

人工膵臓って何？

高知大学外科学講座外科1 教授

花崎 和弘



1. はじめに

桜の開花が待ち遠しい季節となりました。日本癌病態治療研究会員の皆さんお元気でお過ごしでしょうか。このたびは W' Waves 誌執筆の機会を与えていただき、誠にありがとうございます。

現状ではまだまだ普及していませんが、今後 breakthrough の可能性を大いに秘めた新春に相応しい夢のある人工膵臓のお話をさせていただきます。

2. 人工膵臓って何？

「先生のご専門は何ですか？」と聞かれることがあります。「消化器外科です。中でも肝臓・胆道・膵臓の癌に対する外科治療を専門にやっています」と返答します。「ああそうですか。大変そうですね」とそこまでは大抵順調です。ところが中には「どんな研究をやっているのでしょうか？」と真面目な質問をする方もいて、「人工膵臓の研究をやっています。この年になって動物実験もやっているんですよ」と返答するやいなや途端に雲行きが怪しくなります。周囲の方まで皆一様にキョトンとされ、以下の質問に入ります。「人工膵臓って何？」ですか。

3. 人工膵臓との出会い

じゃあ一体全体「人工膵臓って何？」でしょうか。人工膵臓は、機械装置（エレクトロメカニカル）を使用したものと再生材料（バイオマテリアル）を使用したものの2つに分類されます。私が研究対象としてきた人工膵臓は前者で closed loop

type のベッドサイド型人工膵臓（STG-22：日機装社）です（図1）。この装置を簡単に説明しますと、まず患者さんから持続的静脈採血によって得られた血液をグルコースセンサーが感知して血糖測定します。こうして測定された血糖値に基づいてコンピュータ制御によって予め設定された血糖値（通常は80-110mg/dl）になるように自動的にインスリンやグルコースが適宜注入されて安定した血糖値が維持できる仕組みになっています。通常は1-2日間の血糖管理が連続して可能です。

ご存知の方も多いかと思いますが、日機装社は人工透析器（人工腎臓）で有名な医療機器メーカーです。最近の医師会の席で大笑いしたエピソードですが、「花崎先生の人工腎臓（じんぞう）に関するお話大変面白かったです」と言うてくださる方がいました。めげずに「先生申し訳ありませんが、人工腎臓（じんぞう）ではなく、人工膵臓（すいぞう）です」と訂正させていただきました（笑）。日機装社イコール人工腎臓と思っ込んでいる年輩の方は結構多いようです。

なぜ人工腎臓に比べてはるかに認知度の低い人工膵臓と係わり合いを持つようになったかという理由ですが、2000年に NEDO グラント補助下に開始された米国のベイラー医科大学との国際共同研究がきっかけです。当時私は信州大学外科の講師でしたが、幸運なことにベイラー医科大学から講師の身分で招聘され、本

研究を行うことができました。ベイラー医科大学留学時代のボスは、Schwartz 外科学の監修者としても有名な Brunicaudi 外科主任教授と人工臓器の世界的権威である能勢之彦教授です（図2）。お二人の偉大なボスの直接指導下に、私と当時信州大学の外科医であった河野哲也先生（長野赤十字病院）とが中心になってベイラー医科大学で実験が行われました。日機装社からも多大なるご支援をいただいたこの日米共同研究によって最も重症な糖尿病モデルとされる膵臓全摘出術が施行された動物に対する人工膵臓を用いた周術期血糖管理法が確立され、研究成果は J Am Coll Surg、Artif Organs などの国際誌に掲載されました。

4. 人工膵臓の臨床応用

平成18年4月に私は長野県の厚生連篠ノ井総合病院から高知大学に参りました。その頃日機装社からのご依頼やご協力もあって同年8月より人工膵臓を用いて消化器外科手術（主に肝切除、膵切除、食道切除、緊急手術などの外科侵襲が大きいとされる手術が対象）時に発生する surgical diabetes（外科的糖尿病）に対する血糖管理に関する臨床研究が開始されました。平成20年3月の時点で100例以上の消化器外科手術周術期に人工膵臓を用いた厳密な血糖コントロール（通常は血糖値が80-110mg/dlになるように設定）が行われ、肝切除後の SSI（surgical site infection）の発生頻度や膵切除術後の膵液瘻発生頻度の減少に有効であるとの新しいエビデンスも出始めています。糖尿病を合併している患者さんだけでなく、特に肝切除量や膵切除量が大きい肝拡大右葉切除や膵全摘出術などの手術周術期の難しい血糖管理になればなるほどその効力は発揮されます。

このように当科では国内外で初めて、消化器外科手術周術期に人工膵臓を用いた血糖管理を臨床の現場に

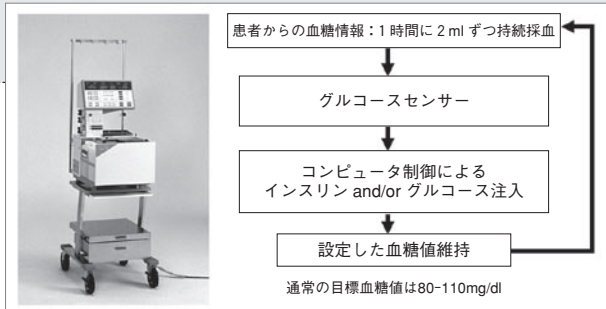


図1 世界で唯一のベッドサイド型人工膵臓装置 STG-22 (Nikkiso 社、東京)



図2 ベイラー医科大学留学時代に Brunicardi 教授 (右) と能勢之彦教授 (左) に囲まれて

導入し、良好な手術成績が得られています。本臨床研究の成果はさまざまな国際学会、全国学会の主題発表やランチョンセミナー、イブニングセミナー、招待講演等で公表しております。最近国内の主として外科麻酔、救急救命および集中治療領域に携わっている先生方から人工膵臓を用いたわれわれの臨床研究が評価され、現行装置を新規購入する施設もいくつかあったと聞いております。また本年になってからいくつかの国際誌 (Anesth Analg、Dig Dis Sci など) にその成果の一部が掲載されたため、国際的な認知度も徐々に高まってきています。

ベルギーの女性医師 Van den Berghe らによって2001年と2006年の NEJM に掲載された「ICU 患者に対するインスリン強化療法は致死率、救命率を明らかに向上する」という論文によって、昨今欧米では血糖コントロールブームが起きていることは周知の方も多いかと思えます。残念ながら日本は欧米に比べて外科領域や救急救命領域の治療成績を向上させるために血糖コントロールがいかに大切であるかという認識がまだまだ低いのが現状です。近年日本でも急速に増加している糖尿病患者数を考慮した場合、この問題に対する理解や認識を深めていくことが必要といえます。

現在血糖管理において欧米でトピックスとされているのは下記の3点です。

(1) 糖毒性 (glucose toxicity) の問題

：高血糖状態の持続は感染症や臓器障害などの誘因となる

(2) インスリンの作用そのものの解明：高血糖状態時のインスリン投与は体にとってさまざまな有益な作用を示すといわれているが、その詳細なメカニズムの解明

(3) 低血糖 (hypoglycemia) 発作の改善：最近注目されている open loop 法による前述した Van Den Berghe らが提唱したインスリン強化療法に伴う低血糖発生頻度 (通常10-20%の症例にみられる) をいかにして少なくするのか

われわれは上記3つのトピックスのうち、(1)と(3)は closed loop type の人工膵臓を使用すれば解決できる問題であり、(2)は人工膵臓研究を推進することによって少しずつ解明できるものと期待しています。将来的には基礎研究だけでなく、臨床研究においても人工膵臓を用いた新しい血糖管理法を確立し、その成果を“最先端治療という形”ではなく“ごく普通の治療という形”で日本から世界へ発信し、地球規模で普及させていきたいと願っています。

5. 最後に

人工膵臓を用いた周術期血糖管理の最大の長所は、低血糖発作のない安全で厳密な血糖コントロールが可能であるだけでなく、集中治療室の看護師さんたちの血糖管理に費やす労働負担も明らかに軽減できることです。人工膵臓は日本よりもむしろ糖尿病患者数が圧倒的に多い欧米 (特に米国) や中国、インドなどに

不可欠な装置になるのではないかと予想されます。

こうした社会的背景も踏まえて日機装社では近い将来、現行の装置 (STG-22) から次世代型人工膵臓 (PSTG) 装置へのバージョン・アップを目指しています。次世代型人工膵臓は現行装置に比べてコスト (現行装置は約1000万円) が安だけでなく、組み立ても容易 (約20分間で完了) で扱いやすいことをコンセプトに開発が進められています。したがって時間との戦いを強いられる外科手術麻酔領域、救急救命領域、集中治療管理領域などの急性期医療分野の血糖管理に新たな一石を投じる可能性がきわめて高い装置といえそうです。

まとめますと人工膵臓は安全かつ厳密な血糖管理が可能であり、特に外科救急・救命領域における SSI などの感染症発生率を有意に抑制し、その結果として患者さんの救命率を向上させるだけでなく、入院期間の短縮や入院コスト削減にも繋がる画期的な装置として普及していくのではないかと期待されています。

“人工膵臓って何？”と聞かれてもよくわかりません。この未知で不明な点が多い研究テーマを選んだために、日々苦闘しています。ただし、これまで陽の当たらなかった分野の研究に少しずつ陽を当てながら、いつか発見と呼ばれるような代物に辿り着けるのではないかと勝手な妄想を膨らませながら楽しんでいるのもまた事実です。