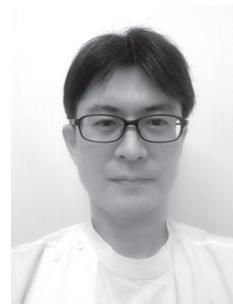


## 人工膵臓

\*<sup>1</sup>高知大学医学部外科学講座消化器外科, \*<sup>2</sup>高知大学医学部附属病院

北川 博之\*<sup>1</sup>, 瀬尾 智\*<sup>1</sup>, 花崎 和弘\*<sup>2</sup>

Hiroyuki KITAGAWA, Satoru SEO, Kazuhiro HANAZAKI



### 1. はじめに

人工膵臓は膵臓の内分泌機能を代替する装置であり、インスリンとグルコースを適切に投与することで血糖値を一定の範囲内でコントロールする。適応は通常の治療では血糖値のコントロールが困難な1型糖尿病, 2型糖尿病および外科周術期や重症感染症を伴う急性期症例である。本稿では人工膵臓の種類や機能, そして最近の研究について述べる。

### 2. 人工膵臓の適応

糖尿病は成因によって1型糖尿病, 2型糖尿病, その他の特定の機序や疾患によるもの, そして妊娠糖尿病に分類される。1型糖尿病は, 遺伝的因子にウイルス感染などの何らかの原因が加わって自己免疫性に膵臓のβ細胞が破壊され, インスリンの欠乏が生じることで発症する<sup>1)</sup>。2型糖尿病はインスリン分泌低下やインスリン抵抗性に関する遺伝的因子に, 生活習慣などの環境因子が加わってインスリンの作用不足を生じることで発症する。インスリン抵抗性には遺伝的素因が影響している場合もある<sup>2)</sup>。

1型糖尿病は(緩徐進行型<sup>3)</sup>を除いて)インスリンの絶対量が不足しているためインスリン補充が必要で, 日常生活の血糖値をコントロールすることで網膜症や腎症などの糖尿病性合併症を予防する。2型糖尿病では, 内服治療などを行なっても血糖コントロールが困難な場合, インスリンの投与が必要になる。また1型糖尿病, 2型糖尿病ともに, 外科周術期や急病時には血糖値が不安定化して重篤な高血

糖をきたすことがあり, このような高血糖緊急状態にはインスリン治療が必要となる。

従来行われているインスリン皮下注射は, 微小なシリンジを用いてインスリン量を調整するが, 過量投与による低血糖リスクや, 頻回に採血を行う負担などが問題となる<sup>4)</sup>。これに対して, 人工膵臓は血糖値を連続的に測定しながらインスリン投与量を微調整することが可能で, 安定した血糖管理と低血糖リスクの低減や, 医療スタッフの労働負担の軽減が報告されている<sup>5)</sup>。目的に応じた人工膵臓が開発されており, 1型糖尿病患者の日常生活を支援する携帯型人工膵臓と, 本邦では周術期や重症患者の治療として行うベッドサイド型人工膵臓がある。

### 3. 携帯型人工膵臓による1型糖尿病患者の血糖管理

携帯型人工膵臓は, 次の3つの機能から構成される。

#### 1) 持続皮下インスリン注入療法 (continuous subcutaneous insulin infusion, CSII)

小型インスリンポンプと注入回路を, 腹部や臀部の皮下に装着してインスリンを注入する。基礎インスリン投与量の変更や注入タイミングを調整することも可能である。2~3日に1回針を刺してポンプを装着すればよく, スポーツや入浴時にもポンプを外す必要がないので患者の痛みや手間を軽減できる。パッチ式のポンプを腹部に装着して, スマートフォンタイプのリモコンで操作できるなど, 使用者の心理的負担に配慮された製品もある。適応は, インスリンの自己注射で血糖コントロールが困難な場合や, 重症低血糖, 暁現象(早朝の高血糖), 厳格な血糖管理が必要な小児や妊婦である。頻回のインスリン自己注射 (multiple daily injection, MDI) 療法に比べてCSIIはQOL (quality of life) の改善<sup>6)</sup>や, 低血糖イベントの低減<sup>7)</sup>が報告されているが, 1型糖尿病妊婦を対象に行った比較試験では, 良好な血糖コ

#### ■ 著者連絡先

高知大学医学部外科学講座消化器外科  
(〒783-8506 高知県南国市岡豊町小蓮)  
E-mail. kitagawah@kochi-u.ac.jp

ントロールが得られるものの、新生児黄疸や新生児集中治療室入室率などの妊娠転帰の改善は得られなかったという報告もある<sup>8)</sup>。

## 2) 持続血糖測定 (continuous glucose monitoring, CGM)

腕や腹部にグルコース濃度を測定するセンサを装着し、持続的に血糖値の推移を測定する。直接血液を採取して血糖値を測定しているわけではなく、皮下組織中の間質液からグルコース濃度を測定し、疑似的に血糖値を予測している。従来の自己血糖測定 (self-monitoring of blood glucose, SMBG) に比べて患者の負担を軽減するだけでなく<sup>9)</sup>、CGMで測定された連続血糖値から算出された目標血糖域達成時間割合 (time in range, TIR) は、ヘモグロビン (Hb) A1c値と相関を示すことが報告されている<sup>10)</sup>。

CGMによってTIRだけでなく、目標血糖域を超えている時間割合 (time above range, TAR) や、下回っている時間割合 (time below range, TBR) などの指標が登場した。すなわちTIRが高く、TARとTBRが低いほど安全で、質の高い血糖管理が行われていることになる。そしてTIRの低下は糖尿病性合併症、心血管系合併症や予後と相関することが報告されている<sup>11), 12)</sup>。また、一律に高いTIRを目標とするのではなく、高齢者や高リスク糖尿病患者では70~180 mg/dlのTIRを50%以上、TBRを1%未満とするように、病態に応じた目標設定を行うことが推奨されている<sup>13)</sup>。

CGMには2つの種類がある。プロフェッショナルCGMは、測定結果を医療提供者と患者と一緒にレトロスペクティブに確認するが、パーソナルCGMは患者がデータを直接確認することができる。さらにパーソナルCGMには、間欠的CGM (intermittently scanned CGM, isCGM) とリアルタイムCGM (real-time CGM, rtCGM) があるが、rtCGMはisCGMに比べて低血糖イベントの低減や血糖管理の質に優れていると報告されている<sup>14)</sup>。

## 3) sensor augmented pump (SAP) 療法

インスリンポンプとCGMを連動して行う治療法である。CGMで測定したグルコース濃度から血糖値の変化を予測して、低血糖が予想される場合はインスリンの投与を中止し、必要に応じて再開するなどの機能をもつ<sup>15)</sup>。食事などの血糖値の急激な変化の際にはボラス投与が必要となることから、ベッドサイド型人工膵臓が機械のみで完結する自動化システムのため「closed loop system」と呼ばれるのに対し、人の手を加えるため「hybrid closed loop system」と呼ばれていた。しかし近年は、CGMとインスリンポンプをコンピュータのアルゴリズムで制御することで、基礎インスリンと追加インスリンの量を自動的に調整

できるシステムも開発されている。1型糖尿病だけでなく、2型糖尿病でも有効性を示す報告がある。

Wadwaらは、2歳~6歳で体重が9.1 kg以上の1型糖尿病小児を対象にclosed loop system人工膵臓群と、従来のインスリンポンプや頻回インスリン注射により血糖管理を行う対照群に、2:1の割合でランダムに割り付けて多施設で治療を13週間行った。システムにはt:slim X2インスリンポンプとControl-IQ Technology system (Tandem Diabetes Care) が使用された。その結果、人工膵臓群 (68人) は対照群 (34人) に比べ、TIR (70~180 mg/dl) が12%長く、特に夜10時から朝6時までの時間帯では18%長く、低血糖に気づきにくい夜間の安全性について有用性が示唆された。HbA1c値 (人工膵臓群7.0%, 対照群7.5%), 平均血糖値 (人工膵臓群155 mg/dl, 対照群174 mg/dl) いずれも人工膵臓群が良好だった<sup>16)</sup>。

Dalyらは18歳以上かつHbA1c $\leq$ 12%の2型糖尿病患者26人を対象に、二期クロスオーバーランダム化比較試験を行った。人工膵臓を8週間試用後、毎日複数回のインスリン注射を行う標準治療に切り替えた群 (人工膵臓群) と、最初に対照療法を行った後、8週間後に人工膵臓に切り替えた群 (対照群) の2群に割り付けた。システムにはCGM (Dexcom G6, Dexcom) とインスリンポンプ (Dana Diabecare) を組み合わせ、血糖値70~180 mg/dlが維持できるようにインスリン投与量を予測する、アルゴリズム (HX software v.0.3.71) を設定したアプリケーション (CamAPS HX, CamDiab) が使用された。人工膵臓群は対照群に比べてTIR (66.3% vs. 32.3%,  $P < 0.001$ ), 180 mg/dlを超える高血糖時間割合 (33.2 vs. 67.0%), 平均血糖値 (166 vs. 227 mg/dl,  $P < 0.001$ ), HbA1c値 (7.3 vs. 8.7,  $P < 0.001$ ) において良好な結果だった。70 mg/dl未満の低血糖時間割合は低率かつ同等だった (0.44% vs. 0.08%,  $P = 0.43$ )<sup>17)</sup>。

## 4. ベッドサイド型人工膵臓による周術期の血糖管理

周術期や重症感染症急性期の血糖管理には、携帯型人工膵臓よりも直接かつ鋭敏に血糖値を測定できるベッドサイド型人工膵臓が適している<sup>18)</sup>。日機装株式会社のベッドサイド型人工膵臓STG-55は、1時間に2 ml以下の微量な持続的静脈血採血を行い、グルコースセンサがリアルタイムに血糖値を測定するclosed loop systemである。さらに、あらかじめ設定した血糖値よりも上昇あるいは低下すると、測定された血糖値を基に内蔵されている計算式により必要なインスリンあるいはグルコース量を演算し、ポンプで自動的に静脈注入して自律的に血糖値を是正する。この

ため、STG-55では従来の血糖管理法と比べて、頻回の採血やインスリン皮下注射が不要で、看護師の労働負担やインスリン量間違いのインシデントリスク、低血糖リスクの軽減が可能である<sup>19)</sup>。血糖値の変動が大きい1型糖尿病を有する食道癌患者においても、安定して術後血糖値を管理することが可能である<sup>20)</sup>。

ベッドサイド型人工膵臓は、本邦では1984年に高度先進医療に採択された後、1988年に検査に対して保険収載された。2016年には、外科周術期や救命救急領域での使用として、診療報酬点数1日当たり3,500点の人工膵臓療法が新設され、施設基準も2014年および2018年に緩和された。STG-55の消耗品は24時間ごとに交換する必要があり、24時間を超える血糖管理ではその都度回路のセットアップと再校正を行う必要があったが、2018年から血糖測定部に用いる消耗品の単回使用に限り、72時間連続使用が可能となった<sup>21)</sup>。糖尿病患者や耐糖能異常が伴う高齢者、サルコペニア患者の手術において、目標設定に沿った血糖変動が少ない安定した血糖管理が可能でベッドサイド型人工膵臓の重要性は、今後さらに高まると思われる。

## 5. 現状の課題と今後の展望

周術期や重症感染症急性期の血糖管理にはベッドサイド型人工膵臓が適しているが、ベッドサイド型人工膵臓は採血不良が生じると血糖値を測定できず装置が停止してしまうため、採血不良時の速やかな対処が必要である。我々の施設では、人工膵臓を扱う看護師や臨床工学技士を含めた多職種が共有できるマニュアルを作成して、装置のセッティングや受け渡し、そして採血不良時の対応が円滑に行えるようにしている<sup>22)</sup>。

また、集中治療室から一般病棟に戻り、リハビリテーションや食事を再開する回復期にはベッドサイド型人工膵臓を離脱して、携帯型人工膵臓で血糖を管理できれば理想的である。しかし、インスリンポンプやCGMは電磁波の影響を受けて誤作動する可能性があるため、胸部X線撮影時には外すことが推奨されている。よって、食道癌の術後などでは従来のインスリン皮下注射で血糖管理を行わざるを得ず、実際には人工膵臓療法が短期間しか行えていないことが多い<sup>23)</sup>。

近年では皮膚に貼るだけの非機械型や、タンパク質を含まない装置が研究されている。Chenらは、グルコース応答性ゲルと再生絹フィブロインを融合させたマイクロニードル型の人工膵臓のプロトタイプについて報告している<sup>24)</sup>。またMatsumotoらは、グルコースと可逆的に結合するボロン酸を高分子ゲルに組み込み、これをカテーテル

や血液透析用の中空糸に搭載して皮下挿入する自律型のインスリン供給デバイスについて報告している<sup>25)</sup>。健常および糖尿病モデルマウスやラットにこのデバイスを装着した結果、糖代謝を良好に制御するだけでなく、日内変動パターンにも適応できたとしている。

非機械型やタンパク質を使用しないデバイスは、機械型と比べて安価で、かつ患者の使用負担軽減が期待される。今後研究が進むことで、正確な血糖値管理と優れた携帯性を兼ね備えた人工膵臓が開発されることが期待される。また完全な自律的人工膵臓による血糖管理を目標としながら、それが適切に運用されるためには継続的な医療スタッフの教育が必要で、患者の希望にも寄り添った治療を行うことが重要である。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

## 文 献

- 1) Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, et al: Fulminant type 1 diabetes: a nationwide survey in Japan. *Diabetes Care* **26**: 2345-52, 2003
- 2) Kawabata Y, Ikegami H, Awata T, et al; Committee on Type 1 Diabetes, Japan Diabetes Society: Differential association of HLA with three subtypes of type 1 diabetes: fulminant, slowly progressive and acute-onset. *Diabetologia* **52**: 2513-21, 2009
- 3) Shimada A, Kawasaki E, Abiru N, et al: New diagnostic criteria (2023) for slowly progressive type 1 diabetes (SPIDDM): Report from Committee on Type 1 Diabetes in Japan Diabetes Society (English version). *Diabetol Int* **15**: 1-4, 2024
- 4) Mibu K, Yatabe T, Yamasaki F, et al: Questionnaire survey on the use of a novel artificial pancreas by intensive care unit nurses. *J Artif Organs* **18**: 162-5, 2015
- 5) Hanazaki K, Kitagawa H, Yatabe T, et al: Perioperative intensive insulin therapy using an artificial endocrine pancreas with closed-loop glycemic control system: the effects of no hypoglycemia. *Am J Surg* **207**: 935-41, 2014
- 6) Heller S, White D, Lee E, et al: A cluster randomised trial, cost-effectiveness analysis and psychosocial evaluation of insulin pump therapy compared with multiple injections during flexible intensive insulin therapy for type 1 diabetes: the REPOSE Trial. *Health Technol Assess* **21**: 1-278, 2017
- 7) Pickup JC, Sutton AJ: Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* **25**: 765-74, 2008
- 8) Gong Y, Wei T, Liu Y, et al: Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection therapy in pregnant women with type 1 diabetes. *J Diabetes* **16**: e13558, 2024
- 9) Seidu S, Kunutsor SK, Ajjan RA, et al: Efficacy and Safety of Continuous Glucose Monitoring and Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Interventional Evidence. *Diabetes Care* **47**: 169-79, 2024
- 10) Hirsch IB, Welsh JB, Calhoun P, et al: Associations between

- HbA1c and continuous glucose monitoring-derived glycaemic variables. *Diabet Med* **36**: 1637-42, 2019
- 11) Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al: Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care* **42**: 400-5, 2019
  - 12) Lu J, Wang C, Shen Y, et al: Time in Range in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care* **44**: 549-55, 2021
  - 13) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al: Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* **42**: 1593-603, 2019
  - 14) Visser MM, Charleer S, Fieuws S, et al: Comparing real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes (ALERTT1): a 6-month, prospective, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* **397**: 2275-83, 2021
  - 15) Garcia-Tirado J, Diaz JL, Esquivel-Zuniga R, et al: Advanced Closed-Loop Control System Improves Postprandial Glycemic Control Compared With a Hybrid Closed-Loop System Following Unannounced Meal. *Diabetes Care* **dc210932**, 2021
  - 16) Wadwa RP, Reed ZW, Buckingham BA, et al; PEDAP Trial Study Group: Trial of Hybrid Closed-Loop Control in Young Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* **388**: 991-1001, 2023
  - 17) Daly AB, Boughton CK, Nwokolo M, et al: Fully automated closed-loop insulin delivery in adults with type 2 diabetes: an open-label, single-center, randomized crossover trial. *Nat Med* **29**: 203-8, 2023
  - 18) 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
  - 19) Hanazaki K, Tanioka N, Munekage M, et al: Closed-loop artificial endocrine pancreas from Japan. *Artif Organs* **45**: 958-67, 2021
  - 20) Kitagawa H, Yokota K, Namikawa T, et al: A case of perioperative artificial pancreas therapy for a patient with esophageal cancer with type 1 diabetes. *J Artif Organs* **27**: 311-5, 2024
  - 21) 大平久英, 浅野拓司, 木下良彦: 人工膵臓開発の歴史を振り返る. *人工臓器* **48**: 173-5, 2019
  - 22) Mibu K, Kitagawa H, Namikawa T, et al: Usefulness of an interprofessional work manual for perioperative glucose control of an artificial pancreas. *Artif Organs*, 2024
  - 23) Kitagawa H, Yatabe T, Namikawa T, et al: Postoperative Closed-loop Glycemic Control Using an Artificial Pancreas in Patients After Esophagectomy. *Anticancer Res* **36**: 4063-7, 2016
  - 24) Chen S, Matsumoto H, Moro-oka Y, et al: Microneedle-Array Patch Fabricated with Enzyme-Free Polymeric Components Capable of a Weekly On-Demand Insulin Delivery. *Advanced Functional Materials* **29**: e1807369, 2019
  - 25) 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