

第44回 日本人工臓器学会大会
ランチョンセミナー

ICUを中心とした 血糖管理の現状と人工臓臓の展望

—人工臓臓を用いた血糖管理法;最新の知見—

座長



小川 道雄 先生

熊本労災病院 院長(元熊本大学副学長)

演者



花崎 和弘 先生

高知大学医学部外科学第1講座 教授

日時 : 2006年11月2日
場所 : パシフィコ横浜
共催 : 第44回 日本人工臓器学会大会
日機装株式会社

座長

小川 道雄 先生

熊本労災病院 院長(元熊本大学副学長)

Michio Ogawa



演者

花崎 和弘 先生

高知大学医学部外科学第1講座 教授

Kazuhiro Hanazaki



座長挨拶

本日は花崎教授に「ICUを中心とした血糖管理の現状と人工膵臓の展望」とのテーマでお話いただきます。花崎先生は外科医としてもご高名な先生ですが、その他に膵全摘、肝切除の糖代謝、血糖管理を研究テーマとしておられます。ご経歴は1984(昭59)年に新潟大学をご卒業され、信州大学第1外科講師から、厚生連篠ノ井総合病院外科主任医長を経て、2006(平18)年から高知大学外科学第1講座教授をお務めになっていらっしゃいます。ご専門は肝臓、胆道、膵臓外科で、また実際の臨床の場で人工膵臓を使って様々な研究をなされておられます。

小川 道雄

人工膵臓との出会い

私と人工膵臓との出会いは、私がアメリカのベイラー医科大学に留学した時になります。外科チェアマンのBruniardi先生から人工膵臓の研究を勧められ、能勢之彦教授を紹介されたことに始まります。

能勢先生の指示に従い、グルコースセンサーが優れているという理由から日機装社のベッドサイド型人工膵臓STG-22を使用することにし、機械の操作方法や装置の仕組みを理解することから始めました。

人工膵臓の機械は、あらかじめ設定した血糖値に基づき、ブドウ糖をグルコースセンサーが感知し、コンピュータ制御によって適切な量のインスリン、またはグルコースをポンプにより注入していくというものです。

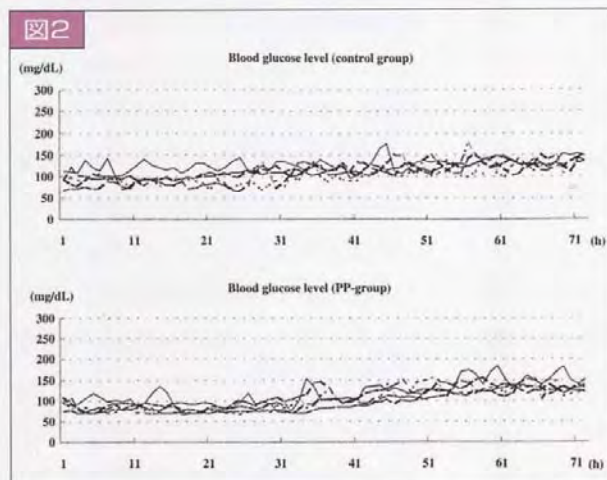
日機装社のベッドサイド型人工膵臓STG-22はclosed loop typeであって、患者からの血糖情報を1時間に2mLずつ持続採血し、グルコースセンサーで血糖値を測定し、コンピュータ制御によりインスリンやグルコースを注入していくというものです。設定した血糖値に測定血糖値をもとに機械が自動的に調整するシステムです。

米国での国際共同研究

ベイラー医科大学で、膵臓全摘出術を行った動物(犬)を使って、NEDOグラント補助下に人工膵臓の国際共同研究を行いました(図1)。膵臓全摘出術が施行された

第44回 日本人工臓器学会大会 ランチョンセミナー

ICUを中心とした血糖管理の現状と —人工膵臓を用いた血糖管理法;最新の知見—



動物に人工膵臓装置をつなぎ、主に血糖変動を中心にその効果について手術中から集中治療室管理までの3日間継続して調査しました。3日間ということは、実験の途中で飲んだり食べたりするので、食事による影響も含めて経過を見るようにしました。血糖値の設定は100mg/dLでしたが、結果はきれいにコントロールできていました。これまでの経験からヒトで膵臓全摘出術を行った場合は、高血糖になったり低血糖になったりと血糖変動が激しくなるので、動物実

験とはいえ、人工膵臓を使ったこの実験結果にはとても驚かされました。図2の上のグラフは人工膵臓を使った動物実験のデータです。膵臓全摘出術を行った動物の血糖値ですが、100mg/dLで前後しています。図2下のグラフはそれに膵ポリペプチドを加えて行った実験結果です。膵ポリペプチドを加えると、血糖も安定し、インスリン投与量も低く抑えられるというBrunnicardi先生の仮説に基づき行った実験でしたが、結果はその仮説通りとなりました。この結果を比較検討しますと、膵ポリペプチドを使った方が、2日目まではインスリン投与量が少なく済んでいるということと、かつ安定した血糖値が得られるということが分かりました。膵ポリペプチドを併用すると、インスリン投与量を減少できるという結果は2005年に報告しました¹⁾。基礎研究の成果としては、最も重症の糖尿病モデルである膵臓全摘出術動物に対し、人工膵臓を用いた血糖管理法を確立したということと、膵ポリペプチドの併用投与によってインスリン投与量を減少し、かつ良好な血糖管理が可能であることを明らかにしました。

高知大学での人工膵臓を用いた臨床研究

先述のような人工膵臓を使った基礎研究の成果を、外科治療の成績向上に役立てようと2006年から高知大学医学部附属病院で人工膵臓を用いた臨床研究を行っています。

血糖管理の重要性を示すエビデンス

外科と救急領域で遭遇する糖尿病(図3)としては、膵臓切除による膵性糖尿病や糖尿病患者さんの手術や救急管理、外科手術に伴って起こる糖尿病があります。感染症により血糖コントロールが不安定になり糖尿病が発生することもあります。集中治療部(ICU)の重症患者では、感染症の併発により高血糖や低血糖になることもあります。

図3

外科・救急領域で遭遇する糖尿病

1. 膵切除に伴う pancreatogenic DM
2. DM患者の手術および救急管理
3. 術後のSurgical DM
4. 感染症時の unstable BS control
5. ICUでの重症患者の血糖管理

Department of Surgery 1, Kochi Medical School, Kochi University

人工膵臓の展望

救急領域の血糖管理の重要性を示すエビデンスも報告されています。危篤状態の患者さんへのIntensive insulin therapy (BS:80-110 mg/dL)は、病院での死亡率を20.2%から10.6%に減少させました⁹⁾。また、同様の条件で行ったIntensive insulin therapyは、重症外傷後の肝機能・肝組織を有意に改善したとの報告もあります⁹⁾。

さらに、外科領域における厳密な血糖管理が感染症制御に有効であるとするいくつかのエビデンスがあります。糖尿病患者さんの適切な血糖値の管理は、周術期感染症の制御には非常に重要であるという報告¹⁰⁾や、HbA1cとSSI(手術部位感染)の発生頻度には有意な相関があるという報告¹¹⁾があり、更に術後48時間以内の血糖値が200mg/dL以上の群は、200mg/dL未満の群に比べ、手術部位の感染の発生頻度が有意に高いという報告¹²⁾も出ています。これらのエビデンスは、臨床の場での血糖管理の重要性を証明しています。

血糖管理により感染症の発生率は抑えられ重症感染症への進展防止ができるということ、危篤状態の患者の死亡率を下げられるということが、エビデンスから得られた結論です(図4)。

図4

外科・救急領域での血糖管理の重要性

安定した血糖管理による

1. 感染症発生率の低下
2. 重症感染症への進展防止
3. 危篤状態の患者の死亡率の低下

Department of Surgery 1, Kochi Medical School, Kochi University

臨床研究の内容

すでに実際の手術時に人工膵臓を使う臨床研究を、機器2台でスタートさせています。麻酔医との協力のもと、膵切除や肝切除、食道切除など、手術侵襲の高い手術を中心に、手術開始からICU滞在までの間、人工膵臓を装着し、連続血

糖モニタリングやclosed-loopによる血糖管理を実施し、人工膵臓使用時の血糖コントロールの様子を調べました。

人工膵臓使用25症例の内訳は、肝切除が一番多く12例、膵切除が6例、食道切除が2例、その他が5例となっています。図5の青紫色の部分が、人工膵臓でインスリンやグルコースを投与するclosed-loopにより管理した症例数となっています。Monitorの方は血糖値の連続モニタリングを行って、血糖値は必要な場合はsliding scale insulin投与方法により管理しました。最初からclosed-loopで行うのではなく、人工膵臓に慣れることを目的に血糖値の連続モニタリングから開始しました。

人工膵臓の装着

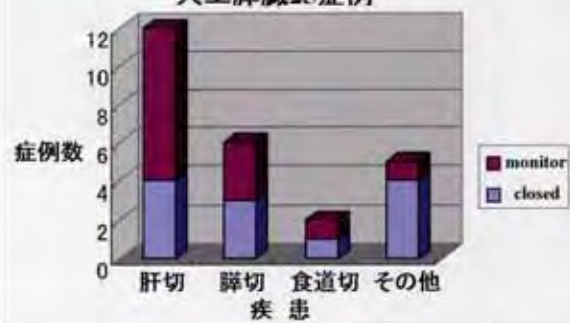
手術室に隣接した準備室で人工膵臓を組み立てた後、人工膵臓装置を手術室に搬入します。患者さんに応じた血糖管理をするために血糖値は個別に設定します。次に麻酔医がグルコースセンサー用のカテーテルを挿入します。このカテーテルから採血し血糖値を測る仕組みになっているために、カテーテルと採血をするための専用チューブの接続部位が緩んだりすると正確な血糖値が測れないので、しっかりと固定す

図5

人工膵臓を使用した臨床例

平成18年8月-10月：高知大学外科1

人工膵臓25症例



ることが大事です。また、刺入部の異常は正確な血糖値の測定を妨げるため、詰まりや漏れを常時確認できるように、固定用には透明のフィルムを使用します。この後手術に入りますが、血糖値はモニターに映し出されていますので、術者はこれを見ながら血糖値を管理することができます。

closed-loopの場合は、静脈の太い血管にインスリンやグルコースを入れるための注入ラインをCVにより装着します。この後はclosed-loopの人工膵臓による管理が行われます。高知大学では人工膵臓装置の準備は外科医が行い、手術中の人工膵臓管理は人工膵臓装置に習熟した外科医監視のもとで麻酔科医師が行っています。またICUにおける血糖管理は外科および麻酔科の両方の科の医師が協力した体制で行われています。

血糖モニタリングのみの使用例

肝細胞癌のため肝左葉切除術が行われた症例を供覧します。術前Non-DM(非糖尿病)であったが手術の進行に伴い血糖値が徐々に上昇。肝臓切除の終了前後より再び上昇し、一時的に低下するも、再び上昇を続けました(図6)。途中よりsliding scale insulin投与方法によるインスリンの投

図6

肝細胞癌: 肝左葉切除 (血糖monitoringのみ)
Non-DMでもsurgical DMにて血糖上昇、IVHにて更に上昇、
sliding scale insulin投与ではなかなか血糖は下がらない



与を実施しましたが血糖値はなかなか下
らず、sliding scaleによる効果が現れない
ままに、朝方には血糖値は下降を始めて、
午後からは再び上昇に転じました。

この症例のようなSurgical Diabetesは
度々経験し、sliding scale insulin投与方法
では、なかなか血糖値のコントロールがで
きないことがあります。

血糖検査不備による死亡 (新聞記事による)

2006年10月4日の「読売新聞」に、「輸液
で高血糖 男性患者死亡 がん手術後検
査怠り」との記事が掲載されていました。軽
い糖尿病を合併している患者さんに食道癌

の手術を行った症例
でした。食道癌のため
食道をほとんど切
除し、高カロリー輸
液による栄養供給を
行っていました。「血
糖検査が不備だっ
た」と書いてありまし
たがどの程度不備
だったかについては
不明です。患者が感

染症や昏睡状態になったため、高血糖が
発生していることが判明し、手を尽くしたが、
術後11日目に死亡したとのことです。

この記事にある病院は、その地方の基幹
病院で500床規模の病院であって、日本糖
尿病学会の教育認定施設にもなっているよ
うな病院でした。このような病院でも血糖管
理に伴う死亡事故が起きています。

この症例に人工膵臓を使っていたら、果
たしてどうなっていたでしょうか。

高知大学では人工膵臓を使った食道癌
の手術を2例経験していますが、1例は手術
中から血糖が上昇を続け、250mg/dLを超
えた時点でclosed-loopに切り替えて血糖
管理を切りぬけたという症例です(図7)。

100mg/dL位にコントロールしようとして、
100-150mg/dLの間を推移することになり
ましたが、この患者は結果として何の問題
もなく退院を迎えることができました。仮に
従来と同様にsliding scale insulin 投与
法で対処した場合、結果がどうなったかは
不明で臆測の域を出ませんが、人工膵臓
を使用したことにより、非常に楽に血糖コン
トロールできたのは事実です。少なくとも
ICU滞在期間中は血糖コントロールについ
ては悩まずに済んでいます。

人工膵臓使用症例の検討

【症例1】

浸潤性膵癌の診断で膵体尾部を切除。
腎臓・空腸にも浸潤が認められたため、左
の腎臓摘出術および空腸の合併切除術も
同時に実施しました。糖尿病のため手術途
中から血糖値は上昇しだしましたが、
closed-loopに切り替えたことにより、
200mg/dLを超えることなく順調に経過し
ました(図8)。膵臓の一部だけでなく、腎臓
や空腸まで合併切除する大手術症例でも、
人工膵臓の使用により、周術期に安定した
血糖管理ができて、術後経過もきわめて順
調でした。

図7

食道癌: 胸部食道切除
Non-DMで途中から高血糖、closed-loopへ移行



図8

浸潤性膵癌: 膵体尾部切除+左腎臓摘出術+空腸合併切除術
DMあり: closed-loopにより安定した血糖管理が可能

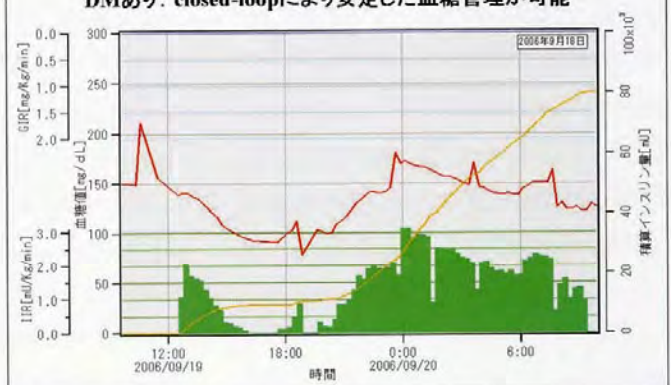
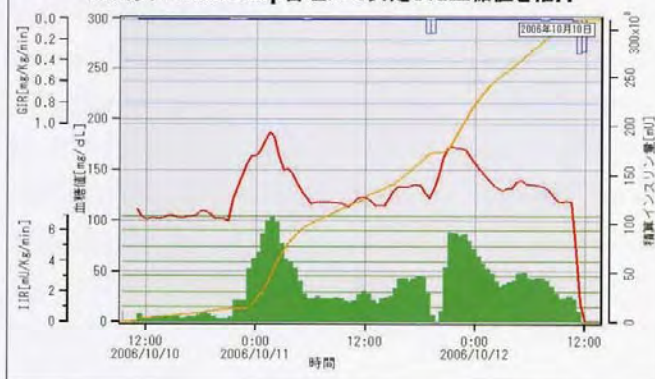


図9

転移性膵癌:膵頭十二指腸切除+膵体尾部切除
DMあり: closed-loop管理にて安定した血糖値を維持



【症例2】

膵頭部と膵尾部の2個の転移性膵癌に対し、膵頭十二指腸切除術と膵体尾部切除術の2つの手術を同時に実施しました(図9)。術前より糖尿病を合併していたこともあり、手術開始よりclosed-loopによる人工膵臓管理を行いました。このため手術中は100mg/dLを大きく外れることなく、手術後にICUに入ってから上昇を繰り返しましたが、その都度インスリンの注入により抑えられ、安定した血糖管理を行うことができました。血糖が上がるとインスリンが多く注入されるので、この症例では、最終的に注入されたインスリンはかなりの量に上っています。注意しなければならないことは、採血不良で血糖値が低く出ることがありますので、手術中や周術期には看護師や医師が血糖値を他のモニターで計って、人工膵臓の結果が合っているかどうかの確認を行う必要があります。このような異常を示すのは1日に、多くとも3~4回ですので、非常に血糖管理の難しいケースでも、人工膵臓を使うと安定した血糖管理ができることを理解していただけたかと思います。

これまで人工膵臓を用いた25症例の使用経験により言えることは、手術に伴う

糖尿病(Surgical Diabetes)は手術開始の早期より発生していて、たとえNon-DM(非糖尿病)の患者さんでも、手術侵襲が大きければ手術直後には250-300mg/dL前後の高血糖状態になりやすいということと、現行

のsliding scale insulin投与法は決して有効とは言い難く、症例によっては「焼け石に水」の感もあるということです。人工膵臓を用いることにより、安定した周術期の血糖管理が可能となり、難しい血糖管理が楽にできるという経験しました。

人工膵臓を使用時の現場の声

実際に使用時の現場の声はどうかといえば、麻酔科の医師からは「麻酔中の血糖管理が非常に楽になった」、「多数の糖尿病の患者を管理する上でも非常に便利」との声が聞かれました。ICUの管理医師は、「ICU管理において感染症を有する患者の血糖管理にあまり苦労しなくなった」との意見が出されています。またICUの看護師さんの意見は、「モニター画面に絶えず血糖値が提示されているため、安心して看護できる部分が増えて助かっている」というものです。これは画面に提示された血糖値が異常と思われる場合でも、すぐに他の測定器で確認できるようになったことによるのではないかと思います。人工膵臓を使った医師からは「使い方をうまくすれば有用性の高い装置になりうる」、他科の外科医からは

「人工膵臓を使用してみたい」との要望が出されています。

次世代人工膵臓について

糖尿病の薬物治療は簡単・安価という利点を持ちますが、血糖コントロールが不安定になることがあるという欠点を持っています。膵臓移植は、生理的で安定した血糖管理ができるという利点を持ちますが、高価でドナー不足、そして免疫抑制剤を内服しなければならないという欠点を持っています。ベッドサイド型のSTG-22に代表される人工膵臓は、安定していてドナーも不要ですが、高価で大型、操作が煩雑、そして短期間の使用しかできないという欠点を持っています。酵素膜は、活性低下のため1日以上以上の長期使用では酵素膜の交換が必要な場合があり、操作が煩雑になります。

外科・救急救命領域での使用には、操作が簡便で準備時間の短い人工膵臓が求められます。手術室やICUでの使用には他の機械も多いために、場所を取らないことも必要です。また、より多くの患者さんに使用できるようになるためにも、コストが安くなる必要があります。

次世代型人工膵臓は、回路はディスプレイ化されて交換が容易、自動プライミングによる測定前操作の簡略化、センサー準備時間の低減化、場所をとらないようコンパクト化されるのが望ましい。

現在取り組んでいる改良型の人工膵臓が目指しているのは、設定の簡略化、準備時間の大幅短縮、コンパクト化といった、先に述べた欠点に当たる部分をできるだけ解消しようとしています。

Multiple Chamber Pump式人工膵臓の開発

膵ホルモン分泌細胞の構成比はインスリンが一番多く、グルカゴンが15-20%、ソマトスタチンが3-10%、膵ポリペプチドが1%となっています。膵ポリペプチドは、構成比は非常に低いのですが、重要な役割を持っているのではないかとされています⁷⁾。

末梢静脈中のインスリン濃度に対する比率は、C-ペプチドは5.8、グルカゴンは0.75、膵ポリペプチドは0.59と、C-ペプチドをはじめとするインスリン以外の膵ホルモンの比率も高くなっています⁸⁾。

インスリン投与時に膵ポリペプチドを併用すると、インスリンの投与量を減らすことができるというデータが出ています(図10)¹⁾。このデータから、同じインスリン量であっても、膵ポリペプチドを併用することによって、さらに安定した血糖管理が行える可能性がでてきました。この結果をMultiple Chamber Pump式人工膵臓の開発⁹⁾に結び付けられないだろうかと思っています。つまり、インスリンだけではなく、膵ポリペプチド、C-ペプチドなどを使うことによって、よ

り生理的な人工膵臓を目指せるのではないかと考えています。このためにはMultiple Chamber Pump式、あるいは、New Injection Pack式などで必要な膵ホルモンを上手に混合配分して注入すると良いのではないかと考えています。私たちはこれをMixed Juice of Pancreatic Hormoneと名づけていますが、インスリンのみの注入ではなく、いろいろなホルモンを使うことによって、より安定した血糖管理ができるようになるのではないかと考えています。

人工膵臓の将来展望

人工膵臓研究の問題点や今後の課題が何点かあります。現在は人工膵臓を内科領域でのグルコースクランプ法に活用されるのがほとんどで、検査での使用が主体になっています。また、これまで新しい人工膵臓の開発が小型化に関心が集中するあまり、実用化が遅れてしまったのではないかと思います。21世紀になって、外科領域や救急救命領域において、厳密な血糖管理が死亡率を下げるというエビデンスがはじまってきています^{2,3)}。これらのエビデンスは人工膵臓を用いないで出されたものです。

今後外科救急領域での臨床において、より正確で、より厳密な血糖管理法を確立する必要性が出てきましたが、人工膵臓を用いた血糖管理法のEBM集積が益々重要になってきているのではないかと感じています。

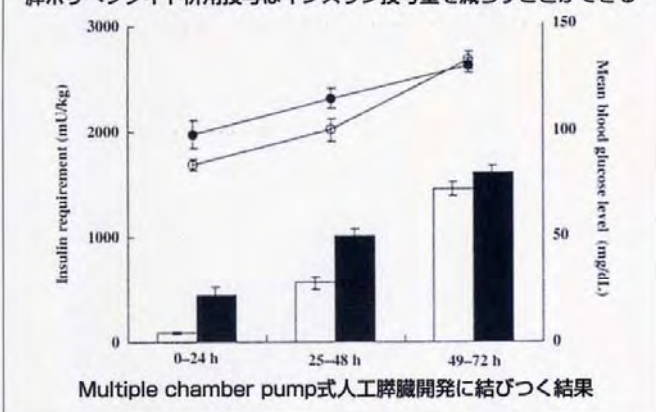
今後の研究と展開については、前向き比較試験をまず行う必要があると考えています。人工膵臓と現行のsliding scale insulin 投与方法¹⁰⁾のどちらが優れているかという比較試験です。次に次世代型人工膵臓の臨床研究として実用性や有効性の検討と普及、特に外科、救急救命、集中治療、麻酔科領域への普及をめざした研究をしていきたいと思っています。また現時点ではアメリカが世界で一番人工膵臓が必要な国と考えています。そこでアメリカへ向け日本から人工膵臓の研究成果を発信し、展開してだけでなく、新しい人工膵臓の開発として、私達の考案しているMultiple Chamber PumpをはじめとするNew deviceの開発研究促進を是非行っていきたいという夢も持っています。

今後の救急救命、集中治療の血糖管理法に、人工膵臓の果たす役割は非常に大きいと考えています。

まとめ

世界的規模での糖尿病患者増加に伴い、外科・救急救命領域における血糖管理がますます重要になることが予想されます。人工膵臓はグルコースクランプ法だけの装置ではなく、本来は血糖管理用として使用されるべきものだと思います。私達は感染制御を目的とした外科周術期、救急救命医療現場での厳密な血糖管理を、人工膵臓を用いて積極的に行うことが、外科・救急救命領域での治療成績向上に寄与する可能性が高いと考えています。

図10 膵ポリペプチド併用投与はインスリン投与量を減らすことができる



参考文献

- 1) Kono T, Hanazaki K, Yazawa K, Ashizawa S, Fisher WE, Wang XP, Nose Y, Brunicaudi FC. Pancreatic polypeptide administration reduces insulin requirements of artificial pancreas in pancreatctomized dogs. *Artif Organs* 29(1): 83-87, 2005
- 2) Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345(19): 1359-1367, 2001
- 3) Klein D, Schubert T, Horsch RE, Jauch KW, Jeschke MG. Insulin treatment improves hepatic morphology and function through modulation of hepatic signals after severe trauma. *Ann Surg* 240(2): 340-349, 2004
- 4) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of Surgical Site Infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20: 247-280, 1999
- 5) Gordon SM, Serkey JM, Barr C, Cosgrove D, Potts W. The relationship between glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels and postoperative infections in patients undergoing primary coronary artery bypass surgery (CABG). *Infect Control Hosp Epidemiol* 18: 29, 1997
- 6) Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 63(2): 356-361, 1997
- 7) Soria B, Andreu E, Berna G, Fuentes E, Gil A, Leon-Quinto T, Martin F, Montanya E, Nadal A, Reig JA, Ripoll C, Roche E, Sanchez-Andres JV, Segura J. Engineering pancreatic islets. *Pflügers Arch* 440(1): 1-18, 2000
- 8) Brunicaudi FC, Dyen Y, Brostrom L, Kleinman R, Colonna J, Gelabert H, Gingerich R. The circulating hormonal milieu of the endocrine pancreas in healthy individuals, organ donors, and the isolated perfused human pancreas. *Pancreas* 21(2): 203-211, 2000
- 9) Hanazaki K, Nose Y, Brunicaudi FC. Artificial endocrine pancreas: a review. *J Am Coll Surg* 193: 310-322, 2001.
- 10) Raftery RJ. Standardizing sliding scale insulin orders. *Am J Med Qual* 17(5): 175-178, 2002



日機装株式会社 医療機器カンパニー

本社 〒150-8677 東京都渋谷区恵比寿3-43-2 日機装ビル
TEL.03-3443-3751 FAX.03-3473-4965