



2015年5月20日放送

## 「重症感染症管理における人工膵臓」

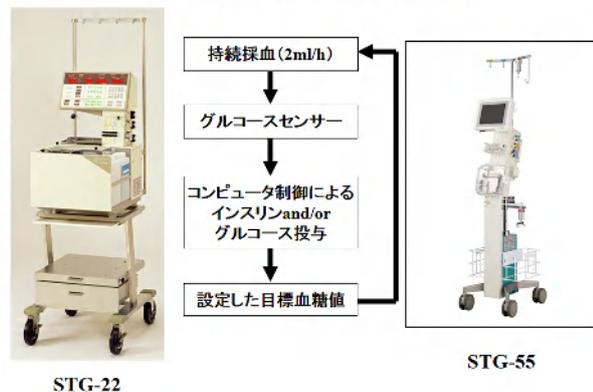
高知大学 第一外科教授  
花崎 和弘

### はじめに

本日は「重症感染症管理における人工膵臓」の果たす役割を中心にお話したいと思います。重症感染症の明確な定義はありませんが、ここでは外科手術も含め、入院による治療管理が必要な感染症と定義することに致します。

私どもが使用している人工膵臓は、日本の日機装株式会社が販売しているベッドサイド型人工膵臓で旧型装置のSTG-22および新型装置のSTG-55です(図1)。この装置の基本原理は、末梢静脈から1時間に計2mlずつの持続採血によって血糖値を連続測定し、予め設定された目標血糖値に自動的に調整されるようにインスリンやグルコースが適宜静脈注入されるclosed-loop式と呼ばれる仕組みになっています。

図1 人工膵臓(日機装社・東京)の基本原理  
旧型機のSTG-22(左側)と新型機のSTG-55(右側)



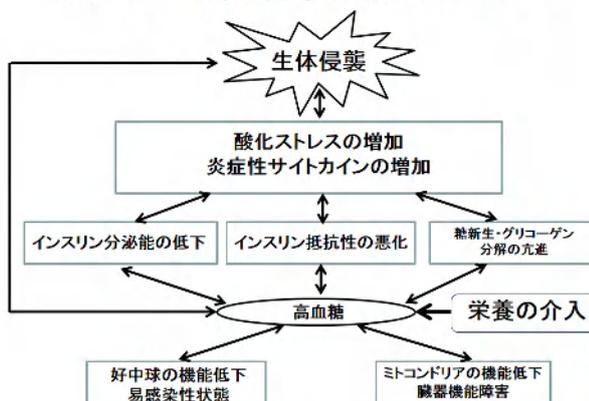
### 感染症対策としての血糖管理の意義

はじめに、外科手術に伴う感染症対策としての人工膵臓を用いた血糖管理について述べます。外科手術は術前の準備から始まり、術中に予定されていた手術を実施し、術後に患者さんがお元気になって退院して完了します。この術前・術中・術後の期間を周術期といいます。手術成績の向上を目指した周術期管理において、感染症対策は最も重要であり、外科手術の成功の鍵を握っていると言っても過言ではありません。感染症対策に焦点を当てて、周術期の血糖管理の意義についてお話しします。

近年の周術期管理において“Enhanced Recovery After Surgery”の頭文字をとったERASまたは“Fast Track Surgery”と呼ばれる新しい概念が注目されています。すなわち術前・術中・術後管理の工夫によって術後の早期回復を促し、入院期間を短縮させようとする合理的な考え方です。このERASを促進するためには適切な栄養管理および血糖管理を両立した感染症対策が重要であり、重症感染症が発生しやすい食道切除、肝臓切除、膵臓手術などの手術侵襲が大きな手術ほどその必要性は高まります。

手術、外傷、ショック、敗血症などの様々な重症感染症の原因となる侵襲が生体に加わりますと酸化ストレスおよび炎症性サイトカインが増加し、血糖値が180mg/dl以上になる高血糖状態が出現します(図2)。このような生体侵襲に伴い発生する高血糖はストレス誘導性高血糖と呼ばれています。ストレス誘導性高血糖は、①インスリン分泌能の低下、②糖利用の低下、すなわちインスリン抵抗性の増悪、③糖新生とグリコーゲン分解の亢進によって発生します。これらはほぼ同時期に進行し、高血糖を来すと考えられています。このストレス誘導性高血糖が持続すると益々インスリン抵抗性を悪化させるだけでなく、インスリン分泌能も同時に低下します。また栄養の介入も高血糖を促進する原因となります。

図2 ストレス誘導性高血糖のメカニズム



これらはほぼ同時期に進行し、高血糖を来すと考えられています。このストレス誘導性高血糖が持続すると益々インスリン抵抗性を悪化させるだけでなく、インスリン分泌能も同時に低下します。また栄養の介入も高血糖を促進する原因となります。

更にストレス誘導性高血糖の増悪によって産生された炎症性関連物質は炎症反応を助長して、ミトコンドリア機能にも直接障害を与えるようになり、呼吸鎖障害から、細胞の低酸素障害を引き起こします。これによって臓器機能障害が進行します。またストレス誘導性高血糖が原因となって生じる好中球やマクロファージといった細胞レベルでの機能低下によって、重症感染症に陥りやすい状態になります。こうした状況下に新たな生体侵襲が加わった場合は全身性炎症反応性症候群となって、急性反応としての高血糖ももたらします。これにクッパー細胞の活性化も加わって炎症性サイトカインが誘導され、高サイトカイン血症が更に増幅すれば、長時間高血糖が持続する悪循環に陥り、最悪の場合は臓器機能不全となってしまいます。

また外科手術に伴うストレス誘導性高血糖は創部感染症の危険因子にもなります。すなわち手術中から術後の高血糖の持続期間が長いほど創部感染症だけでなく、術後合併症率や死亡率は高くなります。こうした高血糖それ自体による炎症反応の増幅や酸化ストレスが生体に及ぼす悪影響は糖毒性と呼ばれています。このように手術、外傷、ショック、敗血症などの生体侵襲に伴うストレス誘導性高血糖はインスリン抵抗性の増悪にインスリン分泌障害も加わって悪化する高血糖であり、炎症の引き金になるだけでなく、炎症を重症化する危険因子ともいえます。したがって、ストレス誘導性高血糖から炎症

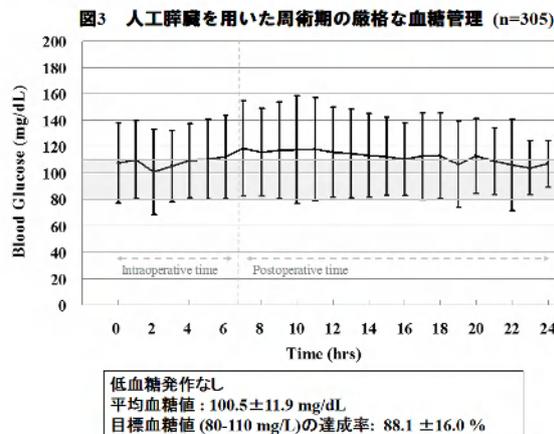
反応へ進行するという悪性サイクルへの移行を防止する血糖管理が、重症感染症対策としてきわめて有効になるのです。

従来の糖毒性は 180mg/dl 以上から発生すると考えられていましたが、最近の研究では血糖値が 140mg/dl 以上から糖毒性は発生しているとの報告や、110mg/dl 以上から創部感染症が発生する危険が高まると警鐘を鳴らしている報告もあります。このように近年エビデンスの集積によって従来考えられていた以上に重症感染症の引き金となる糖毒性の閾値は予想以上に低いことが明らかになりつつあります。ところが通常我が国でも行われています周術期や敗血症をはじめとする重症感染症時の血糖管理は血糖値 70mg/dL 以下の低血糖発作を恐れるあまり、目標血糖値が 150mg/dL 以上から 180mg/dl 前後位に設定して行われている施設がほとんどであるというのが現状です。しかし、理想的には重症感染症対策として糖毒性を回避するための血糖値は 140mg/dl 以下を目標にすべきです。

### 人工膵臓を用いた周術期血糖管理法の確立

われわれは感染症対策を目指して、従来の血糖管理法では決して解決できなかった低血糖発作問題を克服するために、世界に先駆けて人工膵臓を用いた周術期血糖管理法を確立しました。2006 年からこれまでに人工膵臓を用いた周術期の血糖管理を肝切除、膵切除、食道切除などの消化器外科手術患者を主な対象として 550 例以上に実施して参りました。

その結果、人工膵臓を用いれば、たとえ正常値に近い目標血糖域を 80-110mg/dl に設定した厳格な血糖管理を行った場合でも低血糖発作は皆無であり、平均血糖値は約 100mg/dl、目標血糖域達成率は約 90% ときわめて良好な成績が得られることを発見しました (図 3)。また人工膵臓を用



いた厳格な血糖管理は従来の sliding-scale 法を用いたマニュアル式血糖管理法に比べて、肝切除、膵切除、食道切除術後の創部感染症の発生頻度を有意に抑制するだけでなく、肝切除では術後入院期間の短縮、入院費削減および肝機能障害軽減にも有効であることを明らかにしました。

### 人工膵臓を用いた血糖管理の特徴

人工膵臓を用いた血糖管理の特徴は、①リアルタイムの連続血糖測定ができる、②目標血糖域に沿った血糖変動の少ない安定した血糖管理ができる、③厳格な血糖管理を行

っても低血糖発作を回避できる、④血糖測定に伴う医療従事者（主には看護師）の労働負担とインシデント発生を軽減できる、⑤適切な栄養管理との両立が可能であることです（表1）。本法は優れた感染症対策として日本から世界に発信できる革新的な治療法だと考えています。現在外科周術期やI型・II型糖尿病患者だけでなく、重症感染症を伴う緊急手術、移植医療、救急救命現場における有効な重症感染症対策として急性期医療現場にもその適応（表2）が拡大中です。

### 最近のトピックスとまとめ

最近のトピックスも交えながらまとめたいと思います。重症感染症患者の血糖管理は以下の3点に注意する必要があります。一番目はストレス誘導性高血糖対策です。最近手術患者においては糖尿病のある患者よりもむしろ糖尿病でない患者の方が高血糖にさらされた場合は術後死亡率が高いとする報告が増えてきています。したがって糖尿病でない患者といえども血糖管理に十分な注意が必要となります。2番目は低血糖対策です。感染症対策に有効である正常血糖値に近い厳格な血糖管理ほど低血糖の発生頻度が高く、時には致命的な合併症になるため、低血糖発作は厳格な血糖管理を成功させるために克服すべき最大の合併症といえます。3番目は血糖変動対策です。最近の研究によって高血糖と低血糖を繰り返す血糖変動は、炎症性サイトカインを上昇させるだけでなく、重症感染症患者の死亡率を増悪させる危険因子であることも明らかになってきています。

このように手術や敗血症に代表される重症感染症を有する患者さんの血糖管理において、高血糖対策、低血糖対策、血糖変動対策のすべてを兼ね備え、安全な血糖管理ができる方法として人工膵臓を用いた血糖管理法はきわめて有効といえます。また、重症感染症治療では血糖管理だけでなく、栄養管理も大変重要となります。ところが、従来の方法では高血糖を恐れるあまりに低栄養となり、逆に低栄養をおそれるあまり高栄養にすればするほど高血糖になってしまうというジレンマが発生し、多くの医療者を悩ませています。こうした問題も人工膵臓を使用すれば容易に解決できます。すなわち人工膵臓は適切な血糖管理だけでなく、十分な栄養管理との両立が可能な現時点で最強のデバイスといえます。本日は重症感染症対策として人工膵臓を用いた血糖管理はきわめて有効であるというお話をさせていただきました。

表1 人工膵臓を用いた血糖管理の特徴

- リアルタイムに連続血糖測定できる
- 目標血糖値に沿った血糖管理が可能
- 血糖変動が少なく、安定している
- 低血糖発作が回避できる
- 頻回の血糖測定に伴う労働負担とインシデント発生を軽減できる
- 適切な栄養管理との両立が可能

表2 人工膵臓を用いた血糖管理の適応

- I型・II型糖尿病患者の手術・救急医療
- 外科周術期：肝切除・膵切除・食道切除・心臓外科など
- 肺血症
- 耐糖能低下を伴う高齢者の手術・救急医療
- 汎発性腹膜炎等の重症感染症を伴う緊急手術
- 移植医療（肝・膵・腎など）