

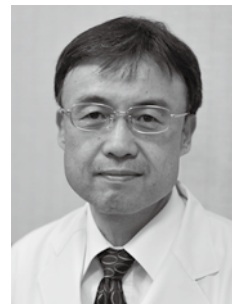
人工膵臓の現状と問題点

*¹高知大学医学部外科学講座外科1, *²同 麻酔科学・集中治療医学講座

花崎 和弘*¹, 宗景 匡哉*¹, 矢田部 智昭*², 北川 博之*¹, 並川 努*¹

Kazuhiro HANAZAKI, Masaya MUNEKAGE, Tomoaki YATABE, Hiroyuki KITAGAWA,

Tsutomu NAMIKAWA



1. はじめに

2013年に「人工臓器 —最近の進歩：新型人工膵臓の開発研究および臨床応用を中心に」を報告¹⁾した。本稿では、2013年以降の文献を用いて人工膵臓の最近の進歩に関する新知見を中心に概説する。

2. 携帯型人工膵臓の現状と問題点

欧米における人工膵臓の主な適応疾患はI型糖尿病である。そのため装置の小型化が求められ、携帯型人工膵臓が開発され、発展してきた。現在、i-Pro[®]2(メドトロニック、米国)に代表される小型皮下グルコース連続測定装置(CGMS)が実用化されている(図1)^{2),3)}。i-Pro[®]2の使用期間は7日間までとされており、10秒ごとにデータを収集し、5分ごとの平均値を血糖値として出力する。しかし、i-Pro[®]2は皮下組織間質液中のグルコース濃度を血糖値として代用しており、実際の血糖値を測定している訳ではない。すなわち、厳密な意味でのclosed-loop式人工膵臓装置ではない。そのためglucose monitor failureだけでなく、低血糖発作も完全には回避できていない。そこで、I型糖尿病患者が夜間に低血糖発作を発生する頻度が高い点を考慮して、夜間のみインスリンポンプを止めて低血糖発作を防止する方法が報告され、一定の成果が得られたとしている^{2),3)}。

2014年、ボストン大学のEdward Damianoは、自分の息子が罹患しているI型糖尿病に対する治療機器としてbionic pancreas (<http://www.artificialpancreas.org/>)を開発

した⁴⁾。本装置は、皮下のCGMSからワイアレスにトランスミッターされたグルコース情報をiPhone[®](アップル、米国)でキャッチして解析処理し、5分ごとにアルゴリズムで計算された目標血糖値になるように、インスリンとグルカゴンから成るbi-hormonal皮下注入ポンプによって血糖管理を行うものである。臨床試験の結果、本法は従来のインスリン単独ポンプを用いた血糖管理に比べて、成人群、若年者群ともに低血糖発作の頻度が少なく、より安定した血糖管理が可能であった⁴⁾。ただし、bionic pancreasも完全なclosed-loop式人工膵臓ではないため、今後は使用期間の延長と共に発生しやすくなる低血糖発作や血糖変動の問題をどこまで克服できるかが課題となる。また、現在インスリンに比べて、長期化に耐えられる安定した機能を有するグルカゴンが無い場合、その開発研究にしのぎを削っているのが現状である。

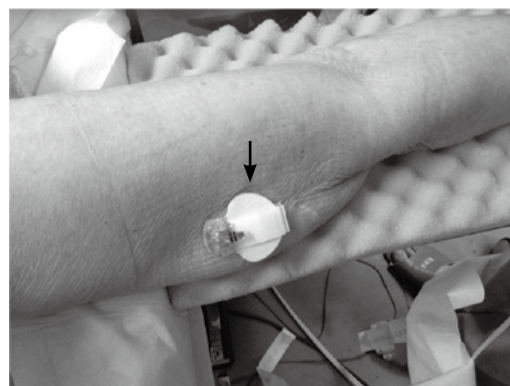


図1 i-Pro[®]2(メドトロニック、米国)の手術中装着時の外観(→)

■ 著者連絡先

高知大学医学部外科学講座外科1
(〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮)
E-mail. hanazaki@kochi-u.ac.jp

表1 人工臓臓関連学会協議会

【11構成学会】		
日本移植学会	日本肝胆膵外科学会	日本胸部外科学会
日本外科学会	日本集中治療医学会	日本消化器外科学会
日本人工臓臓器学会	日本心臓血管外科学会	日本糖尿病学会
日本麻酔科学会	日本臨床外科学会	
(五十音順)		
【活動内容】		
・ 関連学会から情報・要望の集約		
・ 有効性と安全性を確立するための適応基準や実施施設・実施医基準の検討および策定		
・ 厚生労働省への「人工臓臓による周術期血糖管理」の保険収載に向けた要望書の作成および申請		
【役員】		
代表：花崎和弘 副代表：渥美義仁, 小野 稔 顧問：許 俊鋭		

3. ベッドサイド型人工臓臓の現状と問題点

我が国の人工臓臓を用いた血糖管理の適応は、外科手術および救急救命領域患者が多いため、小型化よりも血糖測定装置(グルコースセンサー)の精度が求められる。そのため、我が国の人工臓臓は携帯型に比べてはるかに大きなベッドサイド型とはいえ、実際の血糖値に基づいて目標血糖値を維持できる世界で唯一のclosed-loop式人工臓臓である。近年、我々と日機装との産学協同研究を経て開発、商品化されたSTG-55[®]は前世代装置のSTG-22[®]の約半分の大きさや価格になっただけでなく、準備時間の大幅な短縮により、操作の利便性も著しく向上した¹⁾。

2006年8月～2012年7月に消化器外科患者427例を対象に、周術期にSTG-22[®]またはSTG-55[®]を用いた厳格な血糖管理が行われた。そのうち305例に、目標血糖値を80～110 mg/dlとした強化インスリン療法が行われた。その結果、全症例において低血糖発作は0%であっただけでなく、約90%の達成率で目標血糖値に沿った血糖変動のきわめて少ない安定した血糖管理も可能であった⁵⁾。強化インスリン療法を低血糖発作なしで施行できた世界で初めての大規模臨床研究である。

2014年より人工臓臓の施設適応基準は大幅に緩和され、その普及に弾みがついた^{6),7)}。ただし、保険収載は今後に残された大きな課題である。人工臓臓の血糖管理料は現在の保険収載においては「検査」として包括医療に含まれている。これを「処置・治療」として包括医療とは別立ての出来高払いで算定されるように改定していく必要がある^{6),7)}。この課題の解決に向け、松田兼一理事長、小野 稔副理事長、許 俊鋭先生をはじめとする日本人工臓臓器学会から多大なるご支援を賜り、2014年に11学会が共同参画し

た人工臓臓関連学会協議会を立ち上げることができた(表1)。これまで2014年9月、2015年4月の2回、協議会が開催され、全国規模での活動が展開されている。

4. 最近の動向

Ⅱ型糖尿病の高血糖は様々な合併症の誘因になり、予後不良の主因となる。近年、携帯型人工臓臓の適応拡大としてⅠ型糖尿病だけでなく、Ⅱ型糖尿病の臨床研究も行われている。すなわち、携帯型人工臓臓の使用期間を延長して、Ⅰ型糖尿病に比べて圧倒的に患者数の多いⅡ型糖尿病を対象にした臨床試験が展開中である。

最近我々は、周術期血糖管理におけるi-Pro[®]2の血糖測定精度を検証する目的で、STG-55[®]との比較試験を行った。その結果については現在論文投稿中である(data not shown)。

また周術期のストレス誘導性高血糖に関する最近の話題として、糖尿病患者よりも非糖尿病患者の方が周術期の高血糖に持続的に曝露された場合は予後不良であることが報告された⁸⁾。我々は、糖尿病患者と非糖尿病患者では術後の合併症や致死率を軽減するための至適血糖濃度域は異なるのではないかと仮説を立てている。近い将来、本仮説を検証するための大規模な臨床研究に着手する予定である。

5. おわりに

Ⅰ型糖尿病に対する携帯型人工臓臓の安全性が向上し、その実用化とⅡ型糖尿病への適応拡大が推進中である。また日本発のベッドサイド型人工臓臓(STG-55[®])は、人工臓臓関連学会協議会の活動によって保険収載の問題が解決されれば、その適応は飛躍的に拡大するであろう。糖尿病や

高齢者に代表される耐糖能の低い患者数の増加に伴い、人工膵臓の果たす役割は今後益々大きくなることが予想される。高額な再生医療やドナー不足を抱える移植医療の現状を考慮した場合、人工膵臓装置の進化と血糖管理法の発展が期待される。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 花崎 和弘, 宗景 匡哉, 北川 博之, 他: 新型人工膵臓の開発研究および臨床応用を中心に. 人工臓器 **42**: 195-7, 2013
- 2) Phillip M, Battelio T, Atlas E, et al: Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* **368**: 824-33, 2013
- 3) Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al; ASPIRE In-Home Study Group: Threshold-based insulin-pump

interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* **369**: 224-32, 2013

- 4) Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, et al: Outpatient glyceamic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* **371**: 313-25, 2014
- 5) Hanazaki K, Kitagawa H, Yatabe T, et al: Perioperative intensive insulin therapy using an artificial endocrine pancreas with closed-loop glyceamic control system: the effect of no hypoglycemia. *Am J Surg* **207**: 935-41, 2014
- 6) 花崎 和弘: 人工膵臓を用いた周術期血糖管理. 第30回日本人工臓器学会教育セミナー「人工臓器」, 戸田 宏一編, 日本人工臓器学会, 東京, 2014, 61-7
- 7) 花崎 和弘: 人工膵臓の現状と将来展望. *Annual Review 2015 消化器*, 竹原 徹郎, 金井 隆典, 下瀬川 徹編, 中外医学社, 東京, 2015, 211-4
- 8) Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB, et al; SCOAP-CERTAIN Collaborative: Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes. *Ann Surg* **261**: 97-103, 2015