

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350504

研究課題名(和文)人工膵臓を用いた新しい血糖変動モデルの確立と血糖変動が生体に及ぼす病態の解明

研究課題名(英文) Elucidation of novel model in variability of blood glucose concentration using an artificial pancreas and evaluation of the impact to the living body associated with the variability of glycemic control

研究代表者

花崎 和弘 (HANAZAKI, Kazuhiro)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授

研究者番号：30240790

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：近年、外科周術期の血糖変動は高血糖や低血糖以上に生体侵襲に強い影響を及ぼし、術後成績を悪化させると報告されている。しかし、周術期の血糖変動が生体に及ぼす病態の詳細なメカニズムは未だ解明されていないだけでなく、血糖変動モデルも確立されていない。本研究にて膵全摘犬に対し、人工膵臓を用いた高い安全性と再現性を有する血糖変動モデルを作成に成功した。さらに本血糖変動モデルを用いて、血糖変動が炎症性サイトカインに及ぼす影響についても検討を加えた。

研究成果の概要(英文)：Recent studies reported that glucose variability as well as average glucose level might influence on mortality in critically ill patients. However, the mechanism remains still unclear. We established glucose variability beagle model using an artificial pancreas (AP) system. Moreover, this study created glucose variability model and investigated influence of blood glucose level variability on inflammatory cytokines production.

研究分野：複合領域

キーワード：人工臓器 人工膵臓 血糖管理

1. 研究開始当初の背景

近年、外科周術期の血糖変動は高血糖や低血糖以上に生体侵襲に強い影響を及ぼし、術後成績を悪化させると報告されている。しかし、周術期の血糖変動が生体に及ぼす病態の詳細なメカニズムは未だ解明されていないだけでなく、血糖変動モデルも確立されていない。

2. 研究の目的

本研究は手術成績向上を目指して、人工膵臓を用いた新しい血糖変動モデルを確立し、血糖変動が生体に及ぼす病態を分子機序レベルで明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 人工膵臓を用いた新しい血糖変動モデルの確立: 急性期モデルの作成を目指す。膵全摘犬を作成し、人工膵臓を用いて 200mg/dl 以上の高血糖状態と 100mg/dl 未満の正常もしくは低血糖値が繰り返される、高血糖時と低血糖時の血糖値の格差が 100mg/dl 以上の血糖変動モデルを作成する。

(2) 血糖変動が生体侵襲に及ぼす影響とそのメカニズムの解明: 以下の仮説を証明したい。

血糖変動モデルにおける高血糖 (200mg/dl 以上) 状態は、NF- κ B 活性化、酸化ストレスの増強を促し、炎症性サイトカインおよび酸化ストレスマーカーの産生亢進を惹起する。その結果、血管内皮細胞障害が発生し、高サイトカイン血症や血管内接着分子が増強され、炎症、微小血栓形成、アポトーシスが増悪する。また高血糖を伴う著しい血糖変動は知覚神経機能障害を促し、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)、インスリン様成長因子-1 (IGF-1) の産生低下を来し、TNF 産生亢進、ナチュラルキラー (NK) 細胞活性化の低下をもたらす、血管内皮細胞障害へと進展する。最終的には細胞、組織レベルから臓器レベルの機能障害が発生し、最悪の場合は臓器機能不全に陥り、合併症、死亡率の増加に繋がるものと予想される。しかし、本仮説に基づいた詳細な機序は未だ解明されていないため、本研究はこの点を中心に解明する。

4. 研究成果

高血糖や低血糖以上に外科手術患者に悪影響を及ぼす周術期の血糖変動モデルの作成にビーグル犬の膵全摘モデルを使用して取り組んだ。その結果、人工膵臓を用いることにより、血糖格差が 100mg/dl 以上の血糖変動モデルの作成に成功し、その安全性も確認された。本研究成果の一部は、2015 年 ASAIO、2016 年 ATTD をはじめとする複数の国際学会で発表した。また本研究成果の一部は、2015 年に国際雑誌の J Artif Organs に掲載された。(Munekage M, et al. An artificial pancreas provided a novel model of blood

glucose level variability in beagles. J Artif Organs 2015; 18(4): 387-390)。

本論文の要旨を以下に記す。6 頭の健康なビーグル犬を用いた。全身麻酔下に右内頸静脈に中心静脈カテーテルを留置し、左大腿動脈に動脈ラインを留置した。次に右大腿静脈に 20G のルートキープし、人工膵臓 (STG-22, 日機装社, 東京) を接続した。膵全摘を施行し、1 時間の安定化を行った後に、人工膵臓を用いて血糖値を 70mg/dl から 170mg/dl の範囲で変動を与えた。8 時間の実験を行った。その結果、膵全摘時間は平均 62 分、血糖変動回数は平均 9.8 回であった。平均血糖値は 128mg/dl で、血糖変動幅の平均値は 45mg/dl であった。人工膵臓から投与されたインスリン総量は 23 単位、グルコース総量は 95g であった。動脈血 pH および K 値は血糖変動前に比べて変動後は有意に低下した。血清乳酸値は血糖変動前後で有意差を認めなかった。以上より、今回の人工膵臓を用いた血糖変動モデル犬を高い安全性と再現性をもって作成することに成功した。本研究の血糖変動自体が病態の予後を悪化させるのか、病態の悪化の結果として血糖変動が起こるのかについて更なる検討が必要である。

また追加研究の成果として、血糖変動に伴い IL-6 および TNF- α などの炎症性サイトカインの上昇がみられ、血糖変動が感染症を惹起する可能性を明らかにした (unpublished data)。本研究成果を踏まえて、現在、小動物を使用した血糖変動モデルの作成を目指した研究を企図しており、今後簡便な血糖変動モデルが作成できる研究成果も期待される。

引き続き、血糖変動に関する詳細なメカニズムの解明に向けて本研究を更に発展させていきたい。

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 27 件)

1. Hanazaki K, Munekage M, Kitagawa H, Yatabe T, Munekage E, Shiga M, Maeda H, Namikawa T: Current topics in glycemic control by wearable artificial pancreas or bedside artificial pancreas with closed-loop system. J Artif Organs, 査読有, 19:209-218, 2016. doi: 10.1007/s10047-016-0904-y

2. Hanazaki K, Munekage M, Kitagawa H, Namikawa T: Tight glycemic control using an artificial pancreas is useful for surgical patients with uncontrolled perioperative hyperglycemia. Ann Surg, 査読有, 263:e50, 2016. doi: 10.1097/SLA.0000000000001145.

3. Kitagawa H, Yatabe T, Namikawa T, Munekage M, Hanazaki K: Postoperative

Closed-loop Glycemic Control Using an Artificial Pancreas in Patients After Esophagectomy. *Anticancer Res.* 査読有, 36:4063-4067, 2016. PMID: 27466514.

4. Munekage M, Yatabe T, Sakaguchi M, Kitagawa H, Tamura T, Namikawa T, Hanazaki K: Comparison of subcutaneous and intravenous continuous glucose monitoring accuracy in an operating room and an intensive care unit. *J Artif Organs.* 査読有, 19:159-166, 2016. doi: 10.1007/s10047-015-0877-2.

5. Yatabe T, Nakamura R, Kitagawa H, Munekage M, Hanazaki K: A case of perioperative glucose control by using an artificial pancreas in a patient with glycogen storage disease. *J Artif Organs.* 査読有, 19:100-103, 2016. doi: 10.1007/s10047-015-0855-8.

6. Munekage M, Yatabe T, Kitagawa H, Takezaki Y, Tamura T, Namikawa T, Hanazaki K: An artificial pancreas provided a novel model of blood glucose level variability in beagles. *J Artif Organs*, 査読有, 18: 387-390, 2015. doi: 10.1007/s10047-015-0854-9.

7. Hanazaki K, Kitagawa H, Yatabe T, Munekage M, Dabanaka K, Takezaki Y, Tsukamoto Y, Asano T, Kinoshita Y, Namikawa T: Perioperative intensive insulin therapy using an artificial endocrine pancreas with closed-loop glycemic control system: The effects of no hypoglycemia. *Am J Surg*, 査読有, 207:935-941, 2014. doi: 10.1016/j.amjsurg. 2013.07.048.

〔学会発表〕(計 32 件)

1. Hanazaki K: Development of perioperative glycemic control using an artificial pancreas with closed-loop glycemic control system. American Society Artificial Internal Organs (ASAI0) 61st Annual Conference, 20150624-20150627, Chicago, USA

2. Munekage M, Yatabe T, Takezaki Y, Kinoshita Y, Sukamoto T, Kitagawa H, Namikawa T, Hanazaki K: Influence of glucose variability caused by an artificial pancreas on inflammatory cytokines in beagles. 8th International Conference Advanced Technologies Treatments Diabetes (ATTD 2015), 20150218-20150221, Paris, France

3. Hanazaki K, Munekage M, Yatabe T, Kitagawa H, Kinoshita Y, Asano T, Namikawa T: Comparison between a novel and conventional artificial pancreas for perioperative glycemic control using a closed-loop system. 8th International Conference

Advanced Technologies Treatments Diabetes (ATTD 2015), 20150218-20150221, Paris, France

〔図書〕(計 4 件)

1. 北川博之、矢田部智昭、宗景匡哉、並川努、花崎和弘. 日本臨牀社: . 糖尿病治療その他の治療法 人工膵臓を用いた周術期の血糖管理、2016、672(630-633)

2. 花崎和弘. 中外医学社: Annual Review 消化器 2015、IV. 消化器外科、1. 人工膵臓の現状と将来展望、2015、244(211-214)

3. 花崎和弘. 羊土社: レジデントノート(増刊)、第3章 入院診療の疑問、周術期の血糖管理のコツや注意点は? 2014、245(164-169)

4. 矢田部智昭、横山正尚、花崎和弘. 医薬ジャーナル社: 敗血症(セブンス)救命治療の最前線、各論 12-2) 血糖コントロール~人工膵臓~, 2014、399(259-265)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

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臨床医学部門・教授
研究者番号: 30240790

(2) 研究分担者

宗景 匡哉 (MUNEKAGE, Masaya)
高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・助教
研究者番号: 90554478

矢田部 智昭 (YATABE, Tomoaki)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部
門・講師
研究者番号： 60437720

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

並川 努 (NAMIKAWA, Tutomu)
高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部
門・講師
研究者番号： 50363289