

特集：人工臓器の最近の進歩とケアリング

人工膵臓の最前線とその展望

黒田 暁生

徳島大学先端酵素学研究所 糖尿病臨床・研究開発センター
(平成29年12月18日受付) (平成29年12月27日受理)

1型糖尿病は膵臓β細胞から分泌されるインスリンの不足により高血糖状態を慢性的にきたす疾患である。人工膵臓のシステム構成は血糖モニタリングとインスリン分泌の調節である。皮下間質液中のブドウ糖値が血糖モニタリング方法として用いられている。リアルタイム Continuous Glucose Monitoring (以下CGMと略す)は「その時の」皮下間質のブドウ糖濃度をモニターする。ブドウ糖は血管内から拡散によって間質に浸潤してゆくため皮下間質のブドウ糖濃度は血管内よりも5-10分遅れる。本邦では2015年2月からインスリンポンプとリアルタイムCGMが一体型になった機器620Gが導入された。これに加えて低血糖が予測される時にポンプを一時停止する機能や高血糖時に自動で基礎インスリンを増量する機能が備わった機器が2017年春から米国では使用開始されている。インスリン注入アルゴリズムは開発途上であり、近年中に食事用の追加インスリンもすべて自動で注入される機種の見込まれている。

1型糖尿病は膵臓β細胞から分泌されるインスリンという血液中のブドウ糖濃度を下げるホルモンが不足することにより高血糖状態を慢性的にきたし、ひいてはさまざまな細小血管障害をきたす疾患である。糖尿病のなかでも数%を占めるといわれている1型糖尿病は自己免疫によって膵β細胞が破壊されてインスリン分泌が枯渇してしまう病気である。健常人では膵臓β細胞は血糖値が81mg/dL未満になると自己インスリン分泌を停止して、70mg/dL未満になるとカテコラミンやグルカゴンを分泌して血糖値を上昇させる。低血糖症状を感じることができなくなっているような無自覚低血糖を伴う1型糖尿病では、低血糖の際に自己インスリン分泌が枯渇しているためにインスリン分泌を減らすことができない、その一方で血糖値が低下した際のカテコラミンやグルカゴン分泌上昇作用も認められない。これらのために

1型糖尿病ではインスリンは完全に過不足なく追加しないと高血糖や低血糖に陥る。したがって、1型糖尿病の治療はインスリン治療に加えて、インスリンポンプ療法、血糖値をモニタリングする方法が近年臨床の場でも取り入れられてきた。しかしながらこれらのデバイスを用いても1型糖尿病の血糖管理が困難な場合を経験する。

1. 人工膵臓の基本構成システム

人工膵臓とは血糖管理のために用いられる機械のことである。人工膵臓は膵臓からのインスリン分泌を模倣して血糖管理する。必要なシステムの最小単位としては血糖値のモニタリングとインスリン分泌の調節機構である。

血糖値のモニタリング方法としては血管内のブドウ糖濃度をモニターする方法が直接的であり、短期間であれば血管内にカテーテルを留置してモニタリングすることは可能である。現実的には慢性的な血糖値のモニタリングのために皮下間質液中のブドウ糖値のモニタリング方法が用いられている。リアルタイム Continuous Glucose Monitoring (以下CGMと略す)は「その時の」皮下間質のブドウ糖濃度をモニターする機器である。ブドウ糖は血管内から拡散によって間質に浸潤してゆく。このため皮下間質のブドウ糖濃度は血管内よりも5-10分遅れが生じる。例えば食後には血糖値(BG)はすでに160mg/dLに上昇しているにもかかわらず、CGMで示される皮下間質グルコース値(SG)は116mg/dLのままであるというような時相の差が生じることに注意を要する(図1)。

2. 本邦での人工膵臓導入への流れ

人工膵臓は血糖値をモニターしてその値、動きに伴ってコントローラーが血糖値を上昇させるあるいは低下させるという管理を行うものである(図2)。



図 1

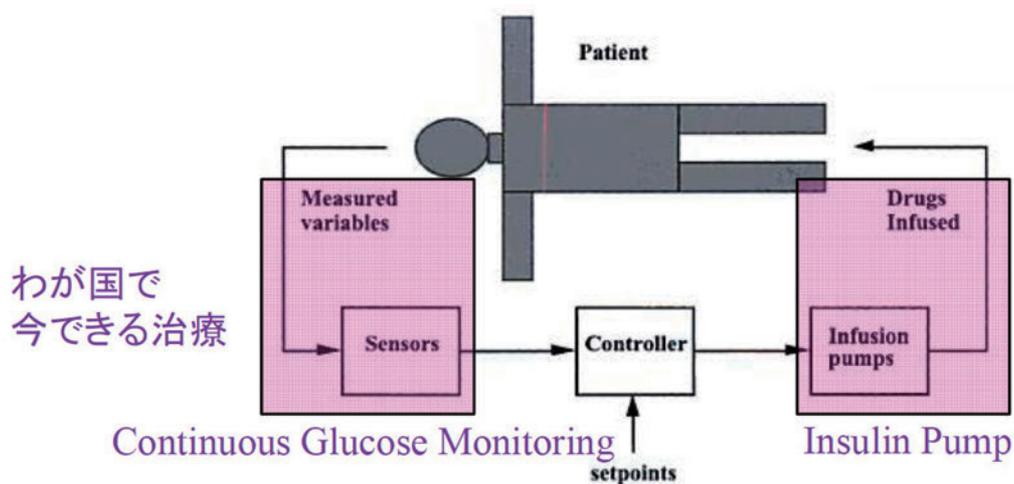


図 2

本邦では2015年2月からインスリンポンプとリアルタイムCGMが一体型になったSensor Augmented Pump (SAP)が導入された(図3)。図左がCGMであり、図右がCGMデータのレシーバーであり、インスリンポンプ本体である。

この治療では自動で血糖値を管理できるわけではなく図2の桃色で示した部分が把握できるがその間のコントローラーの役目は患者自身が行う必要がある。SAPの解析からグルコース値の変動、自動計算された追加インスリン量の遵守度、装置の交換頻度、一時基礎インスリン、摂取糖質量などを把握できる。

3. Predictive Low Glucose Suspend 機能について

リアルタイムCGMでは血糖値が低下あるいは上昇が

予測されるときにアラートを発することができる。リアルタイムCGM使用の有無での血糖管理が比較された6つの研究のメタ解析結果では、その使用により低血糖頻度は有意に減るものの、第3者の介助を要する重症低血糖を有意に減らしたわけではなかった²⁾(図4)。図4はCGM使用と血糖自己測定使用が比較されており、CGM使用で有意に重症低血糖を減らしたわけではないことが示されている。平均値が1よりも下(左側)に向かうほどCGMによって重症低血糖を減らすことになるが、その有用性は認められなかった。

現在のSAPでは低血糖が予測される、あるいは低血糖になるとアラートで通知するが、自動的にインスリン注入を停止する機能はない。低血糖が予測される時にポンプを一定時間停止する機能(Predictive Low Glucose Suspend: PLGS)のついたSAPが欧州やオーストラリ

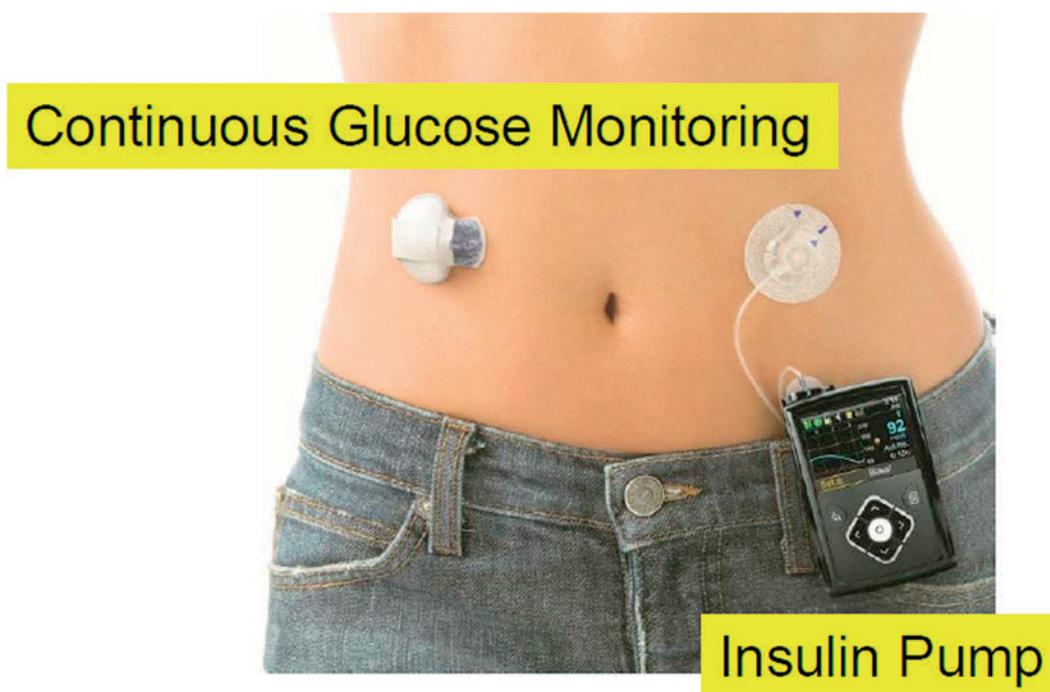


図 3

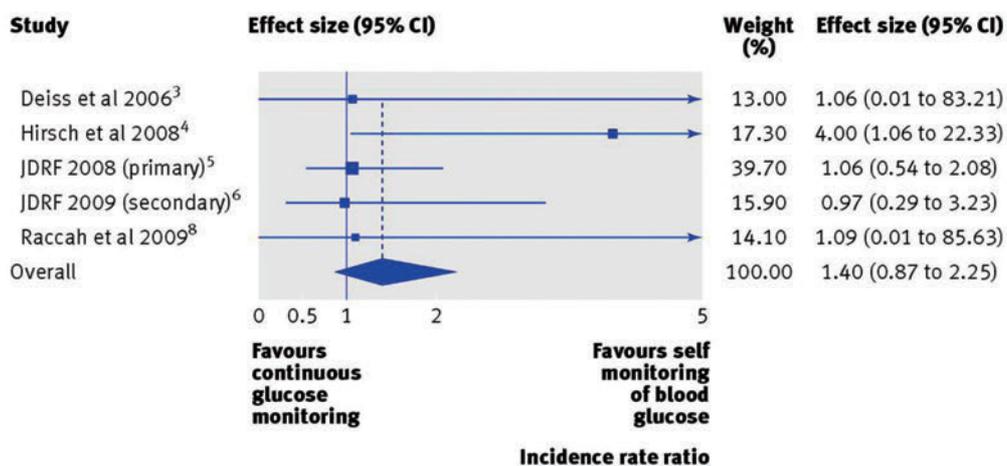


図 4

アで導入されている (図5 (文献4より引用))。上段がセンサーグルコース値で Predicted hypoglycemia, つまり低血糖が予測されるとき, 下段のインスリン注入を一定期間停止して低血糖を予防するものである。

この機能の利用により夜間の60mg/dL以下の低血糖が120分以上呈した割合を74%減らすことができたことが報告されている³⁾。

4. 高血糖時の自動インスリン注入設定機能について

さらに次のステップとしてはPLGSに加えて高血糖になると自動で基礎インスリンを増量して血糖値を管理する機能が挙げられる。この基礎インスリン自動調整機能を搭載した機種を使用する場合には基礎インスリン注入を使用者が、あらかじめプログラムする必要がない。

この機能の導入によって全体的なグルコース値が70–180mg/dLの割合が低血糖でインスリンポンプの注入を止める機能のみを有する機種と比較すると血糖値の平均値に変化はなかったが(147±8 vs. 157±6 mg/dL, n.s.), 23:00–07:00グルコース値が70–180mg/dLの時間が

68.2±6.1から79.9±4.0% (p=0.012)へと有意に上昇したと報告された⁴⁾。現在のわが国で使用されている620Gに加え、低血糖が予測される際の注入停止と高血糖時の基礎インスリン注入の増加の両機能が備わった機器が2017年春から米国では使用開始されている(図6(文

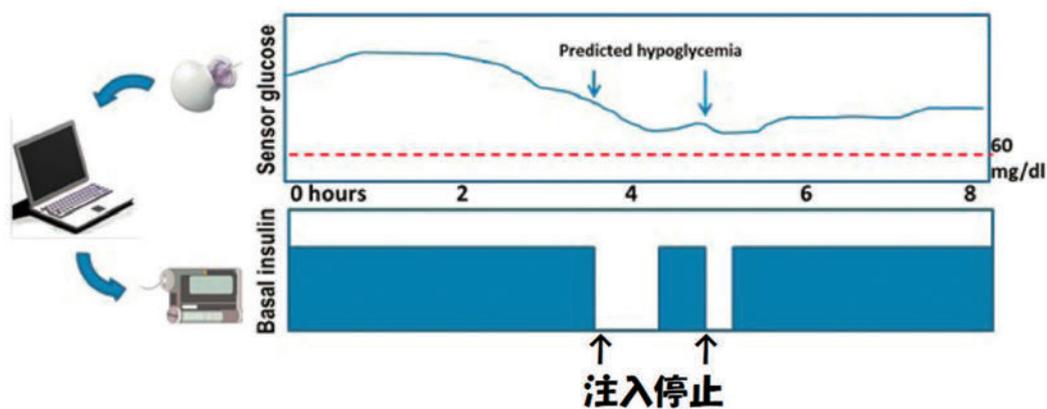


図5



図6

献 4 より引用))。

5. 人工膵臓開発の今後

上述のようにリアルタイムCGMの値は血中ブドウ糖濃度から少し遅れた値をとる。このため現状では追加インスリンは使用者が食事に前もって注入する必要がある。これを改善すべく血糖値の変動から自動的にインスリンが注入されるアルゴリズムが作成途上であり、近年中に食事用の追加インスリンもすべて自動で注入される機種が市場に導入されることが見込まれている。

文 献

- 1) Cryer, P.E., Davis, S.N., Shamoon, H.: Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 26(6) : 1902-12, 2003
- 2) Pickup, J.C., Freeman, S.C., Sutton, A.J.: Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self-monitoring of blood glucose : meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 2011 ; 343 : d3805. doi : 10.1136/bmj.d3805.
- 3) Maahs, D.M., *et al.*: A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 37 : 1885-91, 2014
- 4) Ly, T.T., *et al.*: Day and Night Closed-Loop Control Using the Integrated Medtronic Hybrid Closed-Loop System in Type 1 Diabetes at Diabetes Camp. *Diabetes Care*, 38 : 1205-11, 2015

1) Cryer, P.E., Davis, S.N., Shamoon, H.: Hypoglycemia

The development and the perspective of Artificial Pancreas

Akio Kuroda M.D. Ph.D.

Diabetes Therapeutics and Research Center Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan

SUMMARY

Diabetes is characterized as a chronic hyperglycemic status caused by insulin insufficiency from pancreatic beta cells. The artificial pancreas is consisted of Continuous Glucose Monitoring (CGM) and insulin delivery according to the sensor glucose monitoring values. CGM does not monitor blood glucose concentration, but monitors subcutaneous glucose concentration, which is dispersed from blood vessel. The delay of glucose values of CGM is approximately 5 to 10 minutes compared with blood glucose values. Sensor augmented insulin pump 620G, which combines insulin pump and real time CGM is available from February 2015 in Japan. There are two more functions available from spring of 2017 in the United States, in addition to the 620G pump ; i.e. predictive low glucose suspend function, which suspend insulin delivery when hypoglycemia is predicted, and automated basal insulin increase when sensor glucose is high. The development of insulin infusion algorithm is still on the way, however, automated meal time insulin delivery will be introduced near future.

Key words : Continuous Glucose Monitoring (CGM), Artificial pancreas, Insulin pump, Type 1 diabetes