

表題 随時血糖が極端外れ高値症例の 72 時間予後予測の検討：症例対照型横断研究

副題 Predicting 72-hour fatality in patients with extremely high random plasma glucose levels; A case-controlled cross-sectional study

論文の区分 博士論文

著者名 渡辺珠美

所属 自治医科大学附属さいたま医療センター 総合医学第 1 講座

2023 年 1 月 25 日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系 専攻 内科系総合医学
教授 菅原 斉

目次

| | |
|---|----|
| 1. はじめに..... | 3 |
| 2. 対象者と方法 | 4 |
| 2.1. 倫理的承認..... | 4 |
| 2.2. 研究デザインと参加者の選択..... | 4 |
| 2.3. 統計解析..... | 6 |
| 2.3.1. サンプルサイズ | 6 |
| 2.3.2. 記述統計..... | 6 |
| 2.3.3. 関連性分析..... | 6 |
| 2.3.4. 統計ソフト | 7 |
| 3. 結果 | 8 |
| 3.1. 対象者の特徴 | 8 |
| 3.2. 単変量回帰分析..... | 12 |
| 3.3. 多変量ロジスティック回帰分析エラー! ブックマークが定義されていません。12 | |
| 3.4. 予測モデル..... | 12 |
| 4. 考察と結論 | 17 |
| 4.1. 研究限界 | 19 |
| 4.2. 結論と将来の研究の方向性..... | 20 |
| 5. 謝辞 | 20 |
| 6. 参考文献 | 21 |
| 7. 図表の説明 | 28 |

1. はじめに

医療機関で実施される血液生化学検査データは、毎日大量に蓄積されているが、医療全体の質を改善するために十分に活用されていない。日常診療での血液生化学検査の各項目において、基準値を大きく外れた極端な異常高値(以下、極端外れ高値)を示す症例に遭遇することがある。極端値は「まれにしかみられない検査値で、統計的に「0.5-1.0 パーセンタイル以下および 99.0-99.5 パーセンタイル以上」とされている[1]。また、パニック値は「即刻適切な処置をとらなければ、生命が危険にさらされる可能性のある異常検査値」と定義されている[2]。

近年、糖尿病の罹患数と糖尿病に関連した死亡数の増加が報告されている。2016 年の世界保健機関からの発表では、成人の糖尿病有病者数が 2014 年までに 4.22 億人に達し、糖尿病が直接的な原因となった死亡数は 2012 年に 150 万人、高血糖による心血管疾患などの糖尿病合併症による死亡数は 220 万人であった[3]。

血糖値の正常範囲は、空腹時血糖値 110mg/dL 未満、経口ブドウ糖負荷試験(OGTT) 2 時間値 140 mg/dL 未満である。糖尿病は、早朝空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、OGTT 2 時間値以上 200 mg/dL、随時血糖値 (RPG) 200 mg/dL 以上のうちいずれかと HbA1c 6.5%以上が確認されれば診断となる。高血糖は、糖尿病の既往歴の有無にかかわらず見られることがある [4]。

総合診療科において、正常範囲を大幅に超える RPG レベルの患者に遭遇することがある。RPG の極端外れ高値 (≥ 500 mg/dL; 27.8 mmol/L) は、日本臨床検査医学会 2021 年版ガイドライン[5]によるパニック値、および CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03 の Grade 4 の値として定義されている[6]。米国の国立がん研究所によると、RPG の極端外れ高値では、生命の危機、または緊急での介入の必要性を示している。Guo らの先行研究では、RPG が 500 mg/dL を超える患者の 90 日死亡は、敗血症、電解質不均衡を伴う腎障害、低血圧と関連していた[7]。特に高度の高血糖は、合併症発症リスクが高く、集中治療室での滞在期間が長くなり、死亡率も高くなることが報告され[8]、虚血性脳卒中および一過性脳虚血発作[9]、急性心筋梗塞[10]、急性心不全[11]、悪性腫瘍[12]、高齢者の肺炎の予後不良因子であった[13]。

72 時間死亡に関する予後予測因子については、集中治療室中の患者[14]、救急部を受診した患者[15]、および外傷を受けた患者[16]での先行研究がある。Siregar らは、糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) 患者の 72 時間死亡の予後予測として、併存疾患、DKA の既往、意識レベル、および乳酸値によるモデルが関連することを示した[17]。Efstathiou

らは、DKA 患者において、RPG が 500 mg/dL 以上であれば 72 時間死亡を予測できたと報告した[18]。しかし、RPG が極めて高い患者の 72 時間死亡の予測モデルは不明である。

そこで、我々は、疾患横断的観点で RPG が 500 mg/dL 以上の極端外れ高値を示した患者に関する 72 時間死亡の予測モデルを作成するための後方視的研究を行った。この新しい予後予測モデルは、医師の早期の意思決定を助け、生存率を向上させるために最適な治療法を提供できるのではないかと考えた。

2. 対象者と方法

2.1. 倫理的承認

本研究のプロトコールはヘルシンキ宣言に基づいて作成され、自治医科大学附属さいたま医療センター臨床研究倫理審査委員会で承認された（第臨 14-21(第臨 10-79、第臨 12-16 変更)）。

2.2. 研究デザインと参加者の選択

本研究は、単一施設の後ろ向き症例対照型横断的研究である。2004 年から 2013 年までの 10 年間に、さいたま医療センターの臨床検査室で血糖値検査を受けた 18 歳以上の患者群 664,277 人を特定した。RPG が 500 mg/dL 以上の患者は全体の 0.0941%で 625 人であった。この患者選択は、疾患横断的な観点で、救急外来患者かどうか、また、入院か外来かどうかを問わず、RPG が 500 mg/dL 以上にのみ焦点を当てて実施した。同一患者の異時性の重複例では RPG の最高値のみを対象とし、院外心停止搬入患者、転帰不明の患者、点滴ルートからの誤った採血結果は除外した。除外基準を適用した後、351 人の患者を抽出し導出用データセット-A とした。他のモデルの外挿について、今回のターゲット（RPG 500mg/dL 以上）とは異なる集団のデータセット-B（2013 年の $300 \leq \text{RPG} < 500 \text{mg/dL}$ の患者 550 人で構成され、データセット-A と同様の方法で選択）で検討した。抽出した患者群のフローチャートを図 1 に示した。

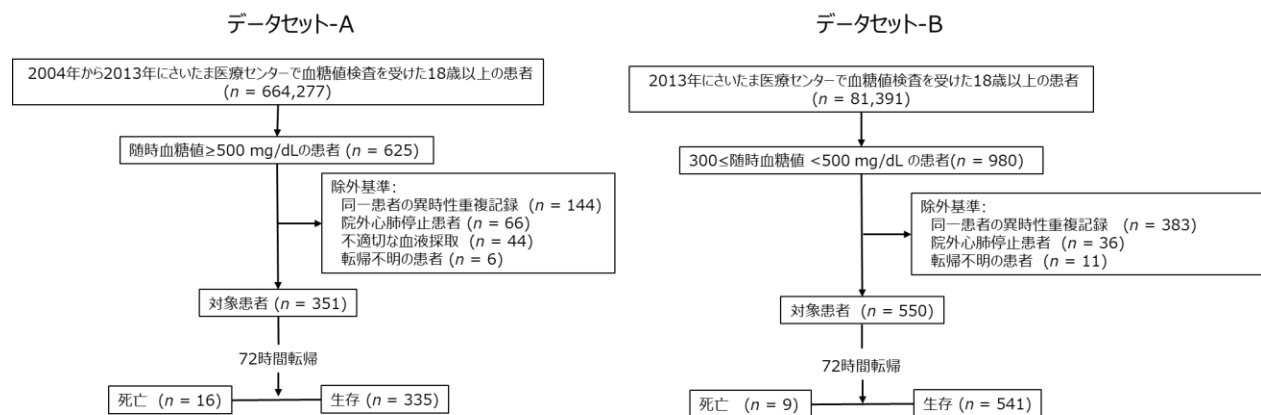


図 1 患者選択のための流れ図

主要評価項目は、RPG 検査実施後の 72 時間死亡とした。RPG 検査実施後 72 時間以内に死亡した患者を「症例」と定義した。「対照」は、72 時間以上生存していた患者とした。

次に、それぞれの要因について 72 時間死亡との関連性を検討した。年齢、性別、身長、体重、体格指数 (BMI)、喫煙本数 (ブリンクマン指数)、検査実施時のバイタルサイン (収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、脈拍数 (PR)、呼吸数 (RR)、体温 (BT))、臨床検査値 (RPG、総蛋白 [TP]、アルブミン [ALB]、総ビリルビン [T-Bili]、直接ビリルビン [D-Bili]、アスパラギン酸トランスアミナーゼ [AST]、アラニントランスアミナーゼ [ALT]、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ [γ -GTP]、乳酸脱水素酵素 [LDH]、アルカリホスファターゼ [ALP]、クレアチンキナーゼ [CK]、アミラーゼ、C 反応性タンパク質 [CRP]、ナトリウム [Na]、カリウム [K]、塩化物 [Cl]、カルシウム [Ca]、リン [P]、血中尿素窒素 [BUN]、クレアチニン [Cr]、尿酸 [UA]、総コレステロール [TC]、トリグリセリド [TG])、HbA1c (NGSP)、糖尿病の病型分類、インスリン治療の有無、改訂 Charlson Comorbidity Index (CCI) に基づいて定義された併存疾患 [19] および高血糖の原因を診療録で調べた。なお、CCI 項目中の「慢性合併症のある糖尿病」は、糖尿病の 3 大合併症のいずれか、もしくは DKA や高浸透圧性高血糖状態 (HHS) で入院歴のある症例と定義されている [19]。また、「糖尿病コントロール不良」は、経口血糖降下薬またはインスリン治療をしているにも関わらず、随時血糖値が 500 mg/dL を超えた症例と定義した。

HbA1c は、10% 以下と 10% より大の 2 つのカテゴリーに、年齢は、65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満 (前期高齢者)、75 歳以上 (後期高齢者) の 3 つのカテゴリーに分けて検討した。

2.3. 統計解析

2.3.1. サンプルサイズ

予備解析の結果、RPG \geq 500mg/dL の患者の死亡者と生存者の比率は 5:95 (致死率 5%) であった。2 群の比率を評価するために、2 つの変数の差を 0.35 と仮定した。その差を検出するために必要なサンプルサイズは、両側検定で検出力を 80%、 α 誤差を 5% として、221 (死亡群 11 対生存群 210) と計算された[20]。したがって、より高い検出力を確保するために、実際のデータサイズを 351 (死亡群と生存群の予想データサイズはそれぞれ 16 対 335) とした。

2.3.2. 記述統計

すべての連続変数は、中央値および 2.5-97.5 パーセントタイルで示した。2.5-97.5 パーセントタイルを算出するのに十分なデータがない場合は、中央値のみを表示した。名義尺度についてはフィッシャー正確確率検定、連続変数についてはマン・ホイットニーの U 検定を用いて群間差を検定した。

2.3.3. 関連性分析

すべての連続尺度の残差について、正規確率プロットを用いて正規分布かどうかを確認した。正規分布しなかった連続尺度は、次のように Box-Cox 式でべき乗変換した後に、ロジスティック回帰分析に用いた[21]。

$$X = (x^\lambda - 1) / \lambda \quad \dots (\lambda \neq 0.0 \text{ の場合}) ; \quad X = \log(x) \quad \dots (\lambda = 0.0 \text{ の場合})$$

なお、 x と X はそれぞれ変換前と変換後の共変量である。

Box-Cox 式に用いたべき乗は、PRG、T-Bili、D-Bili、AST、ALT、 γ -GTP、LDH、ALP、CK、アミラーゼ、CRP、Na、TG が $\lambda = 0.0$ (対数変換)、BUN が $\lambda = 0.3$ 、P、TC が $\lambda = 0.7$ であった。

この研究の主目的は、72 時間死亡に関連する要因を明らかにすることである。はじめに、単変量ロジスティック回帰分析を用いて、72 時間死亡の潜在的な関連要因を検討した。調整なしオッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (CI) を解析した (粗オッズ比)。有意であった共変量の C 統計量は、ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析により求めた。次に、多変量ロジスティック回帰分析を行った。単変量ロジスティック回帰分析で

有意であったすべての共変量について、年齢、性別、BMI、RPG で調整した C 統計量を求めた（調整オッズ比）。多変量ロジスティック回帰分析で有意であった臨床的に重要な関連要因は、最終的な予測モデルの候補に含めた。

多変量ロジスティック回帰分析（MLRA）を用いての自動変数選択による予測モデルの構築は、「個別の予後や診断に関する多変量予測モデルの透明性ある報告 (TRIPOD) のための声明 [22]」において、変数減少法が推奨され、その理由として、モデル生成の過程で全ての変数間の関連が検討されるからであると報告されており、我々も、全ての候補の連続変数を含む Full Model からスタートして、有意性の小さな変数を除外していくステップワイズの変数減少法で実施した。実際の変数選択では、欠損値がある場合にはリストワイズ除去となるため有効データ数ができるだけ多くなること、変数あたりのイベント（死亡）数ができるだけ 10 に近似できること、C 統計量ができるだけ大きくなること、赤池情報量規準（AIC）ができるだけ小さくなることのバランスを考えて実施した。

連続尺度で選択されたモデルに、CCI 項目や極端な高血糖となった原因などの名義尺度の共変量を加えた MLRA で分析し、欠損値を除く有効データ数が最大で、赤池情報量規準が最小となるように、最終的な予測モデルを構築した。

この予測式の Area under the curve (AUC) の内的妥当性は、次に示すブートストラップ法で検討した。1) 導出用データセット-A からランダムに復元抽出する。2) 復元抽出されたブートストラップデータセットを使用して、ROC 曲線を作成し AUC を計算する。3) 上記のステップ 1) と 2) を 1,000 回反復する。4) ブートストラップデータセットごとに計算された AUC 値の平均値と信頼区間を計算する。5) 導出用データセット-A の予測式の AUC が、ブートストラップデータセットごとに計算された AUC 値の信頼区間にあるかどうかを評価した。

また、データセット-A の予測モデルを用いてデータセット-B のアウトカムを外挿して検討した。

多変量ロジスティック回帰分析および ROC 分析では、切片、回帰係数、 χ^2 値、 p 値、調整 OR、95%CI、C 統計量、感度、特異度を記載した。 p 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意であるとした。C 統計量は、ROC 曲線に従って分析した AUC とした。さらに、共変量間の多重共線性を分散インフレーション因子 (VIF) で評価した。VIF が 5 以上の場合、多重共線性ありと定義した。

2.3.4. 統計ソフト

データ解析には、統計パッケージ StatFlex 7.0.11 (Artech Co. Ltd, Osaka, Japan) を

使用した。ブートストラップ法には、JMP Pro16 を使用した。サンプルサイズの計算には、G*Power version 3.1.9.4 (Heinrich Heine University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany) [20] を使用した。

3. 結果

3.1. 対象患者の特徴

データセット-A の対象者の特徴を表 1 に示す。

72 時間致死率は 16/351 (4.6%) であった。死亡群では、RR、T-Bili、D-Bili、AST、ALT、CK、CRP、Na の各値が有意に高く、対照群では SBP、DBP、TP、ALB、TG、HbA1c の各値が有意に高かった。

年齢の 3 つカテゴリー間と HbA1c の 2 つのカテゴリー間の有意差はなかった。

CCI の各項目では、転移性固形がんの割合が死亡群で有意に高く (43.8%対 9.0%、 $p=0.001$)、一方、慢性合併症のある糖尿病の割合は死亡群で有意に低かった (56.3%対 83.0%、 $p=0.014$)。

糖尿病の病型分類では、耐糖能異常の割合が死亡群で有意に高く (37.5%対 12.5%、 $p=0.013$)、インスリン治療の割合は対照群で有意に高かった (0.9%対 91.1%、 $p=0.019$)。

高血糖の原因については、腹壁癒痕ヘルニアによるイレウス 1 例と末期胃がん 1 例を含む「その他の原因」のカテゴリーが、死亡群で有意に多く見られた (12.5%対 0.0%、 $p=0.027$)。

データセット-B の対象者の特徴を補足表 S1 に示す。

表 1. データセット-A の対象者の特性

| 変数 | 単位 | n | 72時間転帰 | | P 値 |
|--------------------|-------------------|-----|---|--|--------|
| | | | 死亡 (n = 16) 中央値 (2.5-97.5 percentile) [n] | Survival (n = 335) 中央値 (2.5-97.5 percentile) [n] | |
| 年齢 | 年 | 351 | 61.0 (44.0-78.0) [16] | 63.0 (28.0-86.1) [335] | 0.890 |
| 男性 [割合] | % | 237 | 68.8 [11] | 64.6 [226] | 0.914 |
| 身長 | cm | 331 | 165.0 (142.4-175.0) [15] | 162.0 (140.5-182.3) [316] | 0.564 |
| 体重 | kg | 338 | 60.0 (34.8-90.0) [16] | 56.9 (35.8-88.9) [322] | 0.900 |
| BMI | kg/m ² | 329 | 22.9 (14.6-30.4) [15] | 21.9 (14.6-32.5) [314] | 0.967 |
| ブリンクマン指数 | 本/日 × 年 | 329 | 700 (0-940) [15] | 340 (0-2000) [314] | 0.209 |
| バイタルサイン | | | | | |
| SBP | mmHg | 279 | 98.0 (62.0-141.0) [15] | 127.0 (67.8-221.8) [264] | 0.003 |
| DBP | mmHg | 277 | 59.0 (45.0-98.0) [15] | 74.0 (43.1-121.9) [262] | 0.018 |
| PR | beats/minute | 264 | 100.0 (36.0-140.0) [16] | 92.0 (53.7-142.2) [248] | 0.708 |
| RR | breath/minute | 126 | 30.0 (14.0-45.0) [11] | 20.0 (12.0-39.6) [115] | 0.028 |
| BT | °C | 206 | 36.80 (33.70-41.60) [15] | 36.70 (34.01-38.97) [191] | 0.555 |
| 生化学検査 | | | | | |
| RPG | mg/dL | 351 | 626.5 (509.0-1655.0) [16] | 592.0 (502.9-1502.1) [335] | 0.482 |
| TP | g/dL | 320 | 5.70 (2.70-7.10) [15] | 6.90 (4.40-8.40) [305] | 0.0001 |
| ALB | g/dL | 320 | 2.70 (1.60-4.10) [15] | 3.60 (1.80-5.09) [305] | 0.0002 |
| T-Bili | mg/dL | 309 | 0.75 (0.25-4.36) [14] | 0.54 (0.18-2.89) [295] | 0.048 |
| D-Bili | mg/dL | 309 | 0.35 (0.13-3.46) [14] | 0.19 (0.06-1.54) [295] | 0.003 |
| AST | U/L | 333 | 35.5 (14.0-538.0) [14] | 23.0 (9.0-212.3) [319] | 0.015 |
| ALT | U/L | 333 | 38.0 (10.0-263.0) [14] | 25.0 (6.5-146.1) [319] | 0.017 |
| γ-GTP | U/L | 247 | 79.0 (8.0-2405.0) [12] | 84.0 (19.0-1089.8) [235] | 0.969 |
| LD | U/L | 285 | 136.0 (11.0-669.0) [12] | 81.0 (12.3-759.4) [273] | 0.276 |
| ALP | U/L | 305 | 282.5 (118.0-571.0) [14] | 359.0 (172.3-1324.7) [291] | 0.056 |
| CK | U/L | 308 | 355.0 (87.0-3359.0) [13] | 209.0 (33.8-955.4) [295] | 0.001 |
| アミラーゼ | U/L | 179 | 153.0 (29.0-558.0) [8] | 66.0 (17.0-1187.8) [171] | 0.083 |
| CRP | mg/dL | 280 | 6.7 (0.2-20.0) [14] | 0.8 (0.0-29.6) [266] | 0.008 |
| Na | mEq/L | 311 | 135.0 (113.0-159.0) [15] | 131.0 (115.0-151.1) [296] | 0.032 |
| K | mEq/L | 311 | 4.50 (2.40-6.40) [15] | 4.65 (3.20-7.40) [296] | 0.760 |
| Cl | mEq/L | 311 | 102.0 (79.0-126.0) [15] | 96.5 (72.9-113.1) [296] | 0.098 |
| Ca | mg/dL | 228 | 8.55 (6.10-11.30) [12] | 8.80 (6.99-10.92) [216] | 0.418 |
| 補正 Ca | mg/dL | 220 | 9.75 (8.50-12.50) [12] | 9.60 (7.84-11.30) [208] | 0.320 |
| P | mg/dL | 226 | 5.20(0.70-10.90) [12] | 4.10 (2.00-11.24) [214] | 0.949 |
| BUN | mg/dL | 336 | 44.0 (14.0-184.0) [15] | 29.0 (9.0-109.9) [321] | 0.084 |
| Cr | mg/dL | 335 | 1.510 (0.480-3.130) [15] | 1.140 (0.420-8.960) [320] | 0.600 |
| UA | mg/dL | 265 | 6.95 (2.70-11.90) [10] | 6.30 (2.10-18.68) [255] | 0.545 |
| TC | mg/dL | 228 | 143.5 (92.0-274.0) [6] | 204.5 (96.1-454.9) [222] | 0.090 |
| TG | mg/dL | 226 | 94.0 (41.0-215.0) [5] | 188.0 (52.1-1227.1) [221] | 0.026 |
| HbA1c (NGSP) | % | 300 | 8.00 (5.80-11.70) [7] | 10.50 (6.00-16.35) [293] | 0.024 |
| 改訂 CCI 合計 | 点 | 351 | 3 (0-11) [16] | 3 (0-9) [335] | 0.086 |
| 年齢カテゴリー | | | | | |
| < 65 歳 | | 195 | 9 (56.3) | 186 (55.5) | 0.954 |
| 65-75 歳 | | 77 | 5 (31.3) | 72 (21.5) | 0.359 |
| > 75 歳 | | 79 | 2 (12.5) | 77 (23.0) | 0.540 |
| HbA1c (NGSP) カテゴリー | | | | | |
| ≤ 10% | | 128 | 5 (71.4) | 123 (42.0) | 0.141 |
| > 10% | | 172 | 2 (28.6) | 170 (58.0) | 0.141 |
| 糖尿病の病型分類 | | | | | |
| 1 型糖尿病 | | 43 | 0 (0.0) | 43 (12.8) | 0.236 |
| 2 型糖尿病 | | 226 | 8 (50.0) | 218 (65.1) | 0.218 |
| ステロイド糖尿病 | | 27 | 2 (12.5) | 25 (7.5) | 0.353 |
| 膵性糖尿病 | | 7 | 0 (0.0) | 7 (2.1) | 1.000 |
| 耐糖能異常 | | 48 | 6 (37.5) | 42 (12.5) | 0.013 |
| (インスリン治療) | | 117 | 1 (0.9) | 116 (91.1) | 0.019 |

| 改訂 CCI 項目 (点) | n | あり, n (%) | なし, n (%) | あり, n (%) | なし, n (%) | |
|------------------------|----------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------|
| うつ病性心不全 (2) | 351 | 7 (43.8) | 9 (56.2) | 76 (22.7) | 259 (77.3) | 0.069 |
| 認知症 (2) | 351 | 0 (0.0) | 16 (100.0) | 32 (9.1) | 303 (90.9) | 0.379 |
| 慢性肺疾患 (1) | 351 | 1 (6.3) | 15 (93.7) | 6 (1.8) | 329 (98.2) | 0.281 |
| リウマチ疾患 (1) | 351 | 0 (0.0) | 16 (100.0) | 13 (3.9) | 322 (96.1) | 1.000 |
| 軽度肝障害 (2) | 351 | 0 (0.0) | 16 (100.0) | 20 (6.0) | 315 (94.0) | 0.612 |
| 片麻痺もしくは対麻痺 (2) | 351 | 0 (0.0) | 16 (100.0) | 26 (7.8) | 309 (92.2) | 0.619 |
| 中等度から高度の腎障害 (1) | 351 | 0 (0.0) | 16 (100.0) | 52 (15.5) | 283 (84.5) | 0.143 |
| 慢性合併症のある糖尿病 (1) | 351 | 9 (56.3) | 7 (43.7) | 278 (83.0) | 57 (17.0) | 0.014 |
| 白血病とリンパ腫を含む悪性腫瘍 (2) | 351 | 1 (6.3) | 15 (93.7) | 33 (9.9) | 302 (90.1) | 1.000 |
| 中等度から高度肝障害 (4) | 351 | 1 (6.3) | 15 (93.7) | 25 (7.5) | 310 (92.5) | 1.000 |
| 転移性固形がん (6) | 351 | 7 (43.8) | 9 (56.2) | 30 (9.0) | 305 (91.0) | 0.001 |
| 後天性免疫不全症候群/HIV 感染症 (4) | 351 | 0 (0.0) | 16 (100.0) | 2 (0.6) | 333 (99.4) | 1.000 |
| 高血糖の原因 | n | あり, n (%) | なし, n (%) | あり, n (%) | なし, n (%) | |
| 糖尿病コントロール不良 | 351 | 2 (12.5) | 14 (87.5) | 120 (35.8) | 215 (64.2) | 0.058 |
| 高血糖緊急症 (DKA, HHS) | 351 | 2 (12.5) | 14 (87.5) | 86 (25.7) | 249 (74.3) | 0.376 |
| 感染症 | 351 | 3 (18.8) | 13 (81.2) | 36 (10.7) | 299 (89.3) | 0.403 |
| 心疾患 (ACS, AHF) | 351 | 3 (18.8) | 13 (81.2) | 24 (7.2) | 311 (92.8) | 0.116 |
| ステロイド糖尿病 | 351 | 2 (12.5) | 14 (87.5) | 25 (7.5) | 310 (92.5) | 0.353 |
| 糖尿病治療の中断 | 351 | 0 (0.0) | 16 (100.0) | 17 (5.1) | 318 (94.9) | 1.000 |
| 未治療の糖尿病 | 351 | 0 (0.0) | 16 (100.0) | 17 (5.1) | 318 (94.9) | 1.000 |
| 脳血管障害 | 351 | 2 (12.5) | 14 (87.5) | 8 (2.4) | 327 (87.6) | 0.071 |
| 脳外科手術 | 351 | 1 (6.3) | 15 (93.7) | 1 (0.3) | 224 (99.7) | 0.089 |
| その他 | 351 | 2 (12.5) | 14 (87.5) | 0 (0.0) | 335 (100.0) | 0.002 |

略語: RPG: 随時血糖値, BMI: 肥満度指数, SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧, PR: 脈拍数, RR: 呼吸数, BT: 体温, RPG: 随時血糖, TP: 総蛋白, ALB: アルブミン, T-Bili: 総ビリルビン, D-Bili: 直接ビリルビン, AST: アスパラギン酸トランスアミナーゼ, ALT: アラントランスアミナーゼ, γ-GTP: γ-グルタミントランスペプチダーゼ, LD: 乳酸脱水素酵素, ALP: アルカリホスファターゼ, CK: クレアチンキナーゼ, CRP: C-反応性蛋白, Na: ナトリウム, K: カリウム, Cl: 塩化物, Ca: カルシウム, P: リン, BUN: 血中尿素窒素, Cr: クレアチニン, UA: 尿酸, TC: 総コレステロール, TG: 中性脂肪, NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program, CCI: Charlson Comorbidity Index, HIV: ヒト免疫不全ウイルス, DKA: 糖尿病性ケトアシドーシス, HHS: 高浸透圧性高血糖症候群, ACS: 急性冠症候群, AHF: 急性心不全

P 値を、カテゴリ変数については Fisher の正確検定、連続変数については Mann-Whitney U 検定を用いて算出した。

補足表 S1.データセット-B 対象者の特性

| 変数 | 単位 | n | 72時間転帰 | | | | |
|---------------|-------|-----|-------------------------|-----------|---------------------------|-------------|--------|
| | | | 死亡 (n = 9) | | 生存 (n = 541) | | p値 |
| | | | 中央値(2.5-97.5%) [n] | | 中央値 (2.5-97.5%) [n] | | |
| 年齢 | 歳 | 550 | 72.0 (45.0-89.0) [9] | | 67.0 (31.0-87.0) [541] | | 0.219 |
| 男性 [割合] | % | 237 | 55.6 [5] | | 62.1 [336] | | 0.736 |
| 生化学検査 | | | | | | | |
| RPG | mg/dL | 550 | 431.0 (311.0-488.0) [9] | | 347.0 (301.0-468.0) [541] | | 0.017 |
| TP | g/dL | 480 | 6.50 (2.80-7.70) [9] | | 7.10 (4.80-8.40) [471] | | 0.051 |
| ALB | g/dL | 506 | 3.40 (1.60-4.50) [9] | | 3.90 (2.00-4.80) [497] | | 0.046 |
| T-Bili | mg/dL | 406 | 0.81 (0.20-27.82) [8] | | 0.54 (0.19-2.55) [398] | | 0.333 |
| D-Bili | mg/dL | 406 | 0.29 (0.14-22.25) [8] | | 0.19 (0.07-1.81) [398] | | 0.113 |
| AST | U/L | 510 | 42.0 (21.0-400.0) [9] | | 23.0 (10.0-214.9) [501] | | 0.002 |
| ALT | U/L | 510 | 34.0 (11.0-227.0) [9] | | 22.0 (7.0-156.9) [501] | | 0.017 |
| γ-GTP | U/L | 391 | 81.0 (15.0-817.0) [9] | | 22.0 (7.0-156.9) [382] | | 0.095 |
| LD | U/L | 476 | 397.0 (172.0-952.0) [9] | | 201.0 (119.4-670.5) [467] | | 0.0003 |
| ALP | U/L | 435 | 294.0 (163.0-773.0) [9] | | 283.5 (141.3-797.8) [426] | | 0.838 |
| CK | U/L | 321 | 182.0 (33.0-2508.0) [9] | | 82.5 (21.0-1055.6) [312] | | 0.071 |
| CRP | mg/dL | 321 | 0.16 (0.10-11.71) [9] | | 0.38 (0.03-21.93) [312] | | 0.543 |
| Na | mEq/L | 441 | 135.0 (129.0-156.0) [9] | | 136.0 (128.3-145.7) [432] | | 0.995 |
| K | mEq/L | 441 | 5.40 (3.20-7.40) [9] | | 4.50 (3.30-5.90) [432] | | 0.107 |
| Cl | mEq/L | 441 | 101.0 (96.0-118.0) [9] | | 101.5 (92.0-113.7) [432] | | 0.921 |
| Ca | mg/dL | 270 | 8.90 (7.00-10.10) [9] | | 8.90 (7.00-10.10) [261] | | 0.534 |
| P | mg/dL | 223 | 4.70 (3.40-10.60) [9] | | 3.40 (1.41-7.69) [214] | | 0.004 |
| Mg | mg/dL | 137 | 2.45 (1.90-2.90) [8] | | 2.10 (1.57-3.00) [129] | | 0.075 |
| BUN | mg/dL | 508 | 17.0 (9.0-142.0) [9] | | 18.0 (8.0-80.0) [499] | | 0.996 |
| Cr | mg/dL | 522 | 1.020 (0.540-2.470) [9] | | 0.780 (0.403-7.542) [513] | | 0.264 |
| UA | mg/dL | 415 | 7.20 (5.00-12.40) [7] | | 4.90 (2.20-9.93) [408] | | 0.003 |
| TC | mg/dL | 329 | 170.0 (147.0-221.0) [5] | | 190.0 (104.6-288.4) [324] | | 0.334 |
| TG | mg/dL | 227 | 108.5 (103.0-133.0) [6] | | 124.0 (43.0-501.0) [221] | | 0.495 |
| 改訂 CCI 項目(点数) | n | | あり, n (%) | なし, n (%) | あり, n (%) | なし, n (%) | |
| 転移性固形がん (6) | 550 | | 2 (22.2) | 7 (77.8) | 0 (0.0) | 541 (100.0) | 0.0002 |

略語：RPG：随時血糖値、TP：総蛋白、ALB：アルブミン、T-Bili：総ビリルビン、D-Bili：直接ビリルビン、AST：アスパラギン酸トランスアミナーゼ、ALT：アラントランスアミナーゼ、γ-GTP：γ-グルタミルトランスベプチダーゼ、LD：乳酸脱水素酵素、ALP：アルカリフォスファターゼ、CK：クレアチンキナーゼ、CRP：C-反応性タンパク質、Na：ナトリウム、K：カリウム、Cl：塩化物、Ca：カルシウム、P：リン、BUN：血中尿素窒素、Cr：クレアチン、UA：尿酸、TC：総コレステロール、TG：トリグリセリド、CCI：改訂Charlson Comorbidity Index。
p値は、カテゴリー変数についてはFisherの正確検定、連続変数についてはMann-WhitneyのU検定を用いて算出した。

3.2. 単変量ロジスティック回帰分析（表 2）

未調整単変量ロジスティック分析では、主要転帰の上昇に関連した有意な要因は、RR、転移性固形がん、改訂 CCI スコア、脳血管障害、脳外科手術、D-Bili、AST、ALT、CK、CRP、Na、Cl であった。一方、リスク低下に寄与したのは SBP、DBP、慢性合併症のある糖尿病、TP、ALB、ALP、TG、HbA1c であった。

3.3. 多変量ロジスティック回帰分析（表 2）

年齢、性別、BMI、RPG で調整した結果、単変量で検討した有意であった関連要因は、全て有意であった。また、TG の C 統計量は 0.941 と最も高かった。

なお、D-Bil、AST、ALT、CK、ALP、CRP、Na、TG は、それぞれ、Box-Cox 変換の $\lambda=0.0$ で置換した数値で換算した。D-Bil、AST、ALT、CK、ALP、CRP、TG のオッズ比は、Log 変換値が「1」変化した時の値で、Na のオッズ比は、Log 変換値が「0.1」変化した時の値である。

表 2. 単変量および多変量ロジスティック回帰分析結果

| | 単変量ロジスティック回帰分析 | | | 多変量ロジスティック回帰分析 | | | | |
|-------------------------------|----------------------|--------|-------|----------------------------------|--------|-------|--------|--------------|
| | 粗オッズ比(95% CI) | P 値 | C 統計量 | 年齢、性別、BMI、随時血糖値による調整オッズ比(95% CI) | P 値 | C 統計量 | AIC | n (死亡: 生存) |
| バイタルサイン | | | | | | | | |
| SBP (mmHg) | 0.974 (0.956–0.994) | 0.0033 | 0.732 | 0.975 (0.956–0.994) | 0.0102 | 0.728 | 113.61 | 265 (14:251) |
| DBP (mmHg) | 0.968 (0.939–0.997) | 0.0304 | 0.681 | 0.968 (0.937–0.999) | 0.0448 | 0.683 | 116.45 | 263 (14:249) |
| RR (breath/minute) | 10.55 (1.271–87.64) | 0.0291 | 0.700 | 10.80 (1.12–104.07) | 0.0395 | 0.743 | 125.54 | 252 (15:237) |
| 糖尿病の病型分類 | | | | | | | | |
| 耐糖能異常 | 4.186 (1.447–12.112) | 0.008 | 0.625 | 3.450 (1.079–11.04) | 0.036 | 0.596 | 129.69 | 329 (15:314) |
| 改訂 Charlson comorbidity index | | | | | | | | |
| 慢性合併症のある糖尿病 | 0.264 (0.094–0.737) | 0.011 | 0.634 | 0.225 (0.070–0.728) | 0.0128 | 0.687 | 127.84 | 329 (15:314) |
| 転移性固形がん | 7.907 (2.749–22.75) | 0.0001 | 0.674 | 10.17 (3.083–33.53) | 0.0001 | 0.712 | 120.04 | 329 (15:314) |
| 合計 | 1.208 (1.208–1.425) | 0.0246 | 0.625 | 1.269 (1.057–1.524) | 0.0108 | 0.663 | 127.57 | 329 (15:314) |
| 高血糖の原因 | | | | | | | | |
| 脳血管疾患 | 5.839 (1.134–30.08) | 0.0349 | 0.551 | 7.011 (1.302–37.76) | 0.0234 | 0.606 | 129.75 | 329 (15:314) |
| 脳外科手術 | 22.27 (1.328–373.44) | 0.0310 | 0.530 | 41.93 (1.561–1126.58) | 0.0261 | 0.543 | 129.29 | 351 (16:335) |
| 生化学検査 | | | | | | | | |
| TP (g/dL) | 0.415 (0.265–0.651) | 0.0001 | 0.806 | 0.415 (0.260–0.661) | 0.0002 | 0.795 | 110.96 | 300 (14:286) |
| ALB (g/dL) | 0.300 (0.155–0.582) | 0.0004 | 0.790 | 0.255 (0.124–0.525) | 0.0002 | 0.815 | 108.31 | 300 (14:286) |
| log (D-Bili (mg/dL)) | 2.002 (1.184–3.383) | 0.0095 | 0.736 | 2.148 (1.220–3.783) | 0.0081 | 0.735 | 110.88 | 291 (13:278) |
| log (AST (U/L)) | 1.749 (1.103–2.773) | 0.0175 | 0.695 | 1.720 (1.050–2.817) | 0.0313 | 0.697 | 114.94 | 312 (13:299) |
| log (ALT (U/L)) | 2.020 (1.120–3.641) | 0.0194 | 0.690 | 2.027 (1.083–3.795) | 0.0272 | 0.680 | 114.63 | 312 (13:299) |
| log (CK (U/L)) | 2.276 (1.314–3.942) | 0.0033 | 0.768 | 3.142 (1.533–6.439) | 0.0176 | 0.779 | 100.41 | 288 (12:276) |
| log (ALP (U/L)) | 0.207 (0.052–0.817) | 0.0246 | 0.653 | 0.214 (0.051–0.902) | 0.0357 | 0.676 | 111.36 | 289 (13:276) |
| log (CRP (mg/dL)) | 1.503 (1.096–2.060) | 0.0114 | 0.712 | 1.602 (1.124–2.282) | 0.0091 | 0.742 | 106.48 | 266 (13:253) |
| log (Na (mEq/L)) | 1.815 (1.139–2.894) | 0.0122 | 0.664 | 2.199 (1.287–3.758) | 0.0039 | 0.685 | 115.97 | 295 (14:281) |
| Cl (mEq/L) | 1.006 (1.002–1.011) | 0.0084 | 0.627 | 1.008 (1.003–1.013) | 0.0038 | 0.658 | 117.03 | 295 (14:281) |
| log (TG (mg/dL)) | 0.288 (0.092–0.904) | 0.033 | 0.791 | 0.112 (0.023–0.533) | 0.0060 | 0.941 | 39.92 | 208 (4:204) |
| HbA1c (NGSP) (%) | 0.671 (0.468–0.962) | 0.030 | 0.750 | 0.690 (0.476–1.000) | 0.0499 | 0.814 | 69.48 | 283 (7:276) |

略語: OR: オッズ比、CI: 信頼区間、AIC: 赤池情報量規準、BMI: 肥満度指数、RPG: 随時血糖値、SBP: 収縮期血圧、DBP: 拡張期血圧、RR: 呼吸数、DKA: 糖尿病性ケトアシドーシス、TP: 総蛋白、ALB: アルブミン、D-Bili: 直接ビリルビン、AST: アスパラギン酸トランスアミナーゼ、ALT: アラニントランスアミナーゼ、CK: クレアチンキナーゼ、CRP: C-反応性蛋白、Na: ナトリウム、Cl: 塩化物、TG: 中性脂肪、NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program
オッズ比を算出するために、ナトリウムと塩化物の変化量は 0.1、その他の変化量は 1.0 とした。

3.4. 予測モデル

補足表 S2 に変数選択の過程を示す。第 1 ステップでは、「ALB, ALP, CK, Ca, LD, T-Bil, RPG」(有効データ数[死亡：生存]：179 [8:171]、C 統計量：0.954、AIC：45.92) となった。第 2 ステップでは、有意差がない「LD, T-Bil, RPG」を除き、「ALB, ALP, CK, Ca」(有効データ数[死亡：生存]：201 [10:191]、C 統計量：0.885、AIC：67.29) となった。第 3 ステップでは、有意差がない「Ca」を除き、「ALB, ALP, CK」(有効データ数[死亡：生存]：279[13:266]、C 統計量：0.876、AIC：90.25) となった。第 4 ステップでは、「ALB, ALP, CK」の中で C 統計量が最も低い「ALP」を除き、「ALB, CK」(有効データ数[死亡：生存]：298[13:285]、C 統計量：0.850、AIC：94.54) となった。最終ステップでは、「ALB, CK」と 1 種類の 2 値データとの組み合わせの中で C 統計量が最も高く、有効データ数が減少しなかった「ALB, CK, Metabolic solid tumor」(有効データ数[死亡：生存]：298[13:285]、C 統計量：0.856 (95%CI=0.775-0.937)、AIC：91.25) を選択した (図 2)。「ALB, CK, Glucose intolerance」((有効データ数[死亡：生存]：298[13:285]、C 統計量：0.859、AIC：95.48) も候補となった。しかし、補足表 S2 に示すように「耐糖能異常」に有意差がなかったため、「ALB, CK, Glucose intolerance」の組み合わせを採用しなかった。

補足表 S2: 多変量ロジスティック回帰分析による変数選択

| 第 1 ステップ | | | | | | | | | | |
|--|---------|---------------|--------|---------|-------|-------------|-------------|-------|-------|--------------------------|
| 多変量ロジスティック回帰分析: 目的変数=死亡 n (死亡: 生存) = 179 (8:171) (7 つの説明変数) | | | | | | | | | | |
| 説明変数 | β | SE(β) | z | P | OR | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 | VIF | C-S | |
| 0 | -4.154 | 7.204 | | | | | | | | |
| 1 ALB | -2.018 | 0.9009 | -2.239 | 0.02513 | 0.133 | 0.023 | 0.777 | 1.819 | 0.722 | C-S: 0.954 AIC: 45.92 |
| 2 ALP | -4.613 | 1.683 | -2.741 | 0.00612 | 0.010 | 0.000 | 0.269 | 1.219 | 0.736 | |
| 3 CK | 1.161 | 0.5225 | 2.221 | 0.02632 | 3.192 | 1.146 | 8.889 | 1.058 | 0.852 | |
| 4 Ca | 1.287 | 0.6432 | 2.001 | 0.04539 | 3.622 | 1.027 | 12.779 | 1.786 | 0.561 | |
| 5 LD | 0.7518 | 0.5199 | 1.446 | 0.14820 | 2.121 | 0.765 | 5.876 | 1.269 | 0.639 | |
| 6 T-BIL | 1.513 | 0.7966 | 1.900 | 0.05748 | 4.541 | 0.953 | 21.639 | 1.205 | 0.775 | |
| 7 RPG | 1.908 | 1.402 | 1.361 | 0.17366 | 6.739 | 0.431 | 105.246 | 1.190 | 0.514 | |
| 第 2 ステップ | | | | | | | | | | |
| 多変量ロジスティック回帰分析: 目的変数=死亡 n (死亡: 生存) = 201 (10:191) (4 つの説明変数) | | | | | | | | | | |
| 説明変数 | β | SE(β) | z | P | OR | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 | VIF | C-S | |
| 0 | -1.068 | 4.041 | | | | | | | | |
| 1 ALB | -1.192 | 0.4642 | -2.569 | 0.01021 | 0.303 | 0.122 | 0.754 | 1.713 | 0.755 | C-S: 0.885 AIC: 67.29 |
| 2 ALP | -1.788 | 0.7173 | -2.493 | 0.01265 | 0.167 | 0.041 | 0.682 | 1.029 | 0.659 | |
| 3 CK | 1.150 | 0.3726 | 3.088 | 0.00202 | 3.160 | 1.522 | 6.559 | 1.008 | 0.813 | |
| 4 Ca | 0.5758 | 0.3828 | 1.504 | 0.13253 | 1.779 | 0.840 | 3.766 | 1.752 | 0.597 | |
| 第 3 ステップ | | | | | | | | | | |
| 多変量ロジスティック回帰分析: 目的変数=死亡 n (死亡: 生存) = 279 (13:266) (3 つの説明変数) | | | | | | | | | | |
| 説明変数 | β | SE(β) | z | P | OR | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 | VIF | C-S | |
| 0 | 1.857 | 3.153 | | | | | | | | |
| 1 ALB | -1.021 | 0.3581 | -2.851 | 0.00436 | 0.360 | 0.179 | 0.727 | 1.000 | 0.768 | C-S: 0.876 AIC: 90.25 |
| 2 ALP | -1.226 | 0.5497 | -2.231 | 0.02570 | 0.293 | 0.100 | 0.862 | 1.000 | 0.639 | |
| 3 CK | 0.9034 | 0.3059 | 2.953 | 0.00314 | 2.468 | 1.355 | 4.495 | 1.000 | 0.760 | |
| 第 4 ステップ | | | | | | | | | | |
| 多変量ロジスティック回帰分析: 目的変数=死亡 n (死亡: 生存) = 298 (13:285) (2 つの説明変数) | | | | | | | | | | |
| 説明変数 | β | SE(β) | z | P | OR | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 | VIF | C-S | |
| 0 | 1.857 | 3.153 | | | | | | | | |
| 1 ALB | -1.021 | 0.3581 | -2.851 | 0.00436 | 0.360 | 0.179 | 0.727 | 1.000 | 0.777 | C-S: 0.850 AIC: 94.54 |
| 2 CK | 0.9034 | 0.3059 | 2.953 | 0.00314 | 2.468 | 1.355 | 4.495 | 1.000 | 0.764 | |
| 最終ステップ | | | | | | | | | | |
| 多変量ロジスティック回帰分析: 目的変数=死亡 n (死亡: 生存) = 298 (13:285) (3 つの説明変数) | | | | | | | | | | |
| 説明変数 | β | SE(β) | z | P | OR | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 | VIF | C-S | |
| 0 | -5.142 | 1.982 | | | | | | | | |
| 1 ALB | -1.087 | 0.3696 | -2.940 | 0.00328 | 0.337 | 0.163 | 0.696 | 1.035 | 0.777 | C-S: 0.856 AIC: 91.25 |
| 2 CK | 0.9013 | 0.2981 | 3.024 | 0.00249 | 2.463 | 1.373 | 4.417 | 1.011 | 0.764 | |
| 3 転移性固形がん | 0.2923 | 0.1177 | 2.484 | 0.01299 | 1.339 | 1.064 | 1.687 | 1.045 | 0.617 | |
| 追加された 2 値データの項目での解析 | | | | | | | | | | |
| 多変量ロジスティック回帰分析: 目的変数=死亡 n (死亡: 生存) = 298 (13:285) (3 つの説明変数) | | | | | | | | | | |
| 説明変数 | B | SE(β) | z | P | OR | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 | VIF | C-S | |
| 0 | -4.211 | 1.924 | | | | | | | | |
| 1 ALB | -1.088 | 0.3546 | -3.067 | 0.00216 | 0.337 | 0.168 | 0.675 | 1.007 | 0.777 | C-S: 0.859 AIC: 95.47 |
| 2 CK | 0.7688 | 0.295 | 2.606 | 0.00916 | 2.157 | 1.21 | 3.846 | 1.010 | 0.764 | |
| 3 耐糖能異常 | 0.7156 | 0.6693 | 1.069 | 0.28493 | 2.046 | 0.551 | 7.594 | 1.017 | NA | |

略語: MLRA: 多変量ロジスティック回帰分析; ALB: アルブミン, CK:クレアチニンキナーゼ, LD: 乳酸脱水素酵素, RPG: 随時血糖値, β : 偏回帰係数,

SE: 標準誤差, OR: オッズ比, CI: 信頼区間, C-S: C-統計量, AIC: 赤池情報量規準, Ri: 重回帰係数, VIF: 分散拡大要因, NA:該当なし

最終的な予測式は以下の通りであった。

$$p = 1/[1 + \exp(-5.142 + 0.901 \log(CK) - 1.087(ALB) + 0.293(\text{転移性固形がん有}(1) \text{または無}(0)))] \dots (\text{Eq-1})$$

ここで、「 p 」は死亡群に属する確率を表しており、ある患者の変数セットを割り当てることで算出される。

このモデルは、RPG レベルが極めて高い患者の 72 時間後の死亡を、75.5%の感度と特異度で予測した（表 3：解析 1）。

表 3. 72時間症例致死率予測のための多変量ロジスティック回帰分析

| 解析 (1) データセット-A (導出用) (RPG ≥ 500 mg/dL: 2004-2013年) | | | | | | | | |
|---|---------|--------|--------|--------------|------------------|------------------|-----------|-------|
| 多変量ロジスティック回帰分析: 目的変数 = 死亡 | | | | | | n = 298 (3つの共変量) | | |
| 説明変数 | β | SE(β) | z | P | VIF | OR | 95% CI OR | |
| | -5.142 | 1.982 | | | | | | |
| ALB | -1.087 | 0.370 | -2.938 | 0.0033 | 1.035 | 0.337 | 0.163 | 0.696 |
| CK | 0.901 | 0.298 | 3.024 | 0.0025 | 1.009 | 2.463 | 1.373 | 4.417 |
| 転移性固形がん | 0.292 | 0.118 | 2.484 | 0.0130 | 1.043 | 1.339 | 1.435 | 1.687 |
| AIC = 91.248, C-S = 0.856 (95%CI = 0.775-0.937), Sn = 75.7, Sp = 75.5 | | | | | | | | |
| $p = 1/[1 + \exp (-5.142 + 0.901\log (CK)-1.087 (ALB) + 0.293 (\text{転移性固形がん}))]$ | | | | | | | | |
| 解析 (2)データセット-B(外挿用) (300 ≤ RPG < 500 mg/dL: 2013年) | | | | | | | | |
| ROC解析による致死転帰の予測確率(p)の精度評価 | | | | | | | | |
| | 死亡(n) | 生存(n) | C-S | 95%CI of C-S | n = 315 (3つの共変量) | | | |
| | 9 | 541 | 0.732 | 0.535~0.929 | | | | |
| 解析(3) データセット-B(外挿用) (300 ≤ RPG < 500 mg/dL: 2013年) | | | | | | | | |
| 多変量ロジスティック回帰分析: 目的変数 = 死亡 | | | | | | n=476 (1つの共変量) | | |
| 説明変数 | β | SE (β) | z | P | OR | 95% CI OR | | |
| | -14.700 | 2.839 | | | | | | |
| LD | 1.917 | 0.476 | 4.028 | 0.0001 | 6.801 | 2.676 | 17.285 | |
| AIC = 79.738, C-statistics = 0.848 (95%CI = 0.699-0.997), Sn = 83.8, Sp = 83.8 | | | | | | | | |
| $p = 1/[1 + \exp (-14.7 + 1.97\log (LD))]$ | | | | | | | | |

略語 ALB : アルブミン、CK : クレアチンキナーゼ、AIC : 赤池情報基準、LD : 乳酸脱水素酵素、RPG : 随時血糖値、 β : 偏回帰係数、SE : 標準誤差、OR : オッズ比、CI : 信頼区間、C-S : C-統計量、Sn : 感度、Sp : 特異度

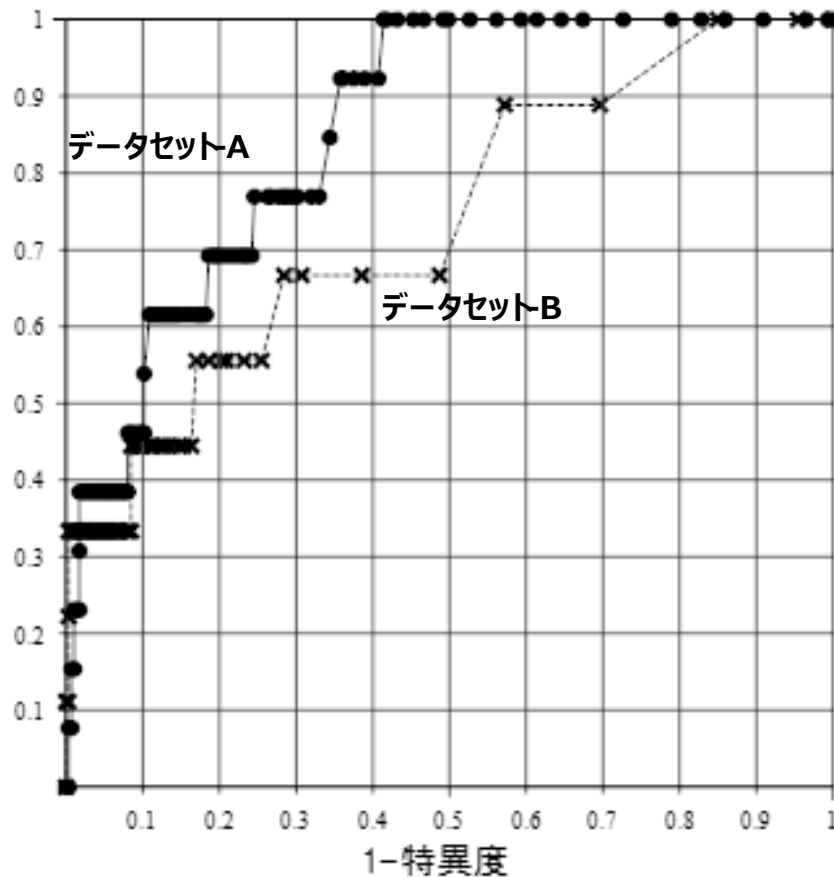


図2. 随時血糖が極めて高い患者の72時間死亡率予測モデルROC曲線のデータセット-Aとデータセット-Bとの比較

ブートストラップ法による C 統計量の平均値±標準偏差は 0.868 ± 0.038 であり、導出用データセット-A の C 統計量 0.856 を含んでいた。

導出用データセット-A ($\text{RPG} \geq 500 \text{ mg/dL}$) の予測式 Eq-1 を、異なる集団であるデータセット-B ($300 \leq \text{RPG} < 500 \text{ mg/dL}$ (n=550 ; 死亡 9 名、生存 541 名)) に外挿して、72 時間死亡に至る予測確率を検討した。その結果、予測の精度は 0.732 [$95\% \text{CI} = 0.535\text{--}0.929$] であった (表 3 : 解析 2、図 2)。導出用データセット-A の C 統計量 0.856 は、データセット-B の C 統計量の $95\% \text{CI}$ 内 [$95\% \text{CI} = 0.535\text{--}0.929$] であった。したがって、C 統計量が 0.856 から 0.732 への減少したことは統計的に有意ではなかった。さらに、データセット-B を用いて、72 時間後の死亡に関連する要因をステップワイズで選択することにより、予測モデルを導出した。その予測モデルは、表 3 : 解析 3 に示すように、Eq-1 とは異なり、LD のみが予測モデルに含まれ、C 統計量は 0.848 ($95\% \text{CI} = 0.699\text{--}0.997$) であった。

4. 考察と結論

本研究は、大学教育病院のあらゆる医療現場において、病態が不均一な重症高血糖患者を対象に、72 時間後の死亡に関連する要因を調査した初めての研究である。主な知見は以下の 2 つである。1) 重症高血糖患者の 72 時間致死率は 4.6% であり、2) 72 時間後までの死亡に関連する主な独立した要因は、低 ALB 血症、血清 CK 値の上昇、転移性固形がんの存在であった。

生命を脅かす併発疾患の存在は、高血糖やケトアシドーシスによる代謝性合併症よりも大きく死亡と関連することが知られている[18]。実際、転移性固形がんの存在は、72 時間後の死亡と強く関連していることがわかった。一般的に、転移性固形がんの有無は、救急外来ではあまり見られない診断である。我々の大学教育機関では、電子カルテ内の既往歴や、紹介元の病院や診療所からの情報提供書を検索することで、「転移性固形がんの有無」に関する情報を収集することができた。したがって、医師は RPG が極めて高い転移性固形がんの患者では、予後が悪いと考えるべきである。

Efstathiou らは、DKA 死亡の 6 つの独立した予測因子は、重度の併存疾患、来院時の血液ガス分析の $\text{pH} < 7.0$ 、最初の 12 時間以内に必要な通常のインスリン $> 50 \text{ IU}$ 、12 時間後の血清グルコース $\geq 500 \text{ mg/dL}$ 、抑うつ的な精神状態、24 時間後の発熱であることを示した[17]。別の後ろ向き研究では、DKA 患者の 72 時間後の死亡は、CCI トータルスコア、DKA 歴、意識レベル、血清乳酸値などの併存疾患と密接に関連していることが報告されている[18]。一方、我々の研究では、慢性合併症を伴う糖尿病の調整オッズ比は 0.225 (95%信頼区間 0.070–0.728) で、72 時間死亡の低下に関連する因子であり、死亡の増加には関連していなかった。

主要な血清タンパク質である ALB は、複数の重要な生理機能を有しており、血清 ALB 濃度は健康の恒常性と密接に関連していると言われている。健康な成人の ALB の正常な血清濃度は約 3.5–5.0 g/dL であり、低 ALB 血症は全身の栄養状態を反映する[23]。新生物や肝疾患など、血清 ALB 値を低下させる病態は、死亡率を高めることが知られている。多くの研究により、低 ALB 血症は、高齢者、慢性閉塞性肺疾患、心不全、悪性腫瘍、敗血症などの死亡率、罹患率、入院期間に関連する最も強い予後因子の 1 つであることが立証されている[24–26]。したがって、我々の研究で見られた RPG 値が極めて高い患者における低 ALB 血症と 72 時間後の死亡との関連性は、病態生化学的に説明できる。

CK は、クレアチンと ATP がクレアチンリン酸と ADP に可逆的に変換されることを触媒する酵素である。CK は、骨格筋、心臓、脳などの細胞のエネルギー伝達に重要な役

割を果たしている。さらに、血清 CK 値は、急性心筋梗塞、肺癌、横紋筋融解症患者の急性腎障害、筋萎縮性側索硬化症、壊死性筋膜炎など、CK を多く含む組織の障害を示すバイオマーカーでもある[27, 28]。アジア人集団において、健康な成人の血清 CK 値の正常な中央値（2.5～97.5 パーセンタイル）は、男性で 520（222～818）U/L、非妊娠女性で 194（163～225）U/L である。本研究では、死亡群の血清 CK 値の中央値（2.5～97.5 パーセンタイル）は 355.0（87.0～3,359.0）U/L であった。DKA や高浸透圧非ケトン性昏睡（現在の高血糖高浸透圧症候群）の横紋筋融解による血糖値と血清 CK 値の上昇との関係については、いくつかの研究で検討されている[29, 30]。血糖値と血清 CK 値の上昇に関わる機序として、高血糖による低ナトリウム血症によりナトリウムやカルシウムなどの電解質の不均衡が生じ、横紋筋融解を引き起こすと考えられている[31]。また、間質性浮腫が過剰に発生すると、低酸素血症に基づく循環障害や ATP 不足が生じ、筋組織の細胞膜の透過性が亢進して血清 CK 値の上昇につながる可能性が示唆されている[32]。三日熱マラリアによる重症マラリアでは、低 ALB 血症の発生率が 73.6%、血清 CK 値の上昇が 50.9%であることが後向き研究で示されている[33]。これらの結果は、低 ALB 血症と血清 CK 値の上昇の両方が重症の予後を予測するバイオマーカーとなりうることを示している。正確な病因は明確に解明されていないが、RPG 値が極めて高い患者の 72 時間後の死亡に血清 ALB 値に加えて血清 CK 値が関与するという本研究の結果は新規性があり、そしてさらなる調査が求められる。

固形がんの転移は、がんの進行において重要な段階であり、がん関連死亡の主要原因とされている。高血糖ががんの転移や播種の増加につながると報告している論文は散見される。機序としては、高血糖がアポトーシス耐性腫瘍の形成やがん細胞の転移の促進、化学療法に対する腫瘍細胞耐性に寄与するという見解や[34]、高血糖が G-CSF の分泌障害と好中球の動員を障害するという見解がある[35]。また、高血糖がインテグリン $\alpha v \beta 6$ の発現を増加させることにより結腸がんの肝転移を促進すると報告も見られる[36]。この他の要因としては、転移性固形がん患者の栄養状態が悪く、がん性悪液質による全身状態悪化にも起因すると考える。このような機序により、転移性固形がん（進行がん）を合併した高血糖はがんの進行やがん治療に影響を及ぼし、さらなるがんの転移を促進し、患者の全身状態を悪化させたため、高血糖患者の致死率に関与したものと考える。

また、転移性固形がんとの血清 ALB 値の関連性についても報告がある。転移性固形がん患者において血清 ALB 値が 35 g/L 未満であること[37]、遠隔転移を伴う進行性の結腸及び直腸がんにおいて血清 ALB 値が 2.7 g/dL 未満であること[38]だけでなく、低

ALB 血症は、乳がん患者における肝転移[39]、転移性腎細胞がん[40]、転移性悪性黒色腫[41]の生存に関する独立した因子と考えられている。

転移性固形がんと血清 CK 値との関連性について、CK のうち、CK-MM が前立腺がんの転移に関与していたとの報告がある[42]。また、進行性悪性疾患患者において、CK アイソザイムのうち CK-BB 分画が上昇していた患者群では組織病理学的所見における腫瘍量および疾患の全体的な重症度との関連がみられ、CK-BB 上昇患者の生存期間は、他の患者よりも短かったとの報告もある[43]。本研究では CK アイソザイムまでは確認できておらず、今後追加調査も検討される。

本研究で同定された関連要因は、疾患横断的な病態下で RPG が 500 mg/dL 以上の患者の 72 時間後の死亡を予測するのに適していた。さらに、 $300 \leq \text{RPG} < 500 \text{ mg/dL}$ の患者の 72 時間後の死亡を予測するための予測モデルにも適合させることができた。データセット-A の C 統計量 (0.856) は、データセット-B の C 統計量 (0.732) の 95%CI (0.535-0.929) 内であったことから、説明変数の組み合わせは異なるが、データセット-B にも予測式が適用できると考えられた。しかし、データセット-B の MLRA モデルで選択されたパラメータは、ALB、CK、転移性固形がんのセットから、LDH のセットへと大きく変化することがわかった (表 3：解析 2 および 3)。

最後に、本研究に基づいて、異質な病態やあらゆる医療現場において、医師は $\text{RPG} \geq 500 \text{ mg/dL}$ の患者、特に低 ALB 血症、血清 CK 値の上昇、転移性固形がんを併発している場合には、72 時間後に死亡する可能性を考慮して診療に当たるべきある。また、このような病態に対して適切な治療介入を行うことで、転帰が改善されることを期待する。

4.1. 研究限界

本研究にはいくつかの限界がある。まず、本研究は日本のひとつの大学附属病院で行われた単施設の後向き研究である。そのため、これらの知見の一般化は慎重に検討する必要がある。第二に、本研究では RPG が 500 mg/dL 以上の患者を対象としたが、その割合はコホートの 0.0941% にすぎず、一般集団に対する本研究結果の臨床的妥当性は限定的である。実際、MLRA で同定された 72 時間後の死亡の関連要因は、RPG レベルが 500 mg/dL よりも低い患者群では異なっていた。また、今回のサンプルサイズは、転帰と関連要因との比率の差 0.35 を検出すると仮定した。そのため、関連要因の比率の差がより小さい場合には、検出力不足となる可能性を排除できない。最後に、同じ血糖高値でも入院と外来では患者背景が異なることが多く、また、臨床検査のパニック値のア

ラートは外来患者を帰さずすぐに治療を始めるということも大きな目的の一つなので、外来患者だけを対象とした解析も重要であり今後の課題としたい。

4.2. 結論と将来の研究の方向性

本研究では、RPG \geq 500 mg/dL という極めて高い値を示す患者の予後は、低 ALB 血症、血清 CK 値の上昇、転移性固形がんの存在と関連していた。従って、RPG 値が極めて高い患者を治療する際には、医師は血清 ALB 値と血清 CK 値を用い、また転移性固形がんの有無などの過去・現在の病歴を調査することで、72 時間後の死亡を予測することができる可能性がある。これらの予測によって、意思決定のプロセスを改善することを期待する。

RPG 値が極めて高い患者の 72 時間後の死亡が、血清 ALB 値の低さと血清 CK 値の高さの両方に関連している理由はまだ不明である。これらの患者における死亡予測モデルの性能を検討するとともに、血清 ALB 値の低下と血清 CK 値の上昇が死亡につながるメカニズムを明らかにするためには、さらなる前向き研究が必要である。

5. 謝辞

本研究は、日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究(C)第 26460916 号(菅原斉)、平成 29 年度自治医科大学 若手研究者奨励賞(渡辺珠美)の助成を受けたものである。

6. 参考文献

- [1] Nanasaki Y, Suwabe A. What is the panic value?: A discussion on a contemporary version of panic. *J Japanese Soc Emerg Med.* 20(3): 489–98, 2017.
- [2] Lundberg GD. Critical (panic) value notification: an established laboratory practice policy (parameter). *JAMA.* 263(5): 709, 1990.
- [3] World Health Organization. *Global Report on Diabetes.* ISBN 978: 88, 2016.
- [4] Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med.* 355(18): 1903–11, 2006.
- [5] Japanese Society of Laboratory Medicine Editorial Board. Panic data. In: Japanese Society of Laboratory Medicine Guideline 2021. 2021th ed. *Tokyo: UCHUDO YAGI BOOKS.* p483, 2021.
- [6] HUMAN USDOHAH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 [Internet]. *National Institutes of Health, National Cancer Institute.* p115, 2010. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
- [7] Guo YW, Wu TE, Chen HS. Prognostic factors of mortality among patients with severe hyperglycemia. *Am J Manag Care.* 21(1): e9–22, 2015.
- [8] Leite SA, Locatelli SB, Niece SP, Oliveira AR, Tockus D, Tosin T. Impact of hyperglycemia on morbidity and mortality, length of hospitalization and rates of re-hospitalization in a general hospital setting in Brazil. *Diabetol Metab Syndr.*

2: 49, 2010.

- [9] Pan Y, Cai X, Jing J, Meng X, Li H, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Johnston SC, Wei T, Wang Y. Stress hyperglycemia and prognosis of minor ischemic stroke and transient ischemic attack: The CHANCE Study (Clopidogrel in high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular events). *Stroke*. 48(11): 3006–11, 2017.
- [10] Kim EJ, Jeong MH, Kim JH, Ahn TH, Seung KB, Oh DJ, Kim HS, Gwon HC, In Whan Seong, Hwang KK, Chae SC, Kim KB, Kim YJ, Cha KS, Oh SK, Chae JK. Clinical impact of admission hyperglycemia on in-hospital mortality in acute myocardial infarction patients. *Int J Cardiol*. 236: 9–15, 2017.
- [11] Targher G, Dauriz M, Tavazzi L, Temporelli PL, Lucci D, Urso R, Lecchi G, Bellanti G, Merlo M, Rossi A, Maggioni AP. Prognostic impact of in-hospital hyperglycemia in hospitalized patients with acute heart failure: Results of the IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome registry. *Int J Cardiol*. 203:587–93, 2016.
- [12] Debata A, Yoshida K, Ujifuku K, Yasui H, Kamada K, Niino D, Matsuo T. Hyperglycemia is associated with poor survival in primary central nervous system lymphoma patients. *Tumouri*. 103(3): 272–8, 2017.
- [13] Akirov A, Shimon I. The prognostic significance of admission blood glucose levels in elderly patients with pneumonia (GAP Study). *J Diabetes Complications*. 30(5): 845–51, 2016.

- [14] Lemeshow S, Klar J, Teres D, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J, Rué M. Mortality probability models for patients in the intensive care unit for 48 or 72 hours: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med.* 22(9): 1351–8, 1994.
- [15] Goulet H, Guerand V, Bloom B, Martel P, Aegerter P, Casalino E, Riou B, Freund Y. Unexpected death within 72 hours of emergency department visit: were those deaths preventable? *Crit Care.* 19(1): 154, 2015.
- [16] Stewart K, Garwe T, Oluborode B, Sarwar Z, Albrecht RM. Association of Interfacility Helicopter versus Ground Ambulance Transport and in-Hospital Mortality among Trauma Patients. *Prehosp Emerg Care.* 25(5): 620-8, 2021.
- [17] Siregar NN, Soewondo P, Subekti I, Muhadi M. Seventy-Two Hour Mortality Prediction Model in Patients with Diabetic Ketoacidosis: A Retrospective Cohort Study. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 33(2): 124–9, 2018.
- [18] Efstathiou SP, Tsiakou AG, Tsioulos DI, Zacharos ID, Mitromaras AG, Mastorantonakis SE, Panagiotou TN, Mountokalakis TD. A mortality prediction model in diabetic ketoacidosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 57(5): 595–601, 2002.
- [19] Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 173(6): 676–82, 2011.
- [20] Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyses using

- G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*. 41(4): 1149–60, 2009.
- [21] Ichihara K, Boyd JC, IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. *Clin Chem Lab Med*. 48(11): 1537–51, 2010.
- [22] Karel G M Moons, Douglas G Altman, Johannes B Reitsma, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162:W1–73.
- [23] Onal O, Ozgun G. Comparison of the Course and Prognosis of Geriatric Patients Admitted to the Intensive Care Unit According to BMI and Albumin Values. *Anesthesiol pain Med*. 6(1): e32509, 2016.
- [24] Jellinge ME, Henriksen DP, Hallas P, Brabrand M. Hypoalbuminemia is a strong predictor of 30-day all-cause mortality in acutely admitted medical patients: a prospective, observational, cohort study. *PLoS One*. 9(8): e105983, 2014.
- [25] Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Sorkin JD. Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons. *JAMA*. 272(13): 1036–42, 1994.
- [26] Furukawa M, Kinoshita K, Yamaguchi J, Hori S, Sakurai A. Sepsis patients with complication of hypoglycemia and hypoalbuminemia are an early and easy

- identification of high mortality risk. *Intern Emerg Med.* 14(4): 539–48, 2019.
- [27] Simpson JP, Taylor A, Sudhan N, Menon DK, Lavinio A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury: creatine kinase as a prognostic marker and validation of the McMahon Score in a 10-year cohort: A retrospective observational evaluation. *Eur J Anaesthesiol.* 33(12): 906–12, 2016.
- [28] Liu L, He Y, Ge G, Li L, Zhou P, Zhu Y, Tang H, Huang Y, Li W, Zhang L. Lactate dehydrogenase and creatine kinase as poor prognostic factors in lung cancer: A retrospective observational study. *PLoS One.* 12(8): e0182168, 2017.
- [29] Møller-Petersen J, Andersen PT, Hjørne N, Ditzel J. Nontraumatic rhabdomyolysis during diabetic ketoacidosis. *Diabetologia.* 29(4): 229–34, 1986.
- [30] Schlepphorst E, Levin ME. Rhabdomyolysis associated with hyperosmolar nonketotic coma. *Diabetes Care.* 8(2): 198–200, 1985.
- [31] Kashiura M, Sugiyama K, Hamabe Y. Association between rapid serum sodium correction and rhabdomyolysis in water intoxication: a retrospective cohort study. *J intensive care.* 5(6): 37, 2017.
- [32] Cupisti A, Chisari C, Morelli E, Meola M, Giannini E, Rossi B, Barsotti G. Abnormal increase of creatine kinase plasma levels following muscle exercise in nephrotic patients. *Nephron.* 80(2): 204–7, 1998.
- [33] Naha K, Dasari S, Prabhu M. Spectrum of complications associated with Plasmodium vivax infection in a tertiary hospital in South-Western India. *Asian*

Pac J Trop Med. 5(1): 79–82, 2012.

- [34] Duan W, Shen X, Lei J, et al. Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 461917.
- [35] Fainsod-Levi T, Gershkovitz M, Völs S, Kumar S, et al. Hyperglycemia Impairs Neutrophil Mobilization Leading to Enhanced Metastatic Seeding. *Cell Rep.* 2017 Nov 28; 21(9): 2384-2392.
- [36] Wang B, Wang S, Wang W, et al. Hyperglycemia Promotes Liver Metastasis of Colorectal Cancer via Upregulation of Integrin $\alpha v \beta 6$. *Med Sci Monit.* 2021 Aug 19; 27: e930921.
- [37] Pascal Seve, Isabelle Ray-Coquard, Veronique Trillet-Lenoir, et al. Low serum albumin levels and liver metastasis are powerful prognostic markers for survival in patients with carcinomas of unknown primary site. *Cancer.* 2006 Dec 1;107(11):2698-705.
- [38] Matthew R Dixon, Jason S Haukoos, Sejal M Udani, et al. Carcinoembryonic antigen and albumin predict survival in patients with advanced colon and rectal cancer. *Arch Surg.* 2003 Sep;138(9):962-6.
- [39] L Wyld, E Gutteridge, S E Pinder, et al. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer. *Br J Cancer.* 2003 Jul 21; 89(2): 284-90.
- [40] Maria Stenman, Anna Laurell, Magnus Lindskog. Prognostic significance of serum albumin in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Med Oncol.* 2014 Mar;31(3):841.

- [41] M N Sirott, D F Bajorin, G Y Wong, et al. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma. A multivariate analysis. *Cancer*. 1993 Nov 15; 72(10): 3091-8.
- [42] E Scarazatti S Lino, F Martinoli, et al. [Isoenzymes of creatine kinase and prostate-specific antigen in the monitoring of prostatic carcinoma][Article in Italian]. *Boll Soc Ital Biol Sper.* 1990 Jun; 66(6): 581-5.
- [43] S Ström, R Bendz. Serum creatine kinase isoenzymes in patients with advanced malignant disease. *Acta Med Scand*. 1983;213(4):289-94.

7. 図表の説明

図 1. 患者選択のための流れ図

図 2. 血糖値の異常値ランダム値が極めて高い患者の 72 時間死亡に対する予測モデルの ROC 曲線のデータセット-A とデータセット-B との比較。

72 時間死亡の予測の ROC は、導出用データセット-A ($RPG \geq 500 \text{ mg/dL}$) から創出した次の予測式を、データセット-B ($300 \leq RPG < 500 \text{ mg/dL}$) にも外挿して比較した。

$p = 1/[1 + \exp(-5.142 + 0.901 \log(CK) - 1.087(ALB) + 0.293(\text{転移性固形がん有}(1)\text{または無}(0)))]$ とした。

実線はデータセット-A のモデル (C 統計量 0.856 [95% CI = 0.775-0.937])、点線はデータセット-B の ROC (0.732 [95% CI = 0.535-0.929]) を示している。

表 1. データセット-A 対象者の特性

補足表 S1. データセット-B 対象者の特性

表 2. 単変量・多変量ロジスティック回帰分析結果

補足表 S2. 多変量ロジスティック回帰解析による変数選択

表 3. 72 時間症例致死率予測のための多変量ロジスティック回帰分析