

当院 ER に救急搬送された低血糖症例の解析

日本赤十字社和歌山医療センター 糖尿病・内分泌内科部

船越 生吾, 廣畠 知直, 岩橋 彩, 中田 紘介, 井上 元

索引用語：低血糖昏睡, 高齢者, SU 薬, インスリン, 糖尿病

要　旨

2010 年 4 月から 2012 年 10 月に当院 ER に救急搬送された、低血糖昏睡を含む重症低血糖症例 165 名(糖尿病症例 144 名、非糖尿病症例 21 名)のうち、糖尿病症例 144 名について、その特徴と背景を調査分析した。70.5±14.7 歳と高齢者が多く、血糖値は 38.0±13.5 mg/dl で、来院時の意識障害の重症度に逆相関した。3 人に意識障害の後遺症を認めた。内服群の治療内訳では多くの症例で SU 薬が処方されていた。インスリン群の治療内訳ではインスリン単独症例が多くかった。基礎疾患では腎不全、飢餓状態が多く、低血糖誘因では食事量低下が多かった。重症低血糖患者数を減少させるためには、今後一刻も早く高齢者に対する糖尿病治療薬の安全な活用法が明確になり、普及することが必要であると考えられた。

はじめに

2008 年に糖尿病患者の血糖値を厳格に管理して予後を評価した大規模介入試験が海外から複数発表された^{1, 2)}がいずれも予後の改善に至らず、血糖コントロールの際にいかに低血糖を回避させるかが大きな課題として注目された。実際、糖尿病治療薬による重症低血糖は頻度の高い副作用で重篤な後遺症や死につながる可能性もあり、本邦においても糖尿病治療薬による重症低血糖の問題点を指摘する報告^{3~6)}が後を絶たない。重症低血糖を起こす糖尿病治療薬としてはスルホニル尿素薬(SU 薬)とインスリン製剤が大部分を占め、SU 薬使用者に重症例が多いとの報告がある^{4, 7)}。また重症低血糖昏睡

の多くは血糖値改善後しばらくして意識も回復するが、意識障害の後遺症が残る症例も存在する^{4, 8~10)}。低血糖という病態を考えれば後遺症の有無には低血糖の程度と治療開始までの低血糖昏睡の遷延時間が大きく関与していることは疑いの余地はないが、どの程度の血糖値や遷延時間が後遺症につながるかに関してはコンセンサスが得られていない^{8~10)}。今回 2010 年 4 月～2012 年 10 月までの 2 年半の間に当院救急外来に搬送された患者のうち、糖尿病治療薬による重症低血糖と診断した糖尿病患者についてその特徴と背景を調査分析し、さらに血糖値と昏睡時間が後遺症にどのように影響しているかを検討した。

対象と方法

2010 年 4 月から 2012 年 10 月までの 2 年半の間に当院 ER に救急搬送された、低血糖昏睡を含む重症低血糖症例 165 名(糖尿病症例 144 名、非糖尿病症例 21 名)のうち、糖尿病症例

(平成25年8月30日受付)(平成25年11月1日受理)
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
糖尿病・内分泌内科部

船越 生吾

144 名について、その特徴と背景を調査分析した。なお、複数回搬送されている症例は1回と数えた。この調査では低血糖による意識障害(JCS II以上)があり、第三者の介助を受けて当院に救急搬送され治療が必要になった症例を重症意識障害症例と定義した。調査項目は当院搬入時の年齢・性別・罹病期間・BMI・血糖値・HbA1c・来院時意識レベル・推算糸球体濾過率(eGFR)・同居者の有無・推定昏睡時間・治療開始後の低血糖の持続時間と後遺症の有無・インスリン抗体の有無・糖尿病病型・糖尿病病期・入院した割合・投薬内容とした。HbA1cはJDS値で表記した(糖尿病 53:450-467, 2010)。検討項目は、1) 内服群とインスリン群(内服併用含む)の比較:上記の調査項目を比較検討した。2) 血糖値と推定昏睡時間と意識障害の関係:来院時意識レベルと血糖値の関係を調査し、さらに推定昏睡時間・低血糖遷延時間と後遺症の有無の関係を検討した。意識レベルはJCS III-100~300をレベルIII, JCS II-10~30をレベルII, JCS I-1~3をレベルI, 意識清明であるが歩行困難など第三者の介助が必要な場合をレベル0と重症度別に4段階に分けて評価した。後遺症に関しては来院後14日目の時点で意識障害の存在するものを不可逆的脳障害の後遺症ありと判定した。低血糖昏睡時間を正確に知ることは難しいが、第三者が患者本人の健在を確認した最後の時間から当院治療開始までの時間を推定最長昏睡時間(Estimated maximum duration of coma, 以下 Max Cと略す)、第三者が患者本人の意識障害や歩行困難などの異常確認後から当院治療開始までの時間を推定最短昏睡時間(Estimated minimum duration of coma, 以下 Min Cと略す)とした。低血糖遷延時間は治療開始から血糖値が100 mg/dl以上で安定しブドウ糖投与が必要なくなるまでの時間とした。データは平均±標準偏差で示した。統計学的検討はStat View 5.0 system(SAS institute Inc., Cary, NC)を用い、2群間の平均の比較には対応のないt検

定を行った。多群間の比較には1元配置分散分析を行った後 Scheffe 検定を施行した。P<0.05を統計学的有意とした。

結 果

症例数は144例(内服群75例、インスリン群64例、治療内容不明もしくは無し5例)であった(Table 1)。半年ごとの症例数は2010.4~2010.10:36例、2010.11~2011.3:22例、2011.4~2011.10:33例、2011.11~2012.3:26例、2012.4~2012.10:27例であった(Fig. 1)。年齢は70.5±14.7歳であり(Table 1, Fig. 2A), 内服群の年齢76.0±9.4歳はインスリン群の年齢64.0±17.4歳に比較して有意に高齢であった(P<0.0001)。性別は男性72人、女性72人であった。来院時の血糖値は38.0±13.5 mg/dlであり(Table 1, Fig. 2B), 内服群の血糖値35.9±11.9 mg/dlはインスリン群の血糖値40.5±1.9 mg/dlに比較して有意に低値であった(P<0.0486)。HbA1cは6.7±1.6%であり(Table 1, Fig. 2C), 内服群のHbA1c 5.9±0.6%はインスリン群のHbA1c 7.5±1.8%に比較して有意に低値であった(P<0.0001)。意識レベルはII以上の重症意識障害症例が40%以上を占めていた(Table 1)。eGFRは55.6±34.0であり(Table 1, Fig. 2D)内服群、インスリン群ともにeGFR<60のCKD症例が50%以上を占めていた。独居率は8.3%であり(Table 1), 内服群の独居率13%はインスリン群の独居率3%に比較して有意に高値であった(P=0.0272)。インスリン群ではインスリン抗体が25%で陽性であった(Table 1)。入院率は29%であり(Table 1), 内服群の入院率31%はインスリン群の入院率13%に比較して有意に高値であった(P=0.0101)。低血糖時間帯は深夜・早朝58例、朝19例、昼27例、夜40例であった(Fig. 3)。かかりつけ医療機関は当院26例、他院116例、無し1例、当院他院併診1例であった(Fig. 4)。原因薬剤は内服薬群では複数の

薬剤を併用している症例が多数見られたが、56例で SU 薬が処方されていた(Fig. 5A)。インスリン群ではインスリン単独使用が 34 例で最も多かった(Fig. 5B)。SU 薬内訳ではグリメピリドが 42 例で最も多かった(Fig. 6A)。インスリン種類内訳では超速効型が 24 例、持効型が 23 例と多く見られた(Fig. 6B)。インスリン組み合わせでは超速効型+持効型が 17 例、混合型が 14 例と多く見られた(Fig. 6C)。各 SU 薬投与量と eGFR の検討では、CKD 症例にも高容量処方されているケースも見られた (Fig. 7 A～C)。基礎疾患では腎不全、飢餓状態が多く (Fig. 8)，低血糖誘因では食事量低下が多かった (Fig. 9)。血糖値と意識障害と推定昏睡時間の関係の検討では、レベル 0 群は 35 人血糖値 49.8 ± 16.2 mg/dl、レベル I 群は 38 人血糖値 37.8 ± 8.4 mg/dl、レベル II 群は 19 人血糖値 36.3 ± 7.7 mg/dl、レベル III 群は 48 人血糖値 30.3 ± 10.0 mg/dl という結果であった(Fig. 10A)。意識レベルの重症度に比例して血糖値は有意に低下し、来院時の意識レベルは血糖値に影響されていることが確認された。Max C は 6.0 ± 5.5 時間(Table 1, Fig. 10B)，内服群 7.0 ± 5.9 時間、インスリン群 5.0 ± 5.0 時間であり有意差を認めなかった。Min C は 1.9 ± 2.3 時間(Table 1, Fig. 10C)，内服群 2.1 ± 2.4 時間、インスリン群 1.7 ± 2.3 時間であり有意差を認めなかった。低血糖持続時間は 4.7 ± 10.7 時間(Table 1, Fig. 10D)，内服群 6.8 ± 13.4 時間はインスリン群 1.9 ± 4.5 時間に比較して有意に長時間であった($P=0.0077$)。血糖値と内因性インスリン分泌能の検討では、低血糖時の内因性インスリン分泌能は大部分で抑制されていなかった(Fig. 11A～B)。転帰の検討では、搬送症例の 70% が帰宅しているが、帰宅した症例のうち 6 例は帰宅後再度低血糖昏睡となり再搬送された。6 例のうち 5 例は SU 薬を内服していた。他の 1 例は不明であった(Fig. 12)。不可逆的脳障害症例の臨床的特徴を Table 2 に列挙した。3 症例とも 70 歳以上の高齢者であ

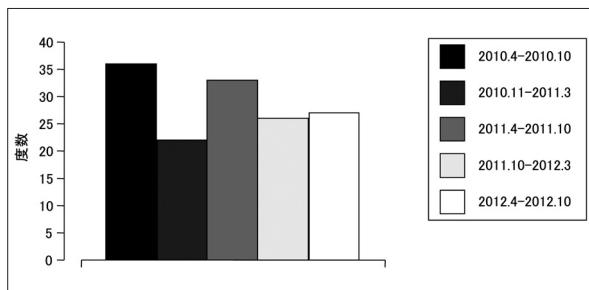
り、内服群 2 例、インスリン群 1 例であった。来院時の意識レベルは全員レベル III であった。3 症例とも頭部 MRI にて新規もしくは陳旧性の脳梗塞所見を認め、症例②は入院後に尿路感染、蜂窩織炎を併発し入院 10 日目に死亡した。

【Table 1】搬送症例の臨床的特徴

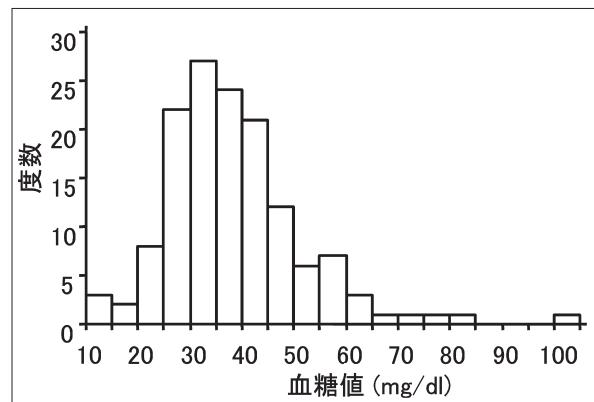
	全体	内服	インスリン(内服併用含む)	P
症例数	144	75	64	
年齢 (y)	70.5±14.7	76.0±9.4*	64.0±17.4	<0.0001
性別 (M/F)	72/72	32/43	36/28	
罹病期間 (y)	17.1±13.7	18.1±13.0	16.5±14.3	0.7044
BMI (kg/m^2)	22.5±4.9	23.2±3.9	22.0±5.6	0.3177
血糖値 (mg/dl)	38.0±13.5	35.9±11.9*	40.5±1.9	0.0486
HbA1c(JDS) %	6.7±1.6	5.9±0.6 *	7.5±1.8	<0.0001
意識レベル(0/ I / II / III) %	26/26/13/34	25/31/11/33	30/22/17/31	
eGFR	55.6±34.0	51.3±31.5	60.0±36.2	0.1387
eGFR(>60/30-59/15-29/<15) %	43/33/13/11	40/30/18/12	46/37/8/10	
独居 (%)	8.3	13*	3	0.0272
推定最大昏睡時間 (h)	6.0±5.5	7.0±5.9	5.0±5.0	0.0983
推定最小昏睡時間 (h)	1.9±2.3	2.1±2.4	1.7±2.3	0.3797
低血糖持続時間 (h)	4.7±10.7	6.8±13.4 *	1.9±4.5	0.0077
後遺症 (%)	2	3	2	0.9183
インスリン抗体(不明/陽性/陰性) %	74/15/11	76/0/24	70/25/5	
DM病型(不明/1型/2型/その他) %	61/12/23/4	69/0/27/4	48/27/20/5	
病期(不明/IDDM/NIDDM) %	26/14/60	0/0/100	53/31/16	
入院 (%)	29	31*	13	0.0101

数値は平均±標準偏差で表記 * , P<0.05 versus インスリン

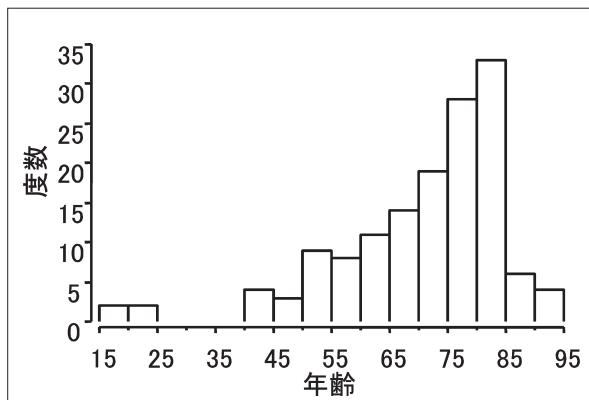
【Fig. 1】半年ごとの症例数



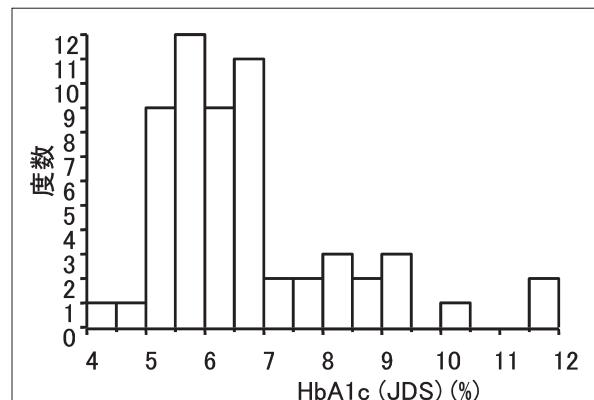
【Fig. 2B】血糖値の度数分布



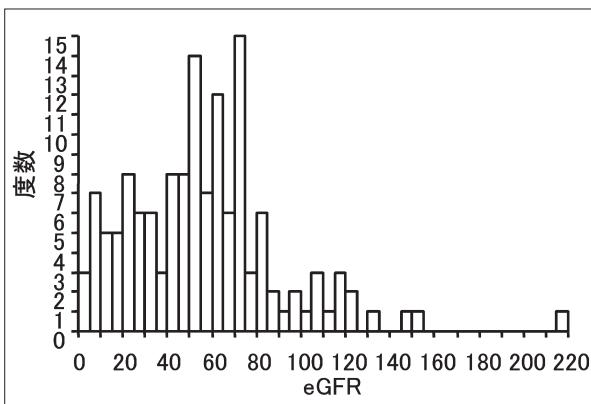
【Fig. 2A】年齢の度数分布



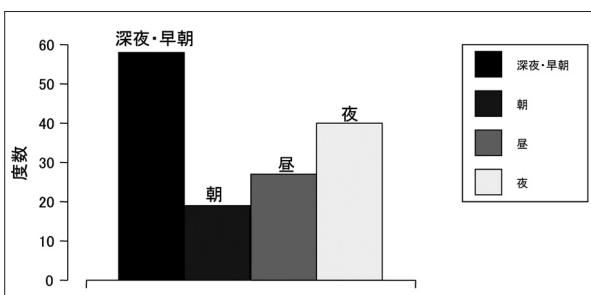
【Fig. 2C】HbA1c の度数分布



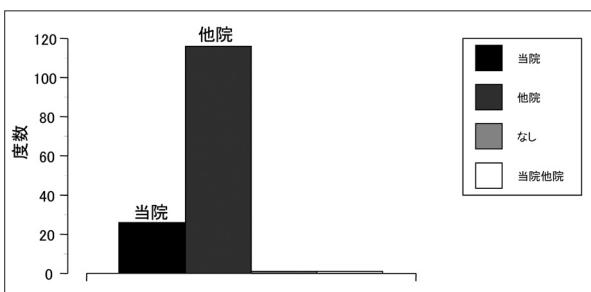
【Fig. 2D】eGFR の度数分布



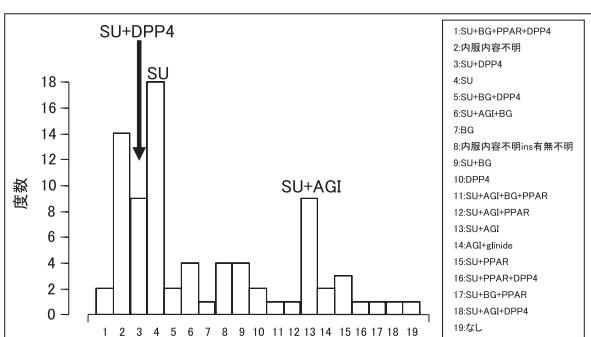
【Fig. 3】低血糖時間帯



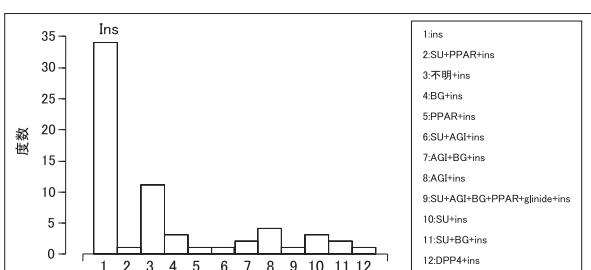
【Fig. 4】かかりつけ医療機関



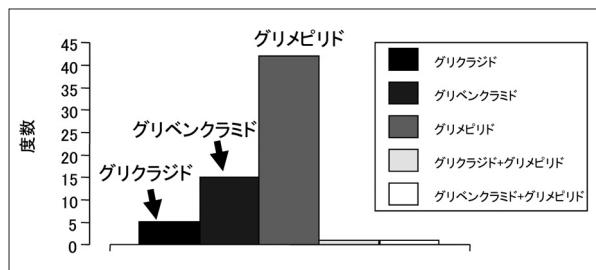
【Fig. 5 A】内服群の治療内容内訳



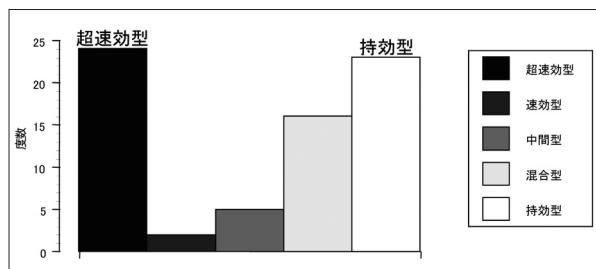
【Fig. 5 B】インスリン群(内服併用含む)の治療内容内訳



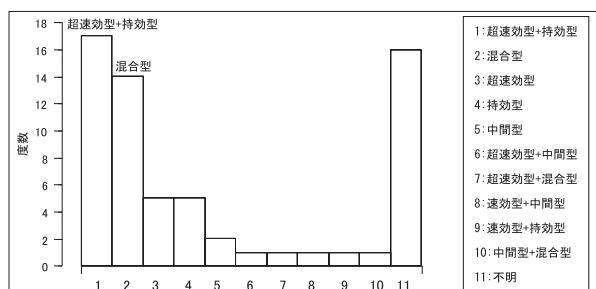
【Fig. 6 A】SU 薬内訳



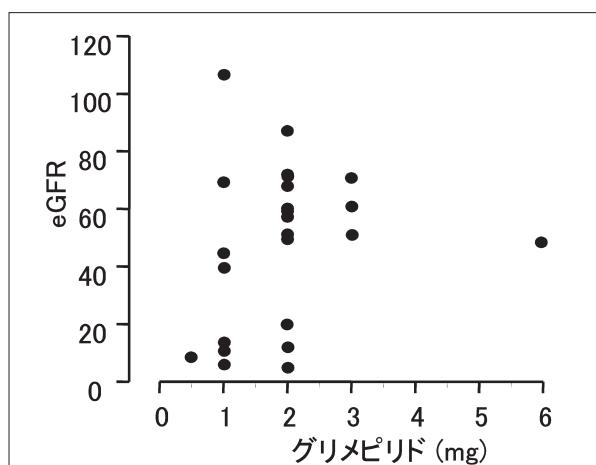
【Fig. 6 B】インスリン種類内訳



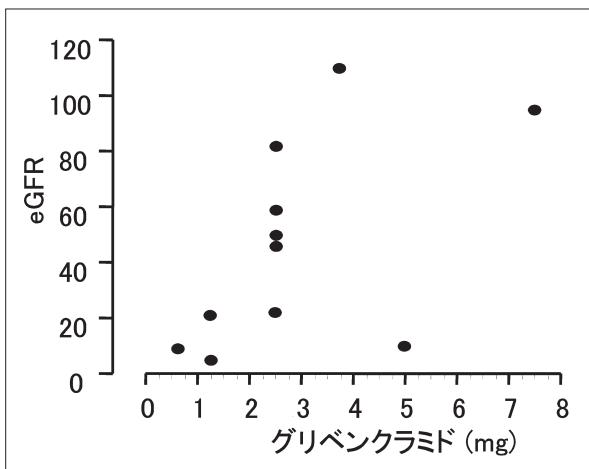
【Fig. 6 C】インスリン組み合わせ内訳



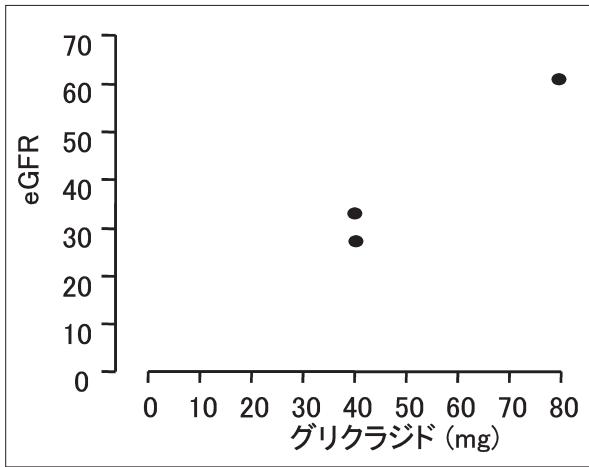
【Fig. 7 A】グリメビリド投与量と eGFR



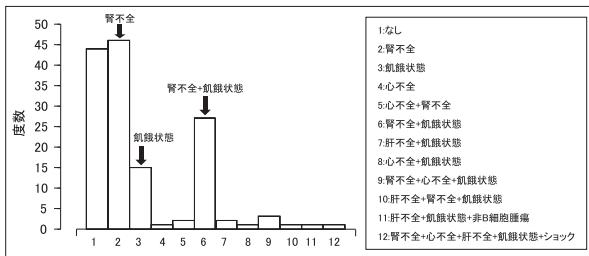
【Fig. 7 B】グリベンクラミド投与量とeGFR



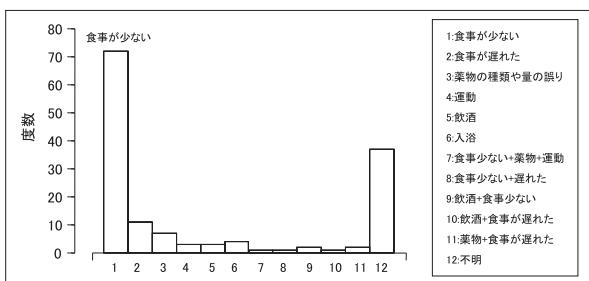
【Fig. 7 C】グリクラジド投与量とeGFR



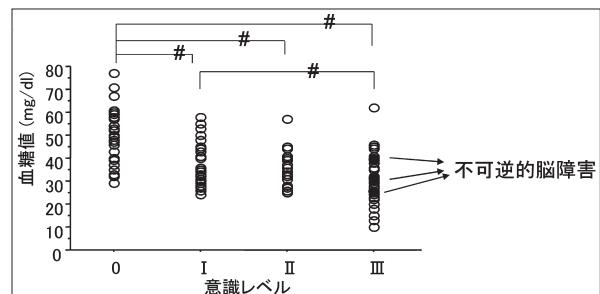
【Fig. 8】基礎疾患



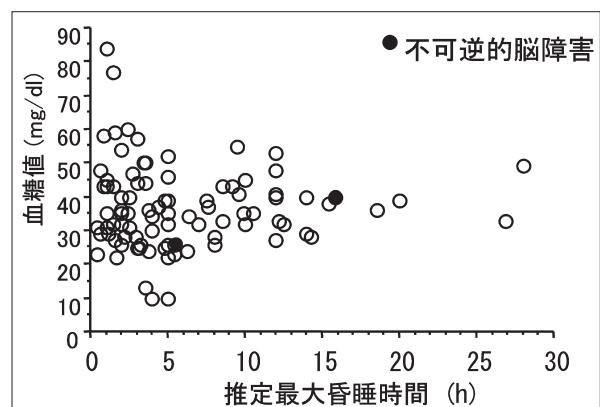
【Fig. 9】低血糖誘因



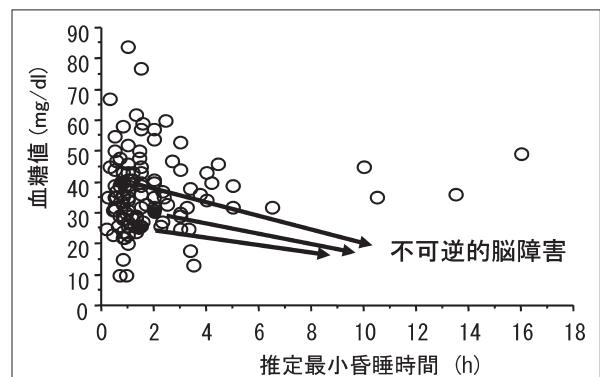
【Fig. 10 A】意識レベルと血糖値 #, P < 0.01



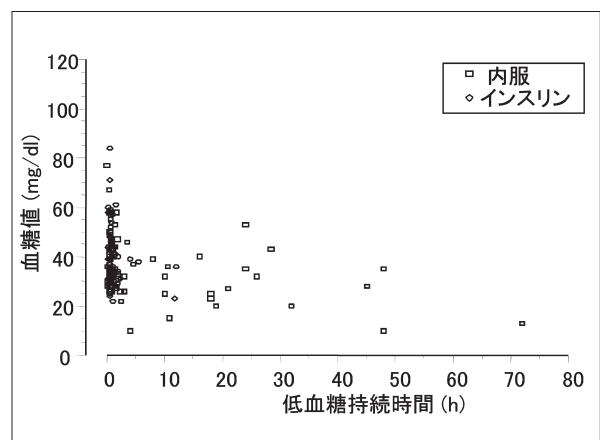
【Fig. 10 B】推定最大昏睡時間と血糖値



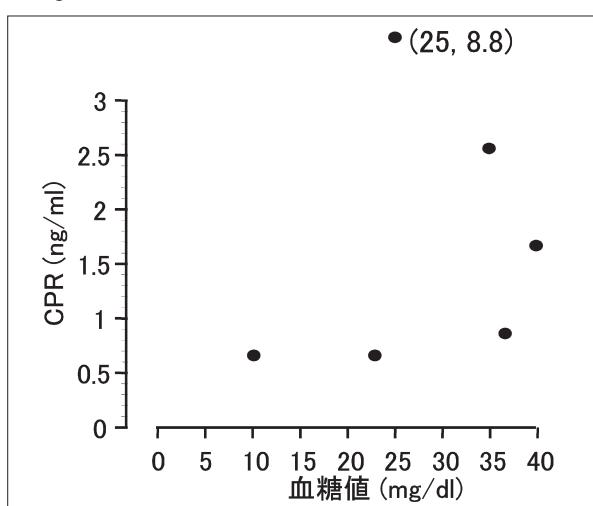
【Fig. 10 C】推定最小昏睡時間と血糖値



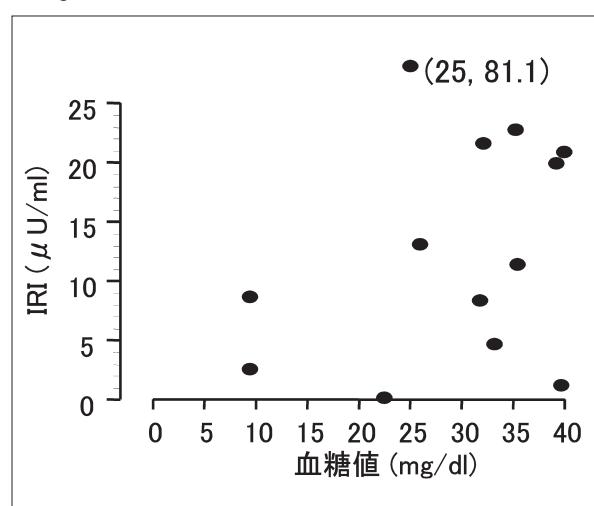
【Fig. 10 D】低血糖持続時間と血糖値



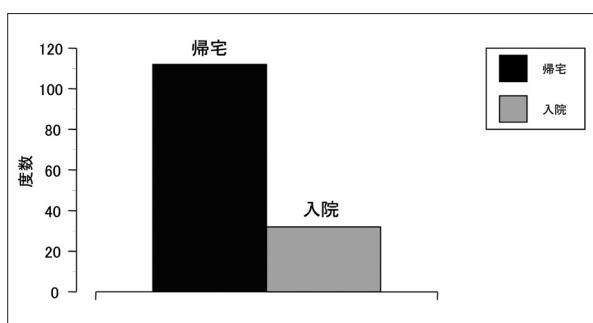
【Fig.11A】 A血糖値とCPR



【Fig.11B】 血糖値とIRI



【Fig.12】 転帰



【Table 2】 不可逆的脳障害症例の臨床的特徴

	症例①	症例②	症例③
年齢 (y)	74	85	88
性別	F	F	F
血糖降下薬	アスパルト、デテミル計 30U	グリベンクラミド0.625mg	グリメビリド2mg、メトホルミン500mg、 ビオグリタゾン15mg、シタグリプチン25mg
併用薬剤		ACE阻害薬	アスピリン
罹病期間 (y)	3	40	不明
BMI (kg/m ²)	21.4	20	不明
血糖値 (mg/dl)	31	26	40
HbA1c (JDS) %	6.9	5.4	5.4
eGFR	41	10	69
独居 (Y/N)	N	N	Y
推定最大昏睡時間 (h)	不明	5.5	15.8
推定最小昏睡時間 (h)	2	1.5	0.8
低血糖持続時間 (h)	2.3	0.6	0.5
MRI	新規脳梗塞	陳旧性脳梗塞	新規脳梗塞
インスリン抗体 (Y/N/不明)	Y	不明	N
DM病型	2型	不明	2型
病期	NIDDM	NIDDM	NIDDM
搬送時意識レベル	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ
14日後意識レベル	Ⅱ	死亡	Ⅲ

考 察

今回の検討でも重症低血糖患者の特徴は高齢者・SU 薬やインスリンによる治療・腎機能低下・過剰投薬などであり、これらが低血糖のリスクファクターになると報告^{3~9)}と同様であった。従来 SU 薬高用量使用が問題視されていたが、少量でも重症低血糖を認めた症例があり、SU 薬は少量でも重症低血糖のリスクとなりうることを再認識する必要がある。内服群がインスリン群より HbA1c 低値であったことからは適切な治療評価がされず漫然と SU 薬が使用されている可能性がうかがわれる。一般的には進行した腎不全患者には SU 薬は禁忌でありインスリン治療への変更が推奨されている。今回の調査では腎機能が低下した高齢者に SU 薬を投与している症例が多く認められたが、独居者が多く高齢者に対するインスリン治療導入の難しさが根底に存在する可能性がある。重症低血糖患者の後遺症の予測には脳 MRI の Diffusion-weighted image(DWI)が有効だが、その所見のみで予測するのは困難^{10, 11)}とされている。後遺症のあった 3 人は脳 MRI の DWI を施行し 2 人に新規脳梗塞を認めたが、残る 1 人は陳旧性脳梗塞を認めるのみであった。後遺症のあった 3 人の血糖値は 40mg/dl 以下で搬送時意識レベルⅢでかつ Max C が 5 時間以上(症例①は不明)であった。これまでの症例報告では意識障害が 4 時間程度で死亡した症例¹⁰⁾や 20 時間に及んでも完全に回復した症例^{3, 9, 12)}もあり、後遺症が残るかは昏睡時間以外に年齢・脳血流・既往歴および合併疾患の有無など多くの要因に影響され個人差がある¹⁰⁾と考えられる。正確な昏睡時間の把握は難しく後遺症にどの程度の昏睡時間が影響するかについてのコンセンサスが得られていない。後遺症出現には昏睡時間 8~12 時間が一つのボーダーラインとなるとの報告¹⁴⁾もあるが、今回の検討では後遺症を認めた 3 症例のうち症例②は Max C5 時間程度であった。今回の検討では重症低血糖を起こ

した人の多くが家族を含めて低血糖の知識や経験がなかった。特に内服群がインスリン群より低血糖の知識や経験が少なかった。これは診療現場でインスリン治療患者に比較して SU 薬内服患者には薬剤性低血糖に対する教育が適切に行われていない可能性を示唆していると思われる。実際に、非専門医で他の薬剤と一緒に処方され、患者本人が糖尿病治療薬を認識していない症例もあった。一方で本人に知識経験があつても独居のため重症低血糖に迅速に対処できない場合や第三者の対応が不十分な場合もあった。昏睡時間が長くなると後遺症が残る可能性が高くなることを考慮すると第三者の迅速な対処が必要となる。家族などの同居者にも適切な低血糖教育をしておくことが重要である。当院は脳卒中などの意識障害患者に 24 時間緊急対応できる救急指定病院であり、意識障害患者の搬送件数も多く県外からも患者が搬送され、おのずと搬送時間が長時間になっている場合もある。脳卒中を想定して当院に救命救急士が搬送してきた患者の中に重症低血糖の患者が紛れ込んでいることがある。そのために当院に搬送される重症低血糖患者数は増える一方で、処置が遅くなっている症例も散見される。意識障害を認める患者でも糖尿病治療歴があれば低血糖を疑う必要があるが、病歴や身体所見のみで低血糖による意識障害を診断するのは困難であり診断には血糖測定が必須であると考えられる。今後、救急救命士が救急車の中でも迅速に簡易血糖測定器で血糖値を測定し低血糖の有無を調べることができるようになれば、診断および処置が迅速にできるようになり重症低血糖患者の予後改善につながる可能性がある。低血糖持続時間の検討では内服群の持続時間が長いのが特徴であり、従来の報告^{7, 8, 14)}と同様な結果であった。低血糖に対するブドウ糖の投与で直ちに意識が回復する症例が多いが、低血糖の遷延には長時間のブドウ糖持続投与は必須である。しかし、残念ながらブドウ糖投与により意識改善後すぐに帰宅した症例のうち、6 例は再度低血糖昏睡

となり再搬送された。6例のうち5例はSU薬を内服していた。SU薬による重症低血糖ではブドウ糖投与で覚醒しても入院して数日間ブドウ糖の持続投与を要する症例が多い^{8,13)}ということを医療現場に周知徹底させる必要がある。低血糖補正に用いる50%ブドウ糖は2A(ブドウ糖20g)までとし、血糖値を約100mg/dl上昇させ、1時間程度経過観察してその後の血糖低下の様子を確認するべきである。また内服薬使用者では自己血糖測定(SMBG)は現在保険適応がないが、自分の血糖値を常に確認できるようにSMBGの導入も必要と考えられる。今後高齢化がさらに進むと、重症低血糖の患者数がさらに増加するのは自明の理である。患者が高齢になるにつれ腎機能が敵かして低血糖の危険が増すことや、摂食量も不安定となることや、認知機能の低下のため低血糖に対する危険回避が不十分な点や、独居の場合発見が遅れて重症化しやすくなるなどを考慮して、経過中に投与薬剤の変更や減量を常に検討する必要がある。高齢者に対する厳格な血糖管理による予後改善のエビデンスがない状況や高齢者に無自覚性低血糖が多いことを考慮すると低血糖教育以外に、低血糖回避を優先した目標血糖値の設定および薬剤の選択が肝要である。糖尿病治療には多くの非専門医がかかわり重症低血糖患者は非専門医かかりつけに多い状況^{4~6)}を考慮すると、重症低血糖の患者数を減少させるためには今後一刻も早く高齢者に対する糖尿病治療薬の安全な活用法が明確になり普及することが必要である。

文 献

- 1) Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545-2559.
- 2) ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-2572.
- 3) 勝又一夫, 大磯ユタカ, 中村二郎ほか. 愛知県における重症低血糖の病院アンケート調査. 糖尿病 2006; 49: 251-257.
- 4) 池田香織, 高原志保, 孫 徹ほか. 薬剤性低血糖による意識障害で救急受信した2型糖尿病患者50例の検討. 糖尿病 2007; 50: 129-135.
- 5) 本城 聰, 赤畑 徹, 岡部恵美子ほか. 当院における過去3年間のスルホニル尿素薬による重症低血糖発作例の解析. 糖尿病 2010; 53: 30-33.
- 6) 長山浩士, 柿沢圭亮, 大川雄太ほか. 血糖降下薬による低血糖昏睡で入院加療を要した27症例の検討. 糖尿病 2011; 54: 271-276.
- 7) Fadini GP, Rigato M, Tiengo A, et al. Characteristics and mortality of type 2 diabetic patients hospitalized for severe iatrogenic hypoglycemia. Diabetes Res Clin Pract 2009; 84: 267-272.
- 8) Asplund K, Wiholm BE, Lithner F. Glibenclamide-associated hypoglycemia: a report on 57 cases. Diabetologia 1983; 24: 412-417.

- 9) Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, et al. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. Arch Intern Med 1999; 159: 281-284.
- 10) 垣屋 聰, 稲垣朱実, 三浦奈穂子ほか. 中枢神経系の後遺症を残した低血糖昏睡3例の臨床像. 糖尿病 2006; 49: 267-273.
- 11) Zheng WB, Liu GR, Li LP, et al. Prediction of recovery from a post-traumatic coma state by diffusion-weighted imaging (DWI) in patients with diffuse axonal injury. Neuroradiology 2007; 49: 271-279.
- 12) MacCuish AC, Munro JF, Duncan LJ. Treatment of hypoglycaemic coma with glucagon, intravenous dextrose, and mannitol infusion in a hundred diabetics. Lancet 1970; 2: 946-949.
- 13) Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, et al. Glibenclamide-induced hypoglycemic coma in 51 older patients with type 2 diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc 1999; 47: 631-633.
- 14) 岩倉敏夫, 佐々木 翔, 藤原雄太ほか. 糖尿病治療薬による重症低血糖を発症した2型糖尿病患者135人の検討. 糖尿病 2012; 55: 857-865.

Key words ; hypoglycemic coma, elderly person, sulfonylurea, insulin, diabetes mellitus

Clinical analysis of diabetes patients taken in the ambulance into Japan Red Cross Wakayama Medical Center with drug-induced hypoglycemia

Shogo Funakoshi, M.D., Tomonao Hirobata, M.D., Aya Iwahashi, M.D.,
Hirosuke Nakata, M.D., Gen Inoue, M.D.

Department of Endocrinology and Metabolism, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center

This study reviewed 144 diabetes patients (age, 70.5 ± 14.7 years) with drug-induced severe hypoglycemia that arrived at the hospital by ambulance between April 2010 and October 2012. Their plasma glucose levels (38.0 ± 13.5 mg/dl) correlated with their levels of consciousness at the time of admission. Three patients had irreversible brain damage. In non-insulin group, most of patients were treated with sulfonylurea (SU). In insulin group, many patients were treated with insulin only. There were much renal insufficiency and malnutrition for the underlying disease and in most patients, loss of appetite was the cause of hypoglycemia. There were many patients with severe hypoglycemia. Therefore, it is necessary to more clearly determine the appropriate and safe medical therapy for elderly patients with diabetes.