22: 607-612
- 3) Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-1367
- 4) NICE-SUGAR Study Investigators, 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 (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360: 1283-1297
- 5) Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, Mancia G, Poulter N, Harrap S, Woodward M, Chalmers J (2014) Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care*

- 37: 2359-2365
- 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM Jr, May AK (2008) Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg* 74: 679-685
 - 10) Krinsley JS (2008) Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 36: 3008-3013
 - 11) 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
 - 12) Rodbard D (2011) Clinical interpretation of indices of quality of glycemic control and glycemic variability. *Postgrad Med* 123: 107-118
 - 13) Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH (2010) Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev* 31: 171-182
 - 14) Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354: 449-461
 - 15) 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
 - 16) 鎌倉達郎, 満行みどり (2004) 抜糸はなぜ7日目か. *臨床外科* 59: 1450-1452
 - 17) Farhy LS, Ortiz EA, Kovatchev BP, Mora AG, Wolf SE, Wade CE (2011) Average daily risk range as a measure of glycemic risk is associated with mortality in the intensive care unit: a retrospective study in a burn intensive care unit. *J Diabetes Sci Technol* 5: 1087-1098
 - 18) 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
 - 19) Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriallo A (2003) Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD (P) H-oxidase activation. *Diabetes* 52: 2795-2804
 - 20) Long M, Rojo de la Vega M, Wen Q, Bharara M, Jiang T, Zhang R, Zhou S, Wong PK, Wondrak GT, Zheng H, Zhang DD (2016) An Essential Role of NRF2 in Diabetic Wound Healing. *Diabetes* 65: 780-793
 - 21) Bagdade JD, Stewart M, Walters E (1978) Impaired granulocyte adherence: A reversible defect in host defense in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 27: 677-681
 - 22) 赤池孝章 (2015) 細菌感染における酸化ストレスシグナル制御と感染防御論. *日本細菌学雑誌* 70: 339-349

— Abstract —

Glycemic Variability Affects Protracted Postoperative Wound Healing in Patients With Diabetes

Soichi Takeishi^{1) 2)}, Akihiro Mori¹⁾, Miyuka Kawai¹⁾, Yohei Yoshida¹⁾, Hiroki Hachiya¹⁾, Takayuki Yumura¹⁾,
Shun Ito¹⁾, Takashi Shibuya¹⁾, Nobutoshi Fushimi¹⁾, Noritsugu Ohashi¹⁾, Hiromi Kawai¹⁾,
Hiroki Tsuboi²⁾ and Shodo Takekoshi²⁾

¹⁾Department of Endocrinology and Diabetes, Ichinomiyanishi Hospital

²⁾Department of Diabetes, General Inuyama Chuo Hospital

We investigated the relationship between protracted wound healing (PWH) and glycemic variability (GV) and already-known risk factors (AKRFs) in non-critical surgery patients with diabetes (NCSPDs). We retrospectively analyzed 372 NCSPDs who underwent glucose monitoring >3 times per day. PWH was defined as the number of days from surgery to the day on which stitches were removed from a cutaneous operative wound. Hypoglycemia, GV (standard deviation [SD], coefficient of variation [CV] and average daily risk range [ADRR]), and the mean glucose concentrations were determined based on all of the glycemic data collected during the period before stitch removal. We analyzed the association between the period before stitch removal and AKRFs using a linear regression analysis. No AKRFs were associated with the period before stitch removal. However, significant independent associations were found between a high ADRR, CV and SD and a long period before stitch removal. GV, rather than the AKRFs, was associated with PWH in NCSPDs.

J. Japan Diab. Soc. 61(4): 151~160, 2018
