

人工膵臓を用いた血糖管理の現状

高知大学医学部外科学講座外科

宗景 匡哉, 花崎 和弘

Masaya MUNEKAGE, Kazuhiro HANAZAKI



1. はじめに

人工膵臓は生体における膵島機能を代替する装置で、糖尿病治療における血糖管理を代替する装置である。現在、血糖測定装置とインスリンポンプなどの血糖制御装置から構成される、electromechanicalな装置が臨床応用されている。欧米では、携帯型人工膵臓装置が1型および2型糖尿病の慢性期管理を中心に利用されている。一方で、本邦では携帯型に加えて、外科周術期や救急救命領域を中心に、世界で唯一の完全なclosed-loopシステムのベッドサイド型人工膵臓装置が保険適用となっている^{1)~4)}。

また、生体素材を用いたbiomaterialな装置であるバイオ人工膵臓の開発も進められている。これまでにヒト由来またはブタなどの異種動物由来の膵島細胞を高分子ゲルや半透膜で隔離し、皮下投与や植込みデバイスとして血液を還流させるものが開発中であるが、本邦では臨床応用には至っていない⁵⁾。さらに、グルコース応答性の高分子ゲルを用いてインスリンを被覆した、エレクトロニクスフリーかつタンパク質フリーなデバイスの開発も進められている⁶⁾。

本稿では、保険適用となり臨床応用が進むベッドサイド型人工膵臓の最近の話題を中心に概説する。

2. 人工膵臓の役割

1型・2型糖尿病患者および外科周術期や救急医療患者に対する血糖管理上の問題点は、高血糖、低血糖そして血糖変動に大きく分類される^{7)~10)}。特に重症感染症や外科手術による高度侵襲はストレス誘導性高血糖をきたし、白血

球の機能不全や、血管内皮障害を惹起し病態の悪化につながる。また、近年は急性期患者においても積極的に早期の栄養療法が開始され、栄養投与により高血糖となる機会が増加している。患者急性期においては、全身管理上の理由で細胞外液の過度な投与を避ける必要があり、高血糖に対してインスリンの投与がなされることが多い。その際、患者によっては大量のインスリン投与を繰り返す必要がある、翻って致命的な低血糖につながることも報告されている。80 mg/dl~110 mg/dlに血糖目標をおいた強化インスリン療法では、5%の患者において40 mg/dl以下の低血糖を引き起こすという報告もあり、低血糖イベントの発生は死亡率の上昇とも関連があることが知られている^{11),12)}。

近年、糖尿病患者や耐糖能の低い高齢患者に対する手術が行われる機会がますます増加している。これらの患者は非糖尿病患者や若年者に比べて、周術期などの急性期に血糖変動が大きいことが明らかになりつつある。さらに、平均血糖値が高いことよりも、血糖変動が生体に及ぼす影響がより大きい可能性があることが示されている¹³⁾。

3. ベッドサイド型人工膵臓を用いた保険診療

ベッドサイド型人工膵臓は、検査装置として開発された歴史がある。そのため、検査機器として保険収載されており包括医療範囲内での適応であった。また、装置設置には人工膵臓装置専用室の設置や日本糖尿病学会専門医の常勤が必要であった。しかし、2014年度にはこれらの施設基準が改訂され不要となり、さらに2016年度の保険診療改定で初めて人工膵臓療法が検査とは別途に、血糖管理の治療として認められた。これまで包括医療の範囲内であったものが、処置として認められたことで、1日3,500点で3日間連続での保険診療が可能となった。さらに2018年度には、人工膵臓を使用するにあたり施設内で準備する必要がある

■ 著者連絡先

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

表1 人工臓器療法の保険適用と施設基準〔特掲診療料の施設基準(平成28年改定)より抜粋〕

保険適用(3日間)
① 糖尿病患者の周術期血糖コントロール
② 以下の際に糖尿病などで医師が人工臓器療法以外に血糖調整が困難と判断した症例
ア) 高血糖時(糖尿病性昏睡など)における救急治療
イ) 手術、外傷及び分娩時の血糖管理
ウ) インスリン産生腫瘍摘出術の術前、術後血糖管理
施設基準
① 急変時の緊急検査が可能であること
② 担当医が常時待機し、糖尿病治療の知識及び5年以上の経験を有する常勤医が2名以上配置されていること
③ 以下の検査が常時実施できる機器を備えていること
ア) 血液検査：赤血球数、白血球数、血小板数、ヘマトクリット値
イ) 生化学検査：グルコース、尿素窒素、インスリン、ナトリウム、クロール、カリウム
④ 100人以上の糖尿病患者を入院または外来で管理していること
⑤ 入院基本料を算定していること
⑥ 常時とは24時間
⑦ 地域における機器の適正配置に留意していること

表2 急性期医療における人工臓器療法の主な適応

外科周術期
肝臓外科手術
膵臓外科手術(膵切除・膵移植・インスリノーマ)
食道切除
肝臓以外の移植手術
心臓血管外科手術
Ⅱ型糖尿病患者の手術
汎発性腹膜炎などの重症感染症を伴う緊急手術
耐糖能異常を伴う高齢者の手術
血糖管理に難渋するその他の手術
救急救命領域
重症感染症
急性膵炎

とされた検査項目の中で、グルカゴン測定などの施行難易度の高い検査項目がすべて削除され、多くの施設で準備可能な検査内容となった(表1)。これら的大幅な緩和により人工臓器療法の適応は拡大している。現在の急性期における人工臓器用法の主な保険適用を表2にまとめた。

また、人工臓器療法の施行に際して使用前の装置プライミングに1~1.5時間が必要であり、緊急時に医師のみで対応するには限界がある。さらに、治療中には安全確認や、トラブル時の警報対応など、臨床工学士や看護師、薬剤師など多職種連携によるチーム医療での運用が必須となる。人工臓器療法のチーム医療を含めて教育体制の整備の一環

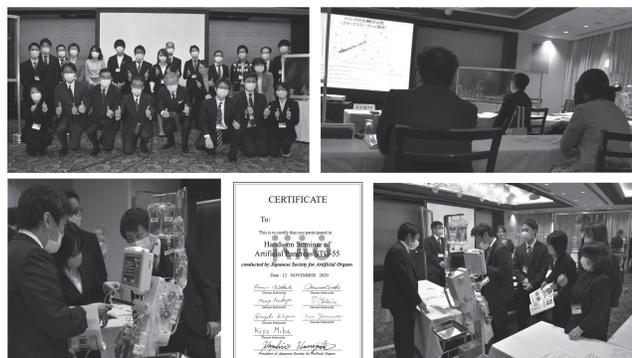


図1 第1回人工臓器療法ハンズオンセミナー

として、2020年高知市で開催された「第58回日本人工臓器学会大会」において臨床工学士、看護師、医師のチームによる「第1回人工臓器療法ハンズオンセミナー」が盛況に開催された(図1)¹⁴⁾。試験に合格したセミナー受講者には、日本人工臓器学会から受講修了証が授与された。2021年の「第59回日本人工臓器学会大会」では委員会企画として「第2回人工臓器療法ハンズオンセミナー」を開催予定である。

4. 最近の動向と将来展望

現在、携帯型人工臓器は1型および2型糖尿病患者の慢性期管理には非常に有効な装置となっている。一方で本邦において開発され臨床応用されているベッドサイド型人工臓器は、外科周術期患者や救命救急患者などの急性期医療において有用な装置である。両装置は適応症が異なり、お

互いの得意分野を協力しあうことでより高い効果が期待されている。

実際に、慢性期における携帯型人工膵臓で皮下間質液から測定される血糖値は、実際の血糖値とよく相関している^{1)~4)}。しかし、肝切除や膵切除などの肝胆膵外科領域の外科手術の術中、および術後ICU入室中の急性期においては、皮下間質液から測定される血糖値とベッドサイド型人工膵臓の静脈血グルコース測定の血糖値比較では相関が高くなく、携帯型人工膵臓では約8~15分のタイムラグを認め、これは両者の測定方法の差異、急性期の患者の間質中のグルコース濃度の特性が原因と考えられている¹⁵⁾。

本邦における人工膵臓を用いた血糖管理の治療戦略は、従来の血糖管理法でコントロール不良な糖尿病患者に対して人工膵臓を用いることとなる。自宅などでの慢性期管理においては、携帯型人工膵臓のよい適応であり、急激な血糖変動を伴う周術期や糖尿病ケトアシドーシスによる異常高血糖などの急性期には、状態が回復するまでの短期間ベッドサイド型人工膵臓を用いることがよい適応である¹⁾。今後はより小型で簡便なベッドサイド型人工膵臓の開発が必要である。また、安定したグルカゴンおよびその注入ポンプの開発により生理的な人工膵臓装置の登場が期待される。

近年、ストレス誘導性高血糖に関して、糖尿病患者に比べて非糖尿病患者では、周術期の持続的な高血糖への曝露が予後不良因子であることが報告された¹⁶⁾。現在、我々は糖尿病患者と非糖尿病患者それぞれの術後合併症や致死率を軽減する至適血糖濃度域を確認するための前向き比較試験を行っており、近い将来結果を報告したい。また、サルコペニア患者の栄養管理と合わせた血糖管理についての大規模な臨床試験も開始している。

5. おわりに

人工膵臓療法は、血糖管理における3つの重要な問題である、①高血糖、②低血糖および③血糖変動のすべてを解決できる有効で優れた治療法である。施設基準が大幅に緩和されたこともあり、多くの施設で急性期の治療として使用可能となった。

また、近年人工知能(AI)の開発が医療の様々な分野において急速に拡大してきている。さらに、血糖管理においてもAIとの連携により、最適な血糖管理のアルゴリズムが開発されている。将来的には、AIとの連携により即座に個別の症例に対応した最適な血糖目標を検出し、人工膵臓を用いて達成することが理想である¹⁷⁾。

社会の高齢化に伴い、糖尿病患者や耐糖能低下患者の治

療機会はますます増加することが予想される。人工膵臓装置のさらなる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) Hanazaki K, Tanioka N, Munekage M, et al: Closed-loop artificial endocrine pancreas from Japan. *Artif Organs* **45**: 958-67, 2021
- 2) Fabris C, Kovatchev B: The closed-loop artificial pancreas in 2020. *Artif Organs* **44**: 671-9, 2020
- 3) Hanazaki K, Nosé Y, Brunicaudi FC: Artificial endocrine pancreas. *J Am Coll Surg* **193**: 310-22, 2001
- 4) Hanazaki K, Munekage M, Kitagawa H, et al: Current topics in glycemic control by wearable artificial pancreas or bedside artificial pancreas with closed-loop system. *J Artif Organs* **19**: 209-18, 2016
- 5) 安藤由典: バイオ人工膵臓の臨床試験の現状. *Organ Biol* **24**: 7-12, 2017
- 6) Matsumoto A, Kuwata H, Kimura S, et al: Hollow fiber-combined glucose-responsive gel technology as an in vivo electronics-free insulin delivery system. *Commun Biol* **3**: 313, 2020
- 7) 花崎和弘: 人工膵臓 (Artificial Pancreas). 血糖管理の現状と将来展望. 戸田宏一(編). 第32回日本人工臓器学会教育セミナー. 日本人工臓器学会, 東京, 2018, 59-66
- 8) 宗景匡哉, 白井 隆, 花崎和弘: 血糖の自動制御システム: ICUとCCU **44**: 139-44, 2020
- 9) Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al: Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* **105**: 244-52, 2006
- 10) Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, et al: Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med* **38**: 838-42, 2010
- 11) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* **345**: 1359-67, 2001
- 12) Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* **31**: 359-66, 2003
- 13) Mackenzie IM, Whitehouse T, Nightingale PG: The metrics of glycaemic control in critical care. *Intensive Care Med* **37**: 435-43, 2011
- 14) Hanazaki K: Conference report: Communication on the 58th Annual Meeting of the Japanese Society for Artificial Organs in 2020. *Artif Organs* **45**: 97-100, 2021
- 15) Munekage M, Yatabe T, Sakaguchi M, et al: Comparison of subcutaneous and intravenous continuous glucose monitoring accuracy in an operating room and an intensive care unit. *J Artif Organs* **19**: 159-66, 2016
- 16) 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
- 17) Tejedor M, Woldaregay AZ, Godtliebsen F: Reinforcement learning application in diabetes blood glucose control: A systematic review. *Artif Intell Med* **104**: 101836, 2020