

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592011

研究課題名(和文)次世代型人工膵臓を用いた糖尿病患者に対する新しい周術期血糖管理法の確立

研究課題名(英文) Establishment of a new perioperative glycemic control for diabetes patients using progressive artificial pancreas

研究代表者

花崎 和弘 (HANAZAKI, KAZUHIRO)

高知大学・教育研究部医療学系・教授

研究者番号：30240790

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：当初予定していた糖尿病患者手術の登録症例数を未だ満たしておらず、最終目標数に到達していないため、現在も症例を登録中であり、今後とも登録を継続する。しかし、人工膵臓(新型：STG-22または旧型：STG-55)を用いたintensive insulin therapy：IIT(目標血糖値80-110mg/dl)を305例に施行し、低血糖発作は皆無であり、目標血糖達成率約90%の従来法に比べてきわめて安全かつ安定したIITを確立した。更にSTG-55はSTG-22に比べて、小型化、準備時間の短縮、操作性の利便性が大幅に向上しただけでなく、IITにおける精度においても遜色のないことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Since final enrolment of surgical patients with diabetes mellitus (DM) has not been established yet, this study is going on under enrolment in targeting number of 150 patients, and further enrolment of patients is mandatory to complete this study. However, we conducted retrospective large study to examine usability, blood glucose measurements, and glycemic control characteristics of novel artificial pancreas (AP) (STG-55) and conventional AP (STG-22). As a result, perioperative intensive insulin therapy (IIT) using an AP in 305 patients with or without DM can be used to prevent hypoglycemia and maintain stable glycemic control with less variability of blood glucose concentration. The usability, performance with respect to blood glucose measurement, and glycemic control characteristics of IIT were comparable between novel and conventional AP systems. Also STG-55 was easier to manipulate than STG-22 due to its smaller size, lower weight, and shorter time for preparation.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：人工膵臓 糖尿病 周術期 血糖管理

### 1. 研究開始当初の背景

本邦では糖尿病 (DM) 患者数の増加に伴い、外科手術が施行される DM 患者数も増加してきている。DM 患者は非 DM 患者に比べて、術後の合併症が多く、死亡率が高いと報告されているが、最近周術期の血糖値を厳密にコントロールすることにより、術後の治療成績は改善され、非 DM 患者と比較して遜色がないとの報告もみられる。しかし、DM 患者の術後成績に有効な周術期の至適血糖濃度域は未だ明らかではない。

### 2. 研究の目的

本研究は次世代型人工膵臓を用いて DM 患者の術後合併症率および死亡率を低下させるための周術期の至適血糖濃度域を明らかにするために世界で初めて行われる。

### 3. 研究の方法

(1) DM 患者の術後成績向上に有効な周術期の至適血糖濃度域の決定：人工膵臓を用いた intensive insulin therapy : IIT (目標血糖値：80-110mg/dl), moderately intensive insulin therapy : MIIT (目標血糖値：110-150mg/dl) および conventional insulin therapy : CIT (目標血糖値：150-180mg/dl) の3群間 (各群 50 例ずつ、計 150 例) の前向き比較試験を行い、DM 患者の術後成績向上に有効な至適血糖濃度域を明らかにする。Primary end point は術後の SSI 発生率とし、secondary end point は SSI 以外の術後の合併症率、死亡率、入院日数および入院コストとした。

(2) DM 患者に対する周術期の厳密な血糖管理の感染制御に及ぼす影響とそのメカニズムの解明：IIT, MIIT および CIT が感染症制御に及ぼす効果とそのメカニズムについて糖尿病患者特有のサイトカインおよび知覚神経活性化との関与も含めて、その感染制御機構を分子機序から解明する。

### 4. 研究成果

本前向き比較臨床研究は感染症制御に優れた糖尿病患者の至適血糖濃度域を検討するためのものだが、当初に予定していた各群 50 例ずつ、3 群で計 150 例程度の糖尿病患者手術の登録症例数を満たしておらず、オープン解析できる目標数の集積が出来ていないため、現在も症例を登録中である。登録症例に関して、現在までに有害事象等の特記すべき問題点はなく、安全に血糖管理が実施できている。今後とも登録を継続、推進する予定である。本研究の一部ともなる近年の大きな成果として、新型人工膵臓 STG-55 の開発および商品化に成功した。また後ろ向き研究ではあるが、糖尿病患者だけでなく、非糖尿病患者も含めて対象とした大規模臨床研究も同時に実施された。すなわち 2006 年から 2012 年までの人工膵臓 (STG-22 または STG-55)

を用いた intensive insulin therapy : IIT (目標血糖値 80-110mg/dl) を 305 例に施行し、低血糖発作は皆無であり、目標血糖達成率約 90% の従来法に比べてきわめて安全かつ安定した IIT を確立することができた。2006 年より開始された高知大学と日機装社との産学協同研究を経て開発・商品化に至った STG-55 は STG-22 に比べて、小型化、準備時間の短縮、操作性の利便性が大幅に向上しただけでなく、tight glycemic control (TGC) における精度においても遜色のないことが判明した。更に膵全摘手術の臨床例 5 例を詳細に検討し、人工膵臓を用いた厳密な血糖管理を安全に行うことが可能であった。それらの成果は Surg Today, BMME, Am J Surg 等で発表した。また 2012 年 JSAO 論文賞、2013 年 JSAO 論文奨励賞を受賞した。尚、最新の成果として、糖尿病患者だけでなく、非糖尿病患者も含めて目標血糖値を 80-110mg/dl で管理した群と 140-180mg/dl で管理した群の 2 群間で、術後の SSI 発生頻度を検討した前向き比較研究を行った。その結果、前者は後者に比べて SSI 発生頻度が有意に低いことを明らかにした。またたとえ非糖尿病患者でも周術期の高血糖対策が術後感染性合併症予防に有用であることを明らかにした。この成果は 2014 年の Diabetes Care に掲載された。

これまでの研究成果の一つとして、人工膵臓を用いた周術期血糖管理の適応を明らかにした。術中の血糖変動が激しくて容易に高血糖になりやすい手術は本法の良い適応である。肝臓外科手術 (肝移植を含む)・膵臓外科手術 (膵移植を含む)・食道切除および体外循環装置を用いた心臓血管外科手術等が挙げられる。また併存疾患として II 型糖尿病を有する症例、耐糖能の低下が予想される高齢者 (特に 80 歳以上) は不安定な血糖変動になりやすく、良い適応といえる。高齢者や糖尿病を有する手術患者の急激な増加に伴い、本血糖管理法の適応は拡大していくものと予想される。我が国では救急救命領域や急性期医療現場での適応拡大が進行中である。

以下に我々の検討によって明らかになった人工膵臓を用いた周術期血糖管理の特徴を示す。①血糖値がリアルタイムに連続測定され、モニターに表示されるため、精度の高い血糖管理ができる、②低血糖発作が皆無である、③予め設定した目標血糖値を維持することが可能で、血糖値の変動が少なく安定している、④糖毒性を回避できる、⑤頻回の血糖測定に伴う看護師の労働負担の軽減とインシデント発生の抑制に有用である。

我々が開発および商品化に関与した STG-55 の登場によって周術期の血糖管理の精度と安全性は劇的に改善された。最近人工膵臓を用いた TGC は麻酔領域、外科 ICU 分野だけでなく、救急救命領域も含めた様々な Acute Care 領域にも普及し始めている。もう一つの成果として今春より人工膵臓装置 (STG-22 または STG-55)

たはSTG-55)が臨床使用できる施設適応基準は大幅に緩和され、その普及に弾みがついた。ただし、保険収載は今後に残された課題である。人工膵臓の血糖管理料は現在の保険収載においては「検査」として包括医療に含まれている。これを「処置・治療」として包括医療とは別立ての出来高払いで算定されるように改訂していく必要がある。この課題の解決に向け、2014年1月より人工臓器学会が音頭を取って、人工膵臓治療に関連する複数の学会に共同参画していただく形式の人工膵臓治療関連協議会を立ち上げ、全国規模での活動が開始された。将来的には装置の小型化が推進され、I型・II型糖尿病治療だけでなく、ドナー不足が深刻である膵臓移植の代替医療のレベルにまで成長していくことが望ましい。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10件)

- ① Hanazaki K, Yatabe T, Kobayashi M, Tsukamoto Y, Kinoshita Y, Munekage M, Kitagawa H. Perioperative glycemic control using an artificial endocrine pancreas in patients undergoing total pancreatectomy: Tight glycemic control may be justified in order to avoid brittle diabetes. *Bio-Medical Materials and Engineering* 査読有, 23, 2013, 109-116  
DOI: 10.3233/BME-120736
- ② Tsukamoto Y, Kinoshita Y, Kitagawa H, Munekage M, Munekage E, Takezaki Y, Yatabe T, Yamashita K, Yamazaki R, Okabayashi T, Tarumi M, Kobayashi M, Mishina S, Hanazaki K. Evaluation of a Novel Artificial Pancreas: Closed Loop Glycemic Control System with Continuous Blood Glucose Monitoring. *Artif Organs* 査読有, 37, 2013, E67-73  
DOI:10.1111/aor.12068
- ③ Yatabe T, Tamura T, Kitagawa H, Namiyama T, Yamashita K, Hanazaki K, Yokoyama M. Preoperative oral rehydration therapy with 2.5% carbohydrate beverage alleviates insulin action in volunteers. *J Artif Organs* 査読有, 16, 2013, 483-488  
DOI:10.1007/s100047-013-0722-4
- ④ Hanazaki K, Namikawa T. Development of perioperative glycemic control using an artificial endocrine pancreas. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 査読有, 2013 Jul, 5719-5722  
DOI:10.1109/EMBC2013.6610849
- ⑤ Hanazaki K. Tight glycemic control using an artificial endocrine pancreas

may play an important role in preventing infection after pancreatic resection. *World J Gastroenterol* 査読有, 18(29), 2012, 3787-3789  
DOI:10.3748/wjg.v18.i29.3787

- ⑥ Mibu K, Yatabe T, Hanazaki K. Blood glucose control using an artificial pancreas reduces the workload of ICU nurses. *J Artif Organs*, 査読有, 15, 2012, 71-76  
DOI:10.1007/s10047-011-0611-7
- ⑦ Tsukamoto Y, Okabayashi T, Hanazaki K. Progressive artificial endocrine pancreas: The era of novel perioperative blood glucose control for surgery. *Surg Today*, 査読有, 41, 2011, 1344-1351  
DOI: 10.1007/s00595-011-4537-8
- ⑧ Hanazaki K, Munekage M, Okabayashi T. What is the optimal blood glucose range to improve morbidity and mortality in surgical patients? *Ann Surg*, 査読有, 254, 2011, 671-672  
DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182306816
- ⑨ Hanazaki K, Okabayashi T. What should the targeted range of blood glucose levels be to reduce the incidence of surgical site infection following general surgery? *Arch Surg*, 査読有, 146, 2011, 368-369  
DOI: 10.1001/archsurg.2011.16
- ⑩ Hanazaki K, Kitagawa H, Okabayashi T. Determination of the optimal perioperative blood glucose level to reduce surgical site infection in diabetic patients. *J Am Coll Surg*, 査読有, 213(1), 2011, 198-199  
DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.04.021

[学会発表] (計 5件)

- ① Hanazaki K. Intensive insulin therapy using an artificial pancreas with closed-loop system. 13<sup>th</sup> Annual Rachmiel Levine Diabetes and Obesity Symposium. 2013年3月13-16日 Symposium, The Langham Huntington Hotel, Pasadena, USA
- ② Hanazaki K, Namikawa T. Development of perioperative glycemic control using an artificial endocrine pancreas. 35<sup>th</sup> Annual International Conference IEEE EMBS. 2013年7月3-7日 Invited session, 大阪国際会議場, Osaka, Japan
- ③ Hanazaki K, Kitagawa H, Yatabe T, Munekage M, Ichikawa K, Takezaki Y, Tsukamoto Y, Asano T, Kinoshita Y. Perioperative intensive

insulin therapy using an artificial endocrine pancreas with closed-loop glycemic control system: the impact of no hypoglycemia. 2013年2月27日-3月2日 6<sup>th</sup> International Conference Advanced Technologies Treatment Diabetes (ATTDT 2013), CNIT Paris La Defense, Paris, France

- ④ Hanazaki K, Munekage M, Kitagawa H, Tsukamoto Y, Yatabe T, Namikawa T. Perioperative glycemic control using an artificial endocrine pancreas in patients undergoing total pancreatectomy. 2013年10月31日 13<sup>th</sup> Annual Diabetes Technology Meeting, Hyatt Regency San Francisco Airport, San Francisco, USA
- ⑤ 花崎和弘. ERAS を目指した人工膵臓を用いた外科周術期血糖管理. 2012年4月12-14日 第112回日本外科学会摘学術集会、幕張メッセ、ホテルニューオータニ幕張、ランチョンセミナー、千葉

〔図書〕(計 4 件)

- ① 花崎和弘、小川道雄. 医学図書出版、臨床に役立つ最新血糖管理マニュアル、II章外科領域：外科周術期の血糖管理の意義、2012、89-95
- ② 花崎和弘、小川道雄. 医学図書出版、臨床に役立つ最新血糖管理マニュアル、II章外科領域：人工膵臓を用いた外科周術期血糖管理、2012、163-169
- ③ 宗景匡哉、花崎和弘. 医学図書出版、臨床に役立つ最新血糖管理マニュアル、II章外科領域：膵臓外科周術期の血糖管理、2012、114-120
- ④ 北川博之、花崎和弘. 医学図書出版、臨床に役立つ最新血糖管理マニュアル、II章外科領域：食道外科周術期の血糖管理、2012、121-125

6. 研究組織

(1) 研究代表者

花崎 和弘 (HANAZAKI, Kazuhiro)  
高知大学・教育研究部医療学系・教授  
研究者番号：30240790

(2) 研究分担者

北川 博之 (KITAGAWA, Hiroyuki)  
高知大学・教育研究部医療学系・助教  
研究者番号：10403883

矢田部 智昭 (YATABE, Tomoaki)  
高知大学・教育研究部医療学系・助教  
研究者番号：60437720

上原 良雄 (UEHARA, Yoshio)