

## 人工膵臓 —胸部大動脈領域での運用

自治医科大学外科学講座心臓血管外科部門

川人 宏次

Koji KAWAHITO



### 1. はじめに

人工膵臓療法は生体における膵臓の内分泌機能を代用する治療法であり、糖尿病患者の慢性期管理を目的とした持続血糖測定機能を有する携帯型インスリンポンプ携帯型インスリンポンプ[メドトロニック ミニメド™770G システム(日本メドトロニック株式会社)など]と、周術期管理や救命救急管理を目的としたベッドサイド型の人工膵臓STG®-55(日機装株式会社)がある。

STG®-55は、血糖を1分ごとに測定し、血糖値に応じた内蔵された治療アルゴリズムに基づき、リアルタイムにインスリンやグルコースを投与することにより綿密な血糖管理を行う人工膵臓装置で、現在国内で臨床使用できる唯一のベッドサイド型人工膵臓である。人工膵臓は、2016年に保険収載となり、血糖管理の治療機器として使用が認められ、2018年からは施設基準が緩和されたことによって使用が拡大した。診療報酬上、算定の対象となる症例は、医師が人工膵臓療法以外による血糖調整が困難であると認めたものであり、具体的には、(ア)高血糖時(糖尿病性昏睡等)における救急的治療、(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、術後の血糖管理である(保医発0304第1号)。

本稿では、(イ)の手術時の血糖管理のなかでも、血糖管理に難渋することが多い胸部大動脈手術の周術期管理に焦点をあてて、STG®-55を用いた人工膵臓治療の動向を概説する。

### 2. 胸部大動脈手術の周術期高血糖

外科手術時には高血糖が認められるが、この本態はストレス誘導性高血糖である。手術侵襲によって生じた高血糖は、酸化ストレスと炎症性サイトカインの増加を促進する。その結果、ストレス誘導性高血糖の本態であるインスリン分泌障害やインスリン抵抗性が生じ、肝での糖新生とグリコーゲン分解の亢進が同時に進行し、さらに高血糖をきたすという悪循環に陥る<sup>1)</sup>。

心臓大血管手術では人工心肺を使用するため、外科的侵襲に加えて人工心肺回路と血液との接触による白血球/血小板の活性化(contact activation)や虚血再灌流障害によって生じる全身性炎症反応などの影響により、術前の糖尿病の有無にかかわらず重篤で治療抵抗性の高血糖状態が生じる<sup>2),3)</sup>。特に、低体温下に循環停止を行う胸部大動脈手術では、全身あるいは下半身の虚血再灌流による影響が大きく、管理に難渋する。心臓大血管手術周術期の厳密な血糖管理は、創感染などの周術期合併症の抑制にとどまらず、患者予後を左右する重要な因子であることが報告されているが<sup>4)</sup>、インスリンのボラス投与による従来の管理法では対処困難なことが多い。

### 3. 人工膵臓を用いた胸部大動脈手術周術期の血糖管理

選択的脳灌流法と下半身循環停止法を用いた、上行・弓部大動脈置換術における術中の血糖値の変化を図1に示す。血糖値は人工心肺開始から循環停止の間は安定しているが、人工心肺の灌流を再開した直後に急激に上昇し、術後も高血糖状態が持続する。このような急激な血糖値の上昇(グルコーススパイク)は、肝切除術や肝移植術時の肝再灌流後<sup>5),6)</sup>でも認められており、Yatabeらは、イヌを用い

#### ■ 著者連絡先

自治医科大学外科学講座心臓血管外科部門  
(〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1)  
E-mail. kawahito@omiya.jichi.ac.jp

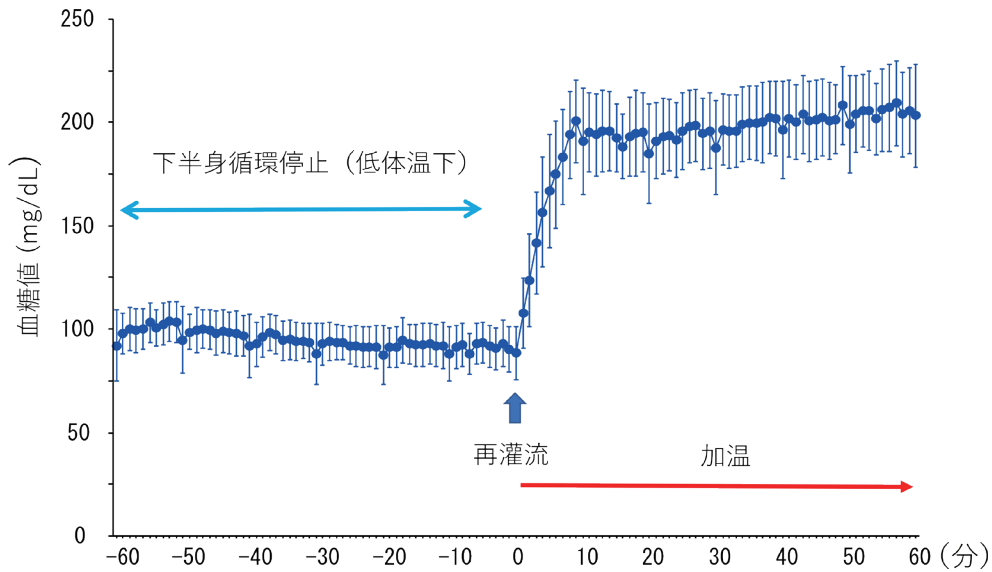


図1 選択的脳灌流と下半身循環停止法を用いた上行/弓部大動脈置換術中の血糖値変動  
再灌流直後に血糖値の急激な上昇(グルコーススパイク)を認める。

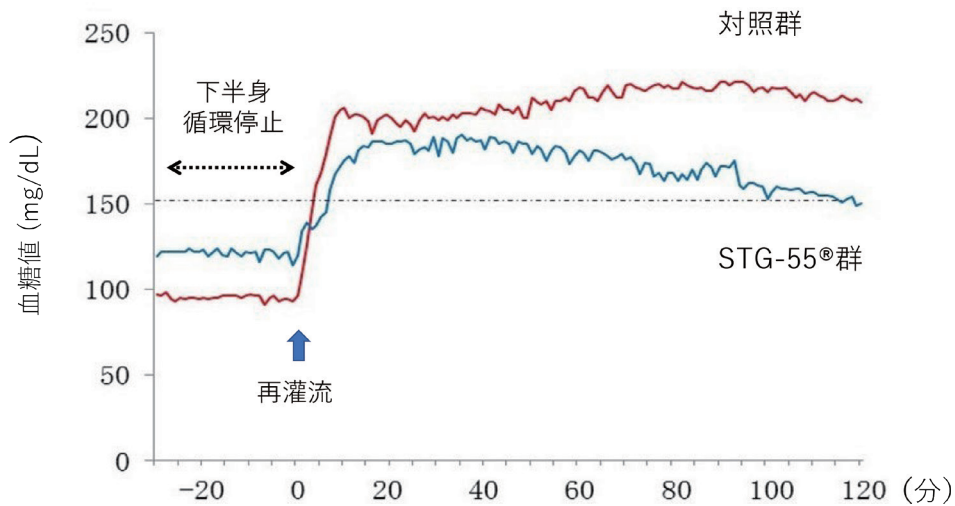


図2 上行/弓部大動脈置換術時のSTG<sup>®</sup>-55を使用した血糖管理(STG<sup>®</sup>-55群)と従来法(対照群:インスリンのボラス投与による血糖管理)の血糖値の推移

た実験モデルで、肝動脈と門脈のクランプ(Pringle法)後の再灌流後にこの現象を再現した<sup>7)</sup>。グルコーススパイクは、肝虚血によって肝臓内でグリコーゲン分解が亢進し、肝静脈や類洞に蓄積されたグルコースが、再灌流とともに一挙に体循環へ放出されるため生じると考えられている<sup>8)</sup>。循環停止を伴う胸部大動脈手術においても同様に、肝臓の虚血再灌流がグルコーススパイクに関与していると考えられ、さらに体外循環によって惹起される全身性炎症反応が、高血糖状態を増幅させている可能性がある<sup>9)</sup>。

循環停止を伴う上行/弓部大動脈置換術において、従来

法(インスリンのボラス投与による血糖管理)を対照群として、STG<sup>®</sup>-55を用いた血糖管理(STG<sup>®</sup>-55)との推移を図2に示す。これは、選択的脳灌流法および下半身循環停止下で手術を行った上行/弓部大動脈置換術患者を対象として、血糖値150 mg/dlを目標にSTG<sup>®</sup>-55を用いた血糖管理を行い、従来法を対照群として比較検討したものである。両群ともに、循環再開直後にグルコーススパイクを認め、対照群ではその後も高血糖状態が遷延した。一方、STG<sup>®</sup>-55群では、グルコーススパイクの直後から血糖値が下降し始め、循環再開50分後には対照群よりも有意に低値

となった ( $180 \pm 35$  vs.  $212 \pm 47$  mg/dl,  $P = 0.026$ )。また、その後もSTG<sup>®</sup>-55群では経時的に血糖値が低下し、100分後には目標値である150 mg/dl前後での管理を達成した ( $153 \pm 29$  vs.  $215 \pm 43$  mg/dl,  $P = 0.0008$ ) (図2)。また、両群ともに、低血糖の発生はなかった<sup>10)</sup>。このように人工膵臓治療は、胸部大動脈手術周術期の高血糖状態を管理するうえで有用である。

#### 4. 人工膵臓治療の課題と近年の動向

##### 1) 血液サンプリングの問題

STG<sup>®</sup>-55は、末梢静脈に留置された二重内腔カテーテルから1時間当たり2 mlの速度で患者から血液サンプルを採取する。しかし、心臓胸部大動脈手術の周術期には、低体温や末梢循環不全、血管収縮が生じるため、末梢静脈に留置したカテーテルが脱血不良となり、安定した人工膵臓の運用が困難である。人工心肺の使用中は人工心肺回路の静脈側からの採血で対処できるが<sup>11)</sup>、術後は採血用カテーテルを末梢動脈に留置してサンプリングするなどの工夫を要する。しかし、添付文書上は、「患者の静脈に穿刺した採血用カテーテルに、血糖測定回路(採血回路)の患者ラインを接続する」とあり、前述の方法は適応外使用となるので、導入するにあたっては各施設の医療機器審査委員会、あるいは倫理委員会などの承認を得ることが医療安全上は望ましい。

##### 2) タスクシェアリング

人工膵臓治療では、プライミングに時間を要する、集中治療管理が必要であるなど、医師への労働負担が生じる。そのため、日本人工臓器学会では2016年より臨床工学技士や看護師など多職種が関与したチーム医療体制の構築を推進し、安全かつ効率的な人工膵臓治療法を目指している<sup>12)</sup>。2020年の「第58回日本人工臓器学会大会」からは学会主導で「人工膵臓療法ハンズオンセミナー」が開催されており、普及活動が行われている。

#### 5. おわりに

ベッドサイド型人工膵臓治療によって、管理が困難な高血糖状態の持続、低血糖、過大な血糖変動の問題は、ほぼ解決した。今後は、小型化や利便性の向上など、ユーザー

フレンドリーなデバイスへの改良とさらなるチーム医療体制構築の推進が望まれる。

本稿の著者に規定されたCOIはない。

#### 文 献

- 1) 花崎和弘：人工膵臓による血糖管理：外科の立場から—外科周術期の人工膵臓療法の現状と将来展望。医学のあゆみ **268**: 576-80, 2019
- 2) Shine TS, Uchikado M, Crawford CC, et al: Importance of perioperative blood glucose management in cardiac surgical patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* **15**: 534-8, 2007
- 3) Kawahito S, Kitahata H, Kitagawa T, et al: Intensive insulin therapy during cardiovascular surgery. *J Med Invest* **57**: 191-204, 2010
- 4) Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, et al; Society of Thoracic Surgeons Blood Glucose Guideline Task Force: The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* **87**: 663-9, 2009
- 5) Maeda H, Okabayashi T, Nishimori I, et al: Hyperglycemia during hepatic resection: continuous monitoring of blood glucose concentration. *Am J Surg* **199**: 8-13, 2010
- 6) Shangraw RE, Hexem JG: Glucose and potassium metabolic responses to insulin during liver transplantation. *Liver Transpl Surg* **2**: 443-54, 1996
- 7) Yatabe T, Kitagawa H, Kawano T, et al: Continuous monitoring of glucose levels in the hepatic vein and systemic circulation during the Pringle maneuver in beagles. *J Artif Organs* **14**: 232-7, 2011
- 8) Ungerstedt J, Nowak G, Ungerstedt U, et al: Microdialysis monitoring of porcine liver metabolism during warm ischemia with arterial and portal clamping. *Liver Transpl* **15**: 280-6, 2009
- 9) Kawahito K, Sato H, Kadosaki M, et al: Spike in glucose levels after reperfusion during aortic surgery: assessment by continuous blood glucose monitoring using artificial endocrine pancreas. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* **66**: 150-4, 2018
- 10) Aizawa K, Muraoka A, Kurumisawa S, et al: Artificial endocrine pancreas with a closed-loop system effectively suppresses the accelerated hyperglycemic status after reperfusion during aortic surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* **69**: 14-8, 2021
- 11) Kawahito S, Higuchi S, Mita N, et al: Novel blood sampling method of an artificial endocrine pancreas via the cardiopulmonary bypass circuit. *J Artif Organs* **16**: 508-9, 2013
- 12) 花崎和弘：人工膵臓 (Artificial Pancreas)：血糖管理の現状と将来展望。人工臓器2018年第34回教育セミナー (戸田宏一編)。日本人工臓器学会，東京，59-66, 2018