

持続グルコース測定 (CGM) を用いた 心臓手術中の血糖変動の解析

佐藤裕喜

新潟大学大学院医歯学総合研究科

呼吸循環外科学分野

(指導：上田正則教授)

Continuous Glucose Monitor Analysis of Intraoperative Glycemic Variability

Hiroki SATO

Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Science

(Director: Prof. Masanori TSUCHIDA)

要 旨

【背景】近年、皮下組織のグルコース濃度を連続的に記録する持続グルコース測定 (CGM) を使用することができるようになった。これまでの心臓手術中における血糖管理に関する報告は、間歇的な血糖測定 (SMBG) によるものであり、真の最大血糖値や最小血糖値を反映していない問題があったが、CGM による解析はこれを克服し血糖変動の詳細を評価することができる可能性がある。

【目的】CGM 解析により心臓手術中の血糖変動の詳細を明らかにする。

【対象と方法】2013年5月から2015年10月までにCGMを装着した心臓手術80例(人工心肺非使用22例,人工心肺使用58例)を対象とした。人工心肺非使用手術は全例心拍動下冠動脈バイパス術(OPCAB),人工心肺使用手術は全例心停止手術であり大動脈遮断後に血液併用心筋保護液(5%糖液含有)を注入した。人工心肺非使用手術(OPCAB群)と人工心肺使用手術(CPB群)の血糖変動およびCPB群の期間別の血糖変動(手術開始から人工心肺導入までを期間A,人工心肺導入から大動脈遮断までを期間B,大動脈遮断後から手術終了までを期間C)を解析した。

【結果】OPCAB群でBMIが有意に高く(OPCAB群: 24.3 ± 3.2 vs. CPB群: 22.1 ± 3.3 kg/m²; $p < 0.01$), DM合併例(45 vs. 16%; $p = 0.01$)が多かった。術前のCGMによる平均血糖値(112.6 ± 21.9 vs. 103.1 ± 18.3 mg/dl; $p = 0.06$), 最小値(70.0 ± 20.6 vs. 66.6 ± 13.7 mg/dl; $p = 0.47$)は両群で差がなかったが, SD値(24.0 ± 9.1 vs. 19.5 ± 8.0 mg/dl; $p = 0.035$)と最大値(182.2 ± 41.0 vs. 159.6 ± 37.3 mg/dl; $p = 0.028$)はOPCAB群で有意に高かった。術中のCGMによる平均血糖値(118.7 ± 17.9 vs. 151.2 ± 37.0 mg/dl; $p < 0.01$), SD値(8.4 ± 4.3 vs. 35.0 ± 20.0 mg/dl; $p < 0.01$), 最大値(135.7 ± 27.2 vs. $207.7 \pm$

Reprint requests to: Hiroki SATO
Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Science,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
呼吸循環外科学分野

佐藤裕喜

62.3mg/dl ; $p < 0.01$) は CPB 群で有意に高かった。CPB 群における期間別の血糖変動において、CGM による平均血糖値 (期間 A ; 110.8 ± 27.6 , 期間 B ; 112.0 ± 31.2 , 期間 C ; 164.9 ± 44.9 mg/dl), SD 値 (期間 A ; 6.1 ± 6.1 , 期間 B ; 5.6 ± 4.1 , 期間 C ; 27.4 ± 17.0 mg/dl), 最大値 (期間 A ; 118.4 ± 32.8 , 期間 B ; 123.7 ± 44.7 , 期間 C ; 207.7 ± 62.4 mg/dl) において, 期間 A と期間 B において差はなかったが, 期間 C において有意に高かった ($p < 0.01$)。

【結論】CGM 測定結果から OPCAB は術中の糖変動が少なく血糖管理の点で有利である可能性と大動脈遮断後の心筋保護液注入が心臓手術中の血糖変動に大きく影響している可能性が示唆された。

キーワード：持続グルコース測定, 心臓手術, 血糖変動

緒 言

心大血管術後血糖管理における高血糖^{1)–7)}や低血糖⁸⁾は有害であり, 術中の高血糖も死亡率を上昇させる⁹⁾。最近では, 複数の論文で大きな血糖変動が有害^{10)–13)}であることも報告されている。

術後の良好な血糖管理は予後を改善させる⁵⁾¹⁴⁾が, 術中に関してはどのような血糖管理が適切かについての明確なエビデンスはない^{15)–17)}。さらに術中の血糖管理についてのこれまでの解析は, 間歇的な血糖測定 (SMBG) による解析⁹⁾であるため血糖測定間の高血糖や低血糖を見逃している可能性があり, その詳細は明らかではないと考えられる。よって, 術中の適切な血糖管理法を明らかにする上で, 術中の血糖変動の詳細を明らかにする必要がある。

近年, 5分ごとに皮下組織のグルコース濃度を記録する持続グルコース測定 (CGM) を使用し, これまでよりも詳細な血糖変動が把握できるようになった¹⁸⁾ことにより, CGM を用いることで SMBG では把握できない血糖変動の詳細を評価できる可能性がある。本研究の目的は, CGM 測定結果をもとに心臓大血管手術における術中の血糖変動を明らかにすることである。

対象と方法

対象患者

本研究は, 当院の倫理委員会の承認を得て行い,

書面による研究参加の同意が得られた患者を対象とした。2013年5月から2015年10月までに当院で行った待機的心臓大血管手術のうち, 術中にCGMを装着した症例80例を対象とした。患者背景は, 平均年齢 66.3 ± 9.5 歳, 男性47例 (59%), BMIの平均は 22.7 ± 3.4 kg/m²であった。併存疾患は, 高血圧37例 (46%), 脂質代謝異常32例 (40%), 糖尿病19例 (24%), HbA1cの平均が 6.0 ± 0.8 %, 慢性閉塞性肺疾患14例 (18%), 透析例9例 (11%)であった (表1)。

施行手術は, 人工心臓使用手術が58例 (72%)で全例が心停止手術であり, 人工心臓非使用手術が22例 (28%)で全例が心拍動下冠動脈バイパス術 (OPCAB)であった。人工心臓使用手術の内訳は, 単独大動脈弁置換術 (AVR) 13例, 単独僧帽弁形成術 (MVP) 1例, 単独僧帽弁置換術 (MVR) 1例, 複合弁手術29例, AVRと冠動脈バイパス術の同時複合手術3例, MVPと冠動脈バイパス術の同時複合手術5例, 大動脈基部置換術3例, 弓部大動脈置換術1例, 上行大動脈置換術2例であった。手術時間の平均は 467.1 ± 140.4 分, 人工心臓時時間の平均は 267.6 ± 86.3 分, 大動脈遮断時間の平均は 180.3 ± 64.6 分であった (表1)。

Continuous glucose monitoring device

CGMシステムは皮下間質のグルコース濃度を5分毎に自動的に測定し, そのグルコース値を連続的に記録する。CGMシステムはレコーダ (iPro2 : Medtronic, Northridge, CA, USA) とセンサ (Enlite sensor; Medtronic, Northridge, CA,

表1 患者背景

	総数 (n = 80)
年齢 (歳)	66.3 ± 9.5
男性	47 (59%)
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 3.4
喫煙あり	43 (54%)
高血圧あり	37 (46%)
脂質代謝異常あり	32 (40%)
糖尿病あり	19 (24%)
HbA1c (%)	6.0 ± 0.8
慢性閉塞性肺疾患あり	14 (18%)
高度腎機能障害 (GFR<30)あり	19 (24%)
透析あり	9 (11%)
左室駆出率 (%)	62.0 ± 14.4
手術術式	
人工心肺使用	58 (72%)
弁膜症手術	
大動脈弁手術	13 (22%)
僧帽弁手術	2 (3%)
大動脈基部手術	3 (5%)
複合弁手術	29 (50%)
大動脈弁置換術+冠動脈バイパス術	3 (5%)
僧帽弁形成術+冠動脈バイパス術	5 (9%)
胸部大動脈手術	
上行大動脈置換術	2 (3%)
弓部大動脈置換術	1 (2%)
心拍動下冠動脈バイパス術	22 (28%)
手術時間 (分)	467.1 ± 140.4
人工心肺時間 (分)	267.6 ± 86.3
心停止時間 (分)	180.3 ± 64.6

BMI = body mass index; GFR = glomerular filtration rate.

USA) で構成される。センサは小さく柔軟な電極 (図 1A) であり、皮下間質液中のグルコース濃度を測定しそれに比例するシグナルを発する。このシグナルをレコーダ (図 1B) に記録し、レコーダ内の情報はインターネット経由で解析用コンビ

ューターにアップロードされレポートが作成され、血糖変動を評価できる (図 1C)。レコーダは最大 7 日分のデータを収集すると自動的に停止する。iPro2 は軽量で小型かつ防水性であり、特に手術に支障なく装着可能である。手術 2 日前に患者

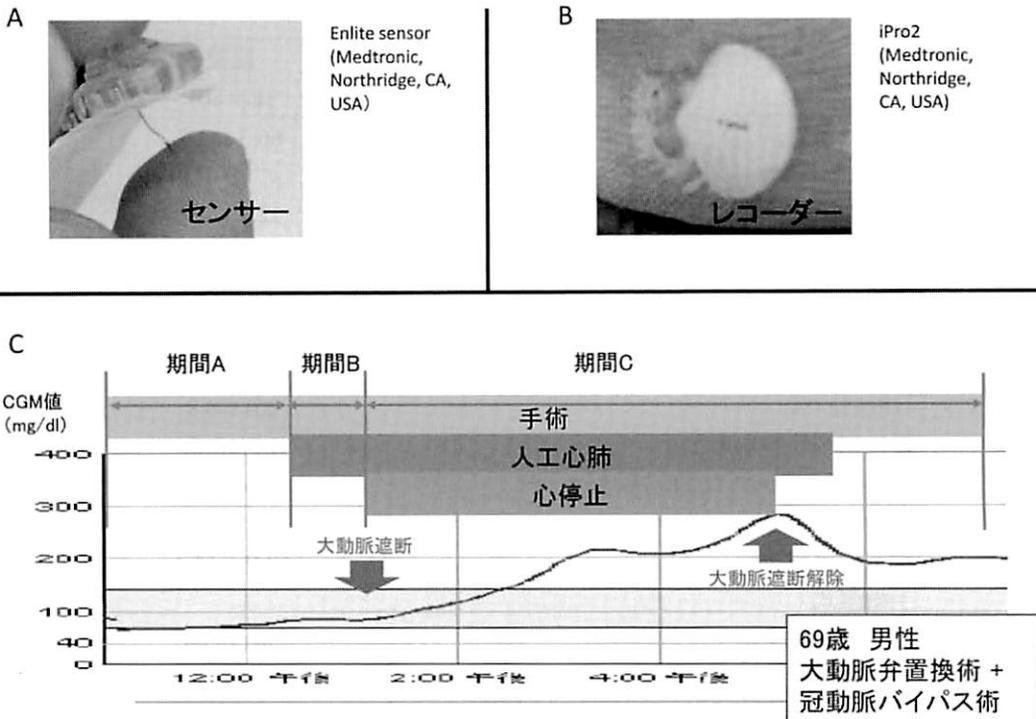


図1

- A CGM センサー
 B CGM レコーダー
 C グラフ化した人工心肺使用手術中のCGM解析結果および術中経過

の腹部にCGMシステムを装着し、レコーダをセンサに接続させ測定を開始し、手術当日もCGMシステムを外すことなく術後4日目まで測定を継続した。測定終了後にレコーダを取り外しレコーダ内に収集されたデータを解析した。CGM測定値は1日4回以上の実測血糖値(SMBG)によって較正され、血糖値と近似した値を示す¹⁹⁾。CGM測定値と血糖値は5分から15分のタイムラグがあり²⁰⁾、血糖変動が少ない血糖値が安定した時間帯で較正のために血糖測定を行う必要がある。

術中血糖管理と心筋保護、期間別統計解析

術中の補液内容や補液量、血糖測定や血糖管理は麻酔医の判断で行われた。心筋保護A液(5%糖液 450ml + 塩化カリウム 50mEq + 硫酸マグ

ネシウム 30mEq + 2%キシロカイン 5ml + ACD-A液 10ml) およびB液(5%糖液 450ml + 塩化カリウム 30mEq + 硫酸マグネシウム 30mEq + ACD-A液 10ml)を作成し、人工心肺使用手術において大動脈遮断後に血液併用心筋保護液(血液:心筋保護液=4:1)を注入した。血液併用心筋保護A液を初回20ml/kgで投与し、以降原則20分おきに血液併用心筋保護B液を10ml/kgで投与した。人工心肺非使用手術(OPCAB群)と人工心肺使用手術(CPB群)の糖変動を後方視的に解析した。また、CPB群の期間を、手術開始から人工心肺導入までを期間A、人工心肺導入から大動脈遮断までを期間B、大動脈遮断後から手術終了までを期間Cと定め、期間別の糖変動を後方視的に解析した(図1C)。収集したCGMデータの統計学的解析にはExcel 2016(Micro-

soft Corporation, Redmond, WA, USA) を用いた。連続値は平均値±標準偏差 (SD) で表した。血糖変動指標として CGM により収集されたデータの SD 値を用いた。統計学的比較には χ^2 検定、Fisher の正確確率検定、paired t 検定、Mann-Whitney U test, 対応のある分散分析 (repeated ANOVA) を用い、有意水準 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

結 果

両群で年齢、性別に有意差はなく、慢性閉塞性肺疾患および末期腎不全の合併において差がな

かった。また、術前の左室駆出率は両群で差がなかった。OPCAB 群において BMI が有意に高く (24.3 ± 3.2 vs. $22.1 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$; $p < 0.01$)、喫煙者 (77 vs. 49 %; $p = 0.02$) が多かった。高血圧 (68 vs. 38 %; $p = 0.03$)、脂質代謝異常症 (77 vs. 26 %; $p < 0.01$)、糖尿病 (45 vs. 16 %; $p = 0.01$) の合併が多く、HbA1c が高かった (6.3 ± 0.7 vs. 5.9 ± 0.8 %; $p < 0.01$)。術前の CGM による平均血糖値 (112.6 ± 21.9 vs. $103.1 \pm 18.3 \text{ mg/dl}$; $p = 0.06$)、最小値 (70.0 ± 20.6 vs. $66.6 \pm 13.7 \text{ mg/dl}$; $p = 0.47$) は両群で差がなかったが、SD (24.0 ± 9.1 vs. $19.5 \pm 8.0 \text{ mg/dl}$; $p = 0.035$) と最大値 (182.2 ± 41.0

表 2 術前因子の検討

	OPCAB 群 (n = 22)	CPB 群 (n = 58)	P 値
年齢 (歳)	68.9 ± 9.2	65.4 ± 9.5	0.10
男性	17 (77%)	30 (52%)	0.07
BMI (kg/m ²)	24.3 ± 3.2	22.1 ± 3.3	<0.01
高血圧あり	15 (68%)	22 (38%)	0.03
脂質代謝異常あり	17 (77%)	15 (26%)	<0.01
糖尿病あり	10 (45%)	9 (16%)	0.01
HbA1c (%)	6.3 ± 0.7	5.9 ± 0.8	<0.01
慢性閉塞性肺疾患あり	5 (23%)	9 (16%)	0.67
喫煙あり	17 (77%)	26 (49%)	0.02
透析あり	2 (9%)	7 (12%)	>0.99
高度腎機能障害 (GFR<30) あり	5 (23%)	14 (24%)	0.87
左室駆出率	57.1 ± 9.5	63.8 ± 15.5	<0.01
術前 CGM データ			
平均値 (mg/dl)	112.6 ± 21.9	103.1 ± 18.3	0.057
SD 値 (mg/dl)	24.0 ± 9.1	19.5 ± 8.0	0.035
最大値 (mg/dl)	182.2 ± 41.0	159.6 ± 37.3	0.03
最小値 (mg/dl)	70.0 ± 20.6	66.6 ± 13.7	0.47

表3 術中CGM解析結果

	OPCAB 群 (n = 22)	CPB 群 (n = 58)	P 値
手術時間 (分)	406.1 ± 91.4	467.1 ± 140.4	0.07
術中 CGM データ			
平均値(mg/dl)	118.6 ± 17.9	151.1 ± 37.0	<0.01
SD 値(mg/dl)	8.4 ± 4.3	35.0 ± 20.0	<0.01
最大値 (mg/dl)	135.7 ± 27.2	207.7 ± 62.3	<0.01
最小値 (mg/dl)	102.1 ± 18.1	94.8 ± 21.5	0.17

CGM = continuous glucose monitoring.

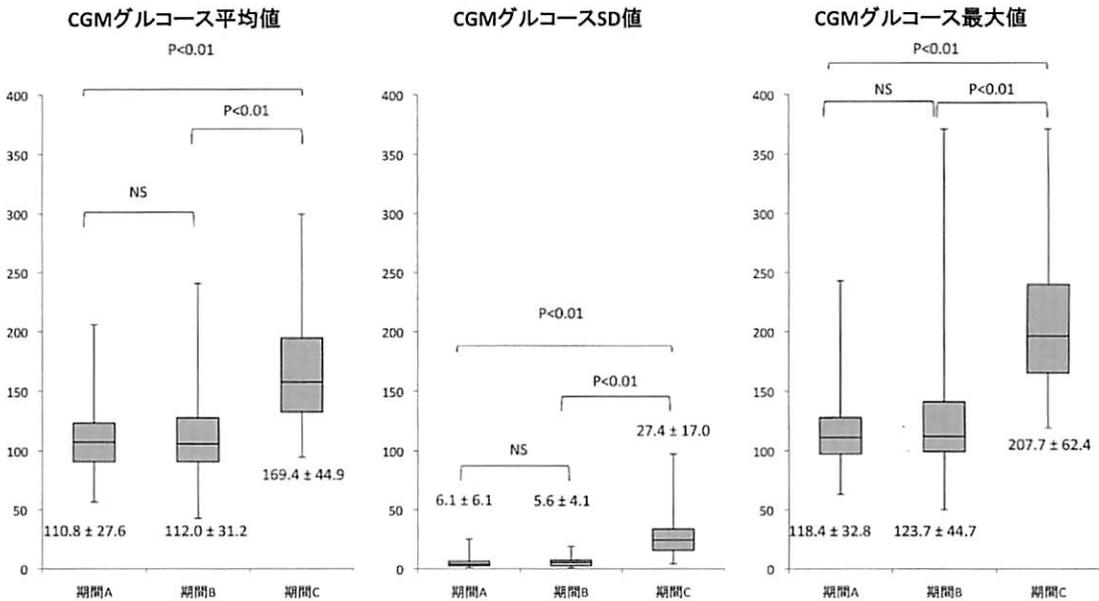


図2 CPB 群の期間別 CGM データの解析結果

vs. 159.6 ± 37.3mg/dl ; p = 0.028) は OPCAB 群で有意に高かった (表2).

手術時間は両群で差がなかった (406.1 ± 91.4 vs. 467.1 ± 140.4 分 ; p = 0.07). 術中の CGM による平均血糖値 (118.7 ± 17.9 vs. 151.2 ± 37.0mg/dl ; p < 0.01), SD 値 (8.4 ± 4.3 vs. 35.0 ± 20.0mg/dl ; p < 0.01), 最大値 (135.7 ±

27.2 vs. 207.7 ± 62.3mg/dl ; p < 0.01) は CPB 群で有意に高かった (表3).

CPB 群における期間別の糖変動につき解析した. 期間別の CGM による平均血糖値は, 期間 A が 110.8 ± 27.6mg/dl, 期間 B が 112.0 ± 31.2mg/dl, 期間 C が 164.9 ± 44.9mg/dl であった. 期間別の SD 値は期間 A が 6.1 ± 6.1mg/d,

期間 B が 5.6 ± 4.1 mg/dl, 期間 C が 27.4 ± 17.0 mg/dl であった。最大値は期間 A が 118.4 ± 32.8 , 期間 B が 123.7 ± 44.7 mg/dl, 期間 C が 207.7 ± 62.4 mg/dl であった。それぞれ, 期間 A と期間 B において差はなかったが, 期間 C において有意に高かった ($p < 0.01$) (図 2)。

考 察

CGM は 5 分ごとに皮下組織のグルコース濃度を自動的に測定するが, SMBG と比べて圧倒的に多くのデータを収集できるため, より詳細に血糖変動を評価でき, 術中の期間別の解析も可能である。また, CGM による解析ではその測定結果をグラフや表にすることが可能であり, 容易に結果を解釈できる利点がある。心臓手術周術期におけるこれまでの報告は, SMBG による血糖の最大値や最小値についての報告⁶⁾であり, 潜在的な高血糖や低血糖を見落としている可能性があったが, CGM による解析では, 潜在的な高血糖や低血糖を見落とす可能性は少なく, SMBG による解析よりも正確かつ詳細に解析できると考えられる。Aust²¹⁾ や Siegelaar²²⁾ は, Error Grid 法を用いて心臓手術における CGM 解析の正確性について報告しているが, 我々も, CGM を術中の解析ツールとして用いた。

心臓手術中の高血糖による有害性について, Doenst⁹⁾らは人工心肺使用手術 (CPB) 中の高血糖と死亡率や合併症が関連することを報告している⁹⁾。高血糖の是正による合併症の減少も予想されるが, CPB 中の高血糖に対して積極的なインスリンによる血糖補正を行った場合には術後の低血糖発生の危険もあり, 現時点ではどのように術中の血糖管理を行うべきか明確にされていない^{15)–17)}。また, CPB 中の高血糖の原因として, Najmii¹⁸⁾らは, カテコラミンの使用, インスリン抵抗性, 高酸素血症, 低体温, ヘパリンの使用や心筋保護液の使用を述べている²³⁾。我々の CGM による解析でも, CPB 非使用手術と比べ, CPB 使用手術では有意に CGM による血糖の最大値が高く, さらに心筋保護液注入後に血糖値が上昇する

ことを明らかにしており, 心筋保護液注入が CPB 中の高血糖に強く関与している可能性が示唆された。

Lessen²⁴⁾らは糖含有の心筋保護液の使用により CPB 中の最大血糖値が高いことを報告し²⁴⁾, Shen²⁵⁾らは大動脈遮断後の血糖上昇傾向を報告している²⁵⁾が, 我々の CGM による解析でも心筋保護液使用による CPB 中の最大血糖値が高いこと, さらには大動脈遮断後に有意に血糖値が上昇し, さらには SD 値による血糖変動も大きくなることを明らかにした。Lessen²⁴⁾らおよび Shen²⁵⁾らの報告は, 数回の SMBG による解析であるが, 本検討においても連続的な血糖測定である CGM による解析にて同様の結果が得られたことから, CPB 中の大動脈遮断後の血糖上昇およびその血糖変動をいかにコントロールするかが今後の検討課題であると考えられた。

Knapik²⁶⁾らは, 心停止下冠動脈バイパス術 (CCAB) と心拍動下冠動脈バイパス術 (OPCAB) 後の血糖値の比較において, OPCAB は術後 ICU 滞在中の血糖幅が小さいことを示したが²⁶⁾, 我々の CGM による解析により, 術中においても OPCAB における SD 値が CPB 使用手術と比べ低く, 血糖変動が少ないことが明らかになった。また, HbA1c と CGM データは相関するとされている²⁷⁾が, 我々の解析では, 術前の HbA1c は OPCAB で高いにも関わらず, 術中の血糖の最大値, 平均値, SD 値は人工心肺使用手術において高いという興味深い結果が示された。以上より, 人工心肺使用手術と比し OPCAB で HbA1c が高いにも関わらず, OPCAB での周術期の血糖管理における優位性が示唆され, 今後の更なる詳細な検討が必要である。

Egi¹⁰⁾らは, 重症患者において SMBG の SD 値が高いと死亡率が上昇することを報告¹⁰⁾し, Su¹²⁾らは, 大きな血糖変動が冠動脈イベントの危険因子であることを報告している¹²⁾。さらに Su¹²⁾らは, CGM データを用いた MAGE と呼ばれる血糖変動の指標の方が HbA1c よりも優れていると報告している¹²⁾。一方で, 心臓手術中の血糖変動を解析した報告はなく, 今回, 我々は CGM による SD

値を用いて術中の血糖変動の詳細について解析した。今後、術中の血糖変動がその予後にどのように影響するかのCGM解析結果が待たれる。

本研究にはいくつか制限がある。まず第1に、本研究は単施設後ろ向き研究であることである。また、CABGは全例OPCABであり、OPCABとCCABとの比較ができなかったことも制限としてあげられる。患者の状態や施設間によりOPCABかCCABのどちらを選択するか異なるが、多施設共同研究によりOPCABとCCABとの術中血糖変動の比較をCGMにより解析することで、より正確に術中の血糖管理におけるOPCABの優位性を証明できるかもしれない。また、今回の検討では、CGMデータと合併症との比較を行わなかったが、一定の割合で手術合併症を併発するため、症例を重ねることで、CGM解析による術中血糖変動と合併症について明らかにでき、さらには術中の適切な血糖管理法が解明できる可能性がある。

結 論

CGMによる解析結果からOPCABは術中の血糖変動が少なく、人工心肺使用手術と比し術中の血糖管理の点において有利である可能性が示唆された。また、人工心肺使用手術において大動脈遮断後の心筋保護液注入が血糖上昇および血糖変動の増大に影響している可能性が示唆された。今後、CGMを用いた術中血糖変動と術後合併症との関連性についての詳細な検討が待たれる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科科学分野の土田正則教授、青木賢治講師、新潟大学大学院医歯学総合研究科病態栄養学寄附講座の細島康宏特任准教授、新潟大学大学院医歯学総合研究科機能分子医学寄附講座の斎藤亮彦特任教授に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V and Starr A: Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 63: 356 - 361, 1997.
- 2) Furnary AP, Wu Y and Bookin SO: Effect of Hyperglycemia and Continuous Intravenous Insulin Infusion on Outcomes of Cardiac Surgical Procedures: The Portland Diabetic Project. *Endocr Pr* 10: 21 - 33, 2004.
- 3) Jones KW, Cain a. S, Mitchell JH, Millar RC, Rimmasch HL, French TK, Abbate SL, Roberts CA, Stevenson SR, Marshall D and Lappe DL: Hyperglycemia predicts mortality after CABG: postoperative hyperglycemia predicts dramatic increases in mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Diabetes Complications* 22: 365 - 370, 2008.
- 4) Ascione R, Rogers C a, Rajakaruna C and Angelini GD: Inadequate Blood Glucose Control Is Associated With In - Hospital Mortality and Morbidity in Diabetic and Nondiabetic Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Circulation* 118: 113 - 123, 2008.
- 5) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P and Bouillon R: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359 - 1367, 2001.
- 6) Tatsuishi W, Adachi H, Murata M, Tomono J, Okonogi S, Okada S, Hasegawa Y, Ezure M, Kaneko T and Ohshima S: Postoperative Hyperglycemia and Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery 79: 112 - 118, 2015.
- 7) Ogawa S, Okawa Y, Sawada K, Goto Y, Yamamoto M, Koyama Y, Baba H and Suzuki T: Continuous postoperative insulin infusion reduces deep sternal wound infection in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting using bilateral internal mammary artery grafts: a propensity - matched analysis. *Eur J Cardio - Thoracic Surg* 49: 1 - 7, 2015.
- 8) Stamou SC, Nussbaum M, Carew JD, Dunn K, Skipper E, Robicsek F and Lobdell KW: Hypo -

- glycemia with intensive insulin therapy after cardiac surgery: Predisposing factors and association with mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142: 166 - 173, 2011.
- 9) Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K, Zechner C, Maganti M, Rao V and Borger MA: Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Oct; 130: 1144, 2005.
 - 10) Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ and Hart G: Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 105: 244 - 252, 2006.
 - 11) Dossett L a, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM and May AK: Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg* 74: 679 - 685, 2008.
 - 12) Su G, Mi S, Tao H, Li Z, Yang H, Zheng H, Zhou Y and Ma C: Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 10: 19, 2011.
 - 13) Mendez CE, Mok K - T, Ata A, Tanenberg RJ, Calles - Escandon J and Umpierrez GE: Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients. *Diabetes Care* 36: 4091 - 4097, 2013.
 - 14) NICE - SUGAR study investigators: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360: 1283 - 1297, 2009.
 - 15) Kruger C, Sidebotham D, Brown AJ, Singh H and Merry AF: "Timely bolus insulin for glucose control during cardiopulmonary bypass." *J Extra Corpor Technol*. Mar; 44: 34 - 38, 2012.
 - 16) Butterworth J, Wagenknecht LE, Legault C, Zaccaro DJ, Kon ND, Hammon JW Jr, Rogers AT, Troost BT, Stump DA, Furberg CD and Coker LH: "Attempted control of hyperglycemia during cardiopulmonary bypass fails to improve neurologic or neurobehavioral outcomes in patients without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting." *J Thorac Cardiovasc Surg*. Nov; 130: 1319, 2005.
 - 17) Sanjay OP, Prashanth P and Tauro DI: "Attempting to maintain normoglycemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate post-operative hypoglycemia." *Indian J Clin Biochem*. Jul; 18: 119 - 126, 2003.
 - 18) Keenan DB, Mastrototaro JJ, Voskanyan G and Steil GM: Delays in minimally invasive continuous glucose monitoring devices: a review of current technology. *J Diabetes Sci Technol* 3: 1207 - 1214, 2009.
 - 19) Boyne MS, Silver DM, Kaplan J and Saudek CD: Timing of Changes in Interstitial and Venous Blood Glucose Sensor. *Diabetes* 52: 2790 - 2794, 2003.
 - 20) Rossetti P, Bondia J, Vehi J and Fanelli CG: Estimating plasma glucose from interstitial glucose: The issue of calibration algorithms in commercial continuous glucose monitoring devices. *Sensors* 10: 10936 - 10952, 2010.
 - 21) Aust H, Dinges G, Nardi - Hiebl S, Koch T, Lattermann R, Schrieker T and Eberhart LH: "Feasibility and precision of subcutaneous continuous glucose monitoring in patients undergoing CABG surgery." *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Oct; 28: 1264 - 1272, 2014.
 - 22) Siegelaar SE, Barwari T, Hermanides J, van der Voort PH, Hoekstra JB and DeVries JH: "Microcirculation and its relation to continuous subcutaneous glucose sensor accuracy in cardiac surgery patients in the intensive care unit." *J Thorac Cardiovasc Surg*. Nov; 146: 1283 - 1289, 2013.
 - 23) Najmaï S, Redford D and Larson DF: "Hyperglycemia as an effect of cardiopulmonary bypass: intra-operative glucose management." *J Extra Corpor Technol*. Jun; 38: 168 - 173, 2006.
 - 24) Bilal M, Haseeb A, Khan MH, Khetpal A, Saad M, Arshad MH, Dar MI, Hasan N, Rafiq R, Sherwani M, Abbas H, Sultan A and Inam M: "Assessment of Blood Glucose and Electrolytes during Cardiopulmonary Bypass in Diabetic and Non - Diabetic Patients of Pakistan." *Glob J Health Sci*. Jan 21; 8: 54312, 2016.

- 25) Shen C, Gu T, Gu L, Xiu Z, Zhang Z, Shi E, Zhang Y and Wang C: "Change in the perioperative blood glucose and blood lactate levels of non - diabetic patients undergoing coronary bypass surgery." *Exp Ther Med*. Nov; 6: 1220 - 1224, 2013.
- 26) Knapik P, Nadziakiewicz P, Urbanska E, Saucha W, Herdyska M and Zembala M: "Cardiopulmonary bypass increases postoperative glycemia and insulin consumption after coronary surgery." *Ann Thorac Surg*. Jun; 87: 1859 - 1865, 2009.
- 27) Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, Nerup J, Borch-Johnsen K and Witte DR; ADAG Study Group: "Associations between features of glucose exposure and A1C: the A1C - Derived Average Glucose (ADAG) study." *Diabetes*. Jul; 59: 1585 - 1590, 2010.

(平成28年12月2日受付)
