

人工膵により術中、術後の血糖管理を行った 糖尿病を合併する末端肥大症の1例

石原雅樹¹⁾ 橋爪潔志¹⁾ 山田隆司¹⁾
村田 哲²⁾ 宮武正樹²⁾ 中村幸夫³⁾
大房裕和³⁾ 長谷川陽子⁴⁾

- 1) 信州大学医学部老年医学教室
- 2) 信州大学医学部脳神経外科学教室
- 3) 信州大学医学部第2内科学教室
- 4) 信州大学医学部麻酔科学教室

Glycemic Control with Artificial Beta Cell during and after Surgical Removal of Pituitary Adenoma in an Acromegalic Patient with Diabetes

Masaki ISHIHARA¹⁾, Kiyoshi HASHIZUME¹⁾, Takashi YAMADA¹⁾
Satoshi MURATA²⁾, Masaki MIYATAKE²⁾, Yukio NAKAMURA³⁾
Hirokazu OFUSA³⁾ and Yoko HASEGAWA⁴⁾

- 1) *Department of Gerontology, Shinshu University School of Medicine*
- 2) *Department of Neurosurgery, Shinshu University School of Medicine*
- 3) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*
- 4) *Department of Anesthesiology, Shinshu University School of Medicine*

Recently, artificial beta cells have begun to be used for the treatment of diabetic coma and glycemic control of diabetic patients undergoing surgical operation. They are also used for measurements of insulin resistance level and daily insulin requirement in diabetic patients.

We successfully applied an artificial beta cell (Nikkiso. Co. Ltd. model STG-11A) for glycemic control of a 57-year-old female diabetic patient with acromegaly, during and after surgical removal of her pituitary adenoma. The application of the cell for glycemic control lasted as long as 48 hours. On the first post-operative day, blood glucose level was maintained below 200 mg/dl, which value coincided with the pre-set glucose level (150 mg/dl). On the second post-operative day, elevation of blood glucose was observed twice; the first elevation was caused by a transient removal of the artificial beta cell, and the second by frequent trouble with the blood sampling channel.

This case indicated that the artificial beta cell is a useful device for glycemic control during surgical treatment and it also showed some causative factors which disturb glycemic control when the artificial beta cell is applied in diabetic patients. *Shinshu Med. J.*, 35 : 619-626, 1987

(Received for publication February 24, 1987)

Key words : artificial beta cell, glycemic control, surgical treatment, acromegaly, diabetes
人工膵, 血糖コントロール, 手術, 末端肥大症, 糖尿病

I はじめに

血糖を連続的に測定し、その値によりインスリンの必要量を算出し、静脈内に持続注入するという人工膵が、最近、糖尿病性昏睡の治療や手術、分娩に際しての血糖管理に、また、インスリンの1日の所要量やインスリン抵抗性の測定などに、臨床応用されはじめている¹⁾⁵⁾。今回、我々は人工膵により、糖尿病を合併した末端肥大症の症例について、手術時と術後48時間にわたり血糖の管理を行い得たので報告する。

II 対象および方法

A 対象患者

症例：57歳，女性。

主訴：全身倦怠感，発汗，口渇。

家族歴：姉と母方叔父に糖尿病あり。

既往歴：35歳卵管結紮，55歳変形性膝関節症。

現病歴：47歳時（昭和51年）に近医で尿糖を指摘されたが放置していた。52歳時に検診で糖尿病と診断され食事療法を開始，54歳より経口糖尿病薬を併用しはじめた。この頃より首が太くなった。顔貌，手足の大きさについては変化に気付いていない。55歳よりインスリン療法を開始した。56歳より甲状腺腫と発汗過多があり，当院第2外科を受診し，糖尿病治療の目的で第2内科へ紹介され，末端肥大症と診断された。このため下垂体腺腫の手術目的で当院の脳外科へ転科し，昭和62年1月5日に手術予定となり，血糖管理のため老年科へ紹介された。

現症：身長145cm，体重51kg，脈搏は整，96回／

min，血圧122/72mmHg。顔貌は，口唇，下顎が末端肥大症様。巨大舌はなし。3度の硬い甲状腺腫あり。胸部は第2肋骨胸骨右縁で2/6の収縮期雑音を聴取，心拡大はなし。肺に異常なし。腹部は肝を1横指触知，脾，腎は触知せず。両側膝蓋腱反射は軽度亢進し，ほかは神経学的には異常なし。眼底はScott Ia，視野異常と鬱血乳頭はなし。

一般検査所見：尿糖（++），腎機能は初診時にBUNの軽度上昇を認めたが，その後，正常化した。また，Alp. も軽度に上昇していたが，他の肝機能に異常なくこれもその後正常化した。その他，特に異常を認めず（表1）。胸部X線写真，心電図については特記すべきことなし。

内分泌検査所見：血中GHは，73-271ng/mlで各種負荷試験では，TRH，CB-154にわずかに反応するもののGRH，l-dopa，75g OGTにほとんど反応せず。ソマトメジンCは高値を呈した。LH，FSHは，LH-RH負荷にて低値，低反応，コルチゾール，PRLは正常，甲状腺機能は，わずかに亢進状態を示し，甲状腺は超音波検査でadenomatous goiterの所見を示した（表2）。頭部X線写真ではトルコ鞍の拡大を認め，頭部CTにてトルコ鞍内に腺腫影を認めた。

糖代謝検査所見：75g OGTでは，血糖値は糖尿病型，IRIは高値，無反応を示したが，抗インスリン抗体は陽性，CPRは低値，低反応でインスリン分泌の低下が推定された。1日血糖曲線は中間型インスリン32U/dayと経口血糖降下剤あるいはCB-154の併用で，poor controlであった（表3）。

表1 一般検査所見

Urine	: protein (-) creatinine clearance 136 l/day	Glucose 34-82g/day	
Blood	: RBC 457×10 ⁴ /mm ³ WBC 3,600/mm ³	HGB 14.5g/dl PLT 24.4×10 ⁴ /mm ³	HCT 42.9%
Chemistry	: TP 6.7g/dl Alp. 110U/l LDH 169U/l T. Chol. 203mg/dl BUN 27mg/dl K 4.2mEq/l	Alb. 4.0g/dl GOT 33KU Amy. 156SU/dl TG 172mg/dl Creat. 0.5mg/dl Cl 103mEq/l	Bil. 0.9mg/dl GPT 20KU CPK 95U/l HDL-Chol 60mg/dl Na 139mEq/l
Serology	: CRP (-) TA (-)	STS (-)	MHA (-)

人工膵による血糖コントロール

表2 内分泌学的検査所見

GH (ng/ml)	0min	30min	60min	90min	120min
TRH (500 μ g)	73	105	57	73	71
GRH (100 μ g)	165	156	145	—	202
1-dopa (750mg)	271	283	273	208	278
CB-154 (2.5mg)	133	107	61	56	46
75gOGT	159	156	138	140	118
Somatomedin C 4.3U/ml					
PRL (ng/ml)					
TRH (500 μ g)	13	21	18	13	14
LH (mIU/ml)					
LH-RH (100 μ g)	2.3	4.6	3.5	4.1	2.0
FSH (mIU/ml)					
LH-RH (100 μ g)	1.3	2.5	2.0	2.5	2.8
T3 131ng/dl, T4 15.3 μ g/dl, TBG 28 μ g/ml, TSH<0.1 μ IU/ml					
Cortisol (μ g/dl)	7:00	15:00	23:00		
	17.5	6.1	2.6		

表3 糖代謝検査所見

75gOGT	0min	30min	60min	90min	120min		
Glucose (mg/dl)	298	388	460	472	409		
IRI (μ U/ml)	58	53	54	52	53		
CPR (ng/ml)	1.4	1.7	2.1	2.1	2.4		
anti-insulin antibody NSB 48%							
Daily profile of plasma glucose level (mg/dl)							
10/4 : human monotard 32U/day+glybenclamide 7.5mg							
+ glycopyramide 750mg							
Time	8:00	10:00	12:00	14:00	17:00	19:00	3:00
	310	389	308	384	288	336	253
11/17 : human monotard 32U/day + CB-154 7.5mg							
	256	324	—	—	288	—	319

B 人工膵

装置：人工膵は日機装製の人工膵臓 model STG-11Aを用いた。図1に構造を示す⁶⁾。使用時には、ヘパリン加生食(5,000U/100ml)がポンプで静脈内に留置した採血チューブ(Angiocas® 18G)へ送られ、チューブ内筒より採血が行われる。この時に血液はヘパリン加生食で5倍に希釈される。次に、混和管内でさらに希釈液で10倍に希釈され、酵素電極へ送られて血糖が測定される。必要な採血量は1.5ml/hrである。この血糖値よりインスリン、あるいはブドウ糖の必要量が算出され、静脈に別に留置したルートより

ポンプで持続注入される。インスリン溶液は human actrapid insulin を用い、200U/生食 500ml+25% albumin 5ml の濃度とし、ブドウ糖液は10%を用いた。

インスリン注入量：インスリン注入量の算出⁷⁾には、血中インスリン濃度は血糖に比例する部分と血糖の変化量に比例する部分の和であるという仮定が基本に想定されている(表4-1式)。次に、インスリン注入量は、体内でのインスリン量の変化と分解量の和であるため、 $k_1 \cdot \Delta IRI + k_2 \cdot IRI$ (3式)と表される。IRIは real time で測定できないため、血糖値に置き換えるには、

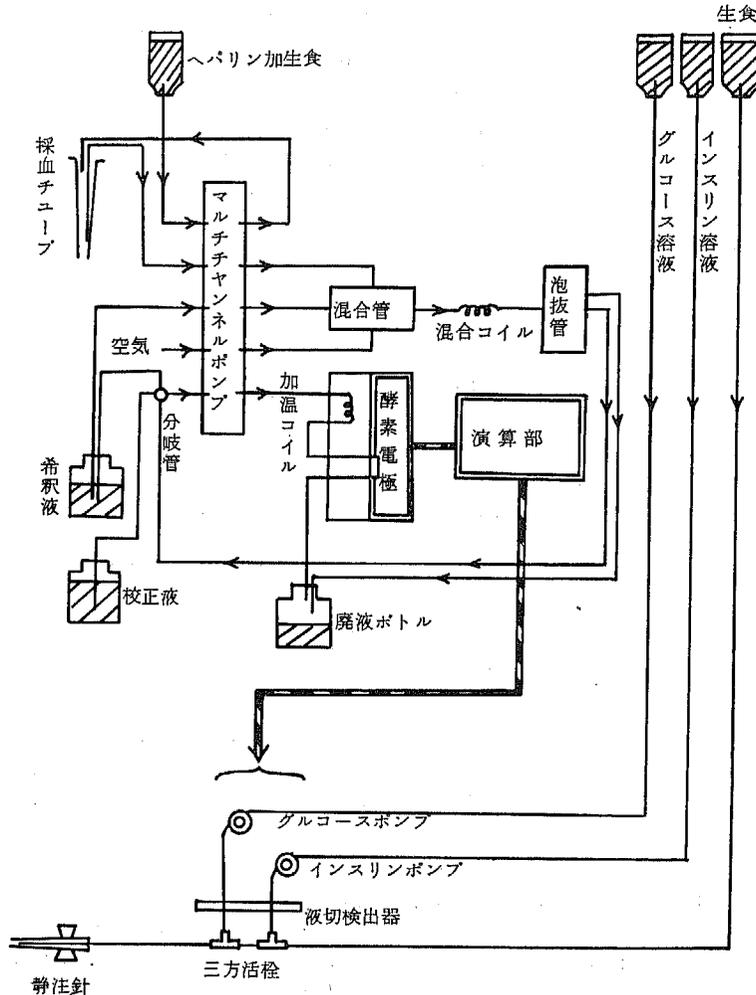


図1 人工膵の構造

1式より IRI を、1式を微分し(2式)、 Δ^2BG を 0 と仮定して ΔIRI を求め、3式に代入すると4式が得られる。 k_1, k_2 に実測値を代入するとインスリン注入式(5式)が得られる。今回使用した人工膵では、1式中の a, b, c を自由に設定できるようになっている。a は実験的に血糖の変動のない空腹時に 0.5, 食事後は 1.0 程度が、b については、ブドウ糖のパルス負荷で、a の 4 倍程度が推定されている⁸⁾。c に関しては、1式より $\Delta BG = 0$, すなわち、血糖が安定した時に、 $IRI = a \cdot BG + C$, $C = IRI - a \cdot BG$, と表され、あらかじめコントロールの目標として設定した血糖値とその時のインスリンの basal の濃度により推定される。今回の症例では $a = 1, b = 4, c = -134$ (設定

血糖値 150mg/dl, この時の basal のインスリンの推定濃度 $16\mu U/ml$) と設定した。

なお、血糖の測定とインスリン注入速度の調節は連続的に行われるため、患者の血糖の変化に対するインスリン注入の追従の遅れは、採血側のチューブで留置部より血液が酵素電極に至るまでの時間(2分)、および、インスリン注入側の dead space による遅れによって決まるが、合計でおよそ4分程度である。

ブドウ糖注入量：ブドウ糖注入量は、注入を開始する血糖値を設定し、これと実測される血糖値との差に比例する部分と、血糖値の変化量に比例する部分の合計として計算がなされる⁹⁾(6式)。今回の症例では、係数をのおおの0.5、ブドウ糖注入開始濃度を100mg/

表4 インスリン、ブドウ糖注入の計算式

$IRI = a \cdot BG + b \cdot \Delta BG + C$	(1)
$\Delta IRI = a \cdot \Delta BG + b \cdot \Delta^2 BG$	(2)
但し IRI: 血中インスリン濃度 BG: 血糖値	
$IIR = k_1 \cdot \Delta IRI + k_2 \cdot IRI$	(3)
但し IIR: インスリン注入量 k_1 : インスリンスペース k_2 : インスリンスペース×分解係数×拡散係数	
$IIR = k_1 \cdot a \cdot \Delta BG + k_2 (a \cdot BG + b \cdot \Delta BG + c)$	(4)
$IIR (mU/kg \cdot min) = 0.0279 \times a \times BG (mg/dl) + (0.157 \times a + 0.0279 \times b) \times \Delta BG (mg/dl \cdot min) + 0.0279 \times c$	(5)
$IG = I_1 \cdot (BG_{ex} - BG) - I_2 \cdot \Delta BG$	(6)
但し IG: ブドウ糖注入量 BG _{ex} : ブドウ糖注入開始血糖値	

dl と設定した。

C その他

血糖の測定は血漿を用い glucose oxydase 法で行った¹⁰⁾。内分泌学的検査は市販の radioimmunoassay kit を用いた。

III 結 果

A 術中および術後1日目

対象患者の下垂体腺腫に対して、昭和62年1月5日に Hardy 手術を行った。人工臓装着下の、術中および

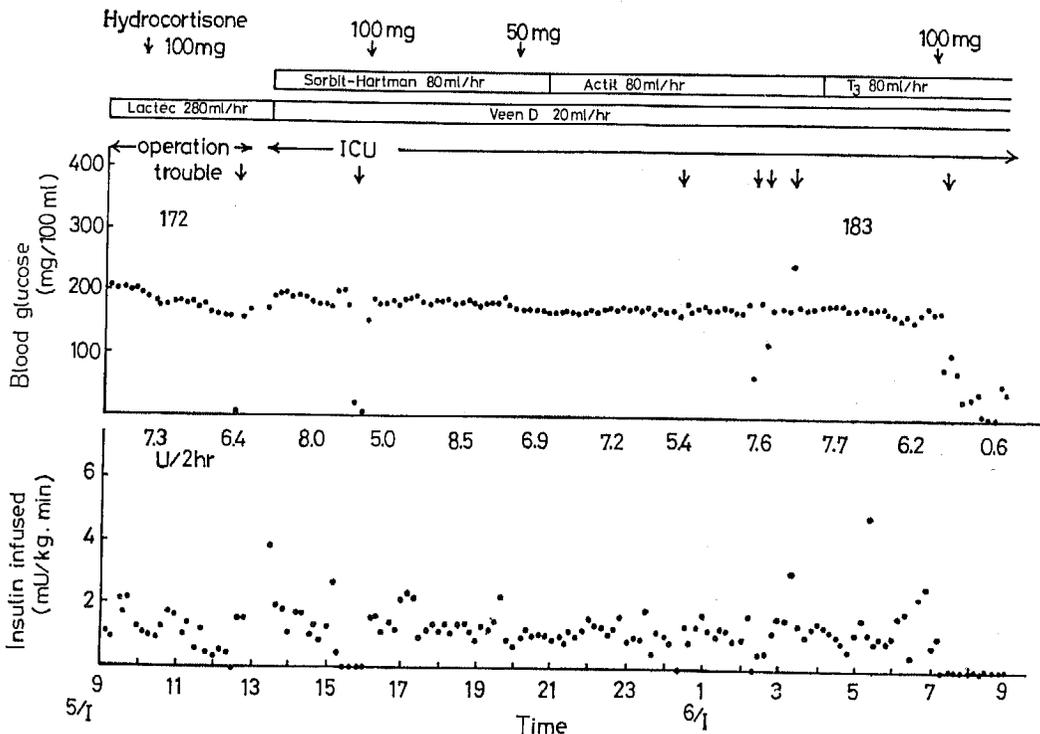


図2 術中および術後1日目の血糖値とインスリン注入量。上段の数値は中検で測定した血糖値、下段の数値は2時間当たりのインスリン注入量。矢印は採血側のトラブルを示す。

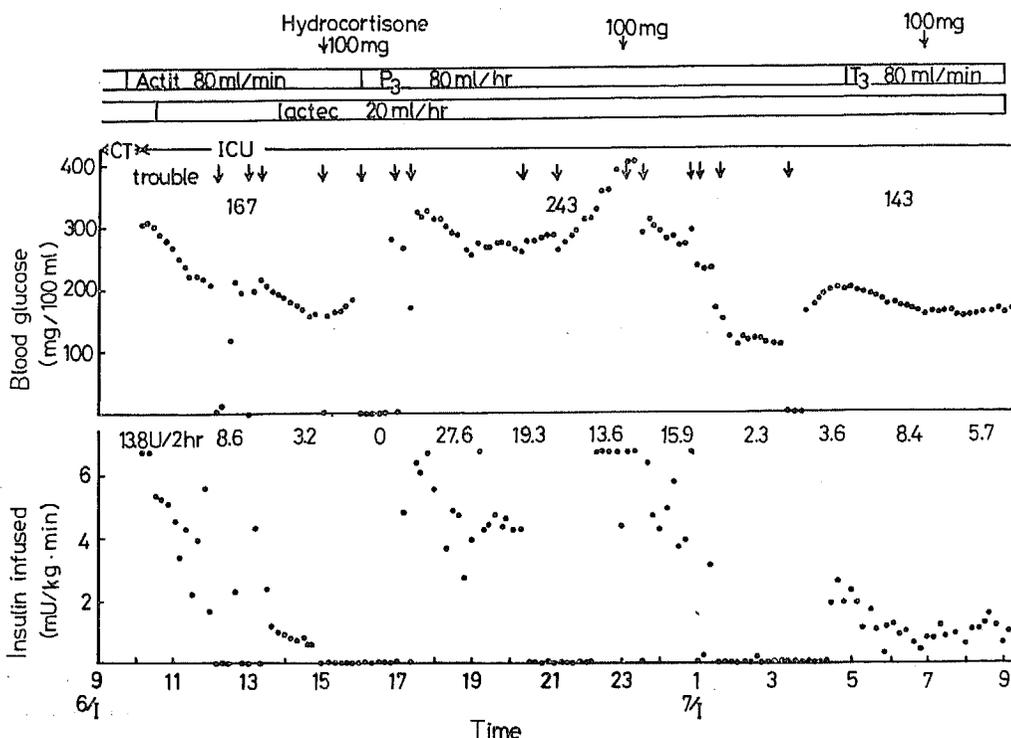


図3 術後2日目の血糖値とインスリン注入量

び術後1日目の血糖値，インスリン注入量を図2に示す。血糖値は150-200mg/dlの間でほとんど一定に保たれた。単位時間当たりのインスリン注入量もほぼ一定量で維持された。この間，ブドウ糖を含む点滴および hydrocortisone の静注を行ったが，血糖値への影響は見られなかった。また，人工膵によりモニターされた血糖値は，中検での測定とほぼ一致した。1日のインスリン注入量は76単位であった。図中の矢印は，採血側のトラブルにより人工膵のポンプの停止したことを示す。下垂体摘除標本については，病理所見より eosinophilic adenoma が確認された。

B 術後2日目

術後2日目では，10時前後ならびに17時より23時まで血糖の上昇がみられた(図2)。10時における血糖の上昇は，CTの検査目的で人工膵をはずした時期に一致する。また，17時～23時の血糖上昇は，採血側のトラブルのため，人工膵のポンプが頻回に停止した時期に一致する。その後，血糖値は100mg/dlまで低下した後に，ほぼ設定値に安定した。2日目のインスリン注入量は132単位であった。また，1日目も2日目

も100mg/dl以下の低血糖になったことはなく，人工膵による血糖コントロールを目的としたブドウ糖の注入は一度も必要としなかった。

C 術後3日目以降

術後，血中 GH 濃度は9ng/mlまで低下したが，糖尿病は改善せず，血糖のコントロールには依然として human NPH insulin を22U/day必要とした。現在，糖尿病と末端肥大症について老年科で管理中である。

IV 考 察

本症例は，糖尿病患者の術中および術後の血糖の管理に対して，人工膵を用いた本学における第1例目である。さらに，本症例での人工膵の使用は，48時間という長時間に及んだ。この症例の糖尿病は，末端肥大症に先行して発症していたと考えられるが，末端肥大症の合併に伴うインスリン抵抗性が予想され，さらに，術前の血糖のコントロールは不良であったため，conventionalな術中，術後の血糖の管理は困難であると予想された。

この症例の経過は、手術前後の血糖管理にあたって、人工膵を使用することにより、予め想定した血糖のレベルに十分に近い値のコントロールを成し得る可能性を示している。また、安全性についても十分に満足のいくものと考察される。何故なら、インスリン注入の基本式が血糖の濃度に比例する部分と変化量に比例する部分との和であるため、血糖が設定値より高いレベルでもインスリンの注入速度は微妙に変化し、急激な血糖の上昇、下降におこりにくいと考えられるからである。今回の症例では作動するような状況はおこらなかったが、低血糖時におけるブドウ糖注入量の計算にも同様の algorithm が用いられており、これも安全性に寄与するものと思われる。

今後、手術時などでの人工膵の使用は一般的になっていくものと考えられるが、この症例は、反面、そのような時に管理上問題となるようなトラブルのいくつかをおこしたという点でも示唆に富むと考えられる。トラブルについては、第1に採血側のルートの安定性の確保が症例によっては困難であることで、使用する血管の選択や管理などに十分な配慮が必要である。また、中心静脈や動脈からの採血の工夫もなされるものと予想される。第2に、検査などで人工膵をはずす時に血糖の上昇がみられることで、これは検査時間に応じて注入量に見合った速効性のインスリンの皮下注を併用するなどの工夫が必要である。

一方、本症例の第2日目の経過中、高血糖の後に、インスリン注入量の過剰により、一旦、血糖が100mg/dl前後に低下した後、所期の設定した血糖値に復した点

は、インスリン注入式におけるパラメータ a, b, c, の設定がやや過大であったことを示している。(ただし、低血糖発作をおこした訳ではなく、ブドウ糖注入機構も作動しない程度であったので、本装置の安全性にかかわる問題とは考えられない。)このパラメータの設定は症例ごとに異なるものと予想され、多数例の経験が必要と考察される。

また、現在使用されている人工膵はいずれのタイプもインスリン注入経路として静脈を使用するため、本症例のように48時間にわたる血糖のコントロールを行った時に、門脈系、肝へのインスリンの供給は少量のまま維持されることになり、特に術後の回復期の患者では、何らかの代謝異常を引きおこす可能性は否定できない。

なお、他施設よりの、手術前後の血糖管理に人工膵を用いた症例の詳細な報告は少ないが、七里らは、膵癌の手術例4例と分娩例1例に、おのおの10時間前後人工膵を使用して、重大なトラブルはなく安定した血糖コントロールが得られたと報告している⁶⁾。また、石田らは、人工膵 model STG-11A の問題点として、採血側の穿刺部位に静脈炎と血栓形成の可能性があり、さらに、採血量が多く(1日40ml程度)長時間の使用に患者が耐えられないと指摘している⁵⁾。

いずれにしろ、これらの点を含め、今後、人工膵の使用にあたっては、血糖の安定した測定のための採血ルートの改良と、インスリン注入経路の工夫などに留意が必要である。

文 献

- 1) Pfeiffer, E. F., Thum, C. and Clemens, A. H. : The artificial beta cell—a continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system). *Horm Metab Res*, 6 : 339-342, 1974
- 2) Santiago, J. V., Clemens, A. H. and Clarke, W. L. : Closed loop and open loop devices for blood glucose control in normal and diabetic subjects. *Diabetes*, 28 : 71-84, 1979
- 3) 景山 茂, 池田義雄 : 人工膵島. *日本臨牀*, 44 (夏季臨時増刊) : 517-523, 1986
- 4) 松岡健平, 浜名元一, 渥屋義仁, 久保 明 : Biostator による糖尿病患者の代謝調節. 小坂樹徳(編), *糖尿病学*, pp. 368-394, 診断と治療社, 東京, 1982
- 5) 石田俊彦, 入野昭三 : 人工膵島に関連して. *現代医療*, 17 : 1431-1438, 1985
- 6) 七里元亮, 河盛隆造, 鮎谷佳和, 菊池幹雄, 笹平智令, 山崎義光, 伯井信美, 八木稔人, 朝川信之, 滝本忠司, 坂東一雄, 桂 賢, 岡部 裕 : ベッドサイド型人工膵島の開発と臨床応用. *現代医療*, 14 : 1951-1959, 1982
- 7) Kawamori, R., Shichiri, M., Goriya, Y., Yamasaki, Y., Shigeta, Y. and Abe, H. : Importance of insulin secretion based on the rate of change in blood glucose concentration in glucose tolerance, assessed by the artificial beta cell. *Acta Endocrinol*, 87 : 339-351, 1978

- 8) 河盛隆造, 鮎谷佳和, 山崎義光, 七里元亮, 阿部 裕: 人工膵 β 細胞による膵摘糖尿病犬の血糖制御, 医用電子と生体工学, 16: 81-88, 1978
- 9) 七里元亮, 山崎義光, 河盛隆造, 森島豊彦, 野村 誠, 八木稔人, 菊池幹雄, 阿部 裕: ブドウ糖注入プログラムを付加した人工膵島の開発. 糖尿病, 23: 47-55, 1980
- 10) Barthelmai, W. and Czok, R.: Enzymatische Bestimmung der Glucose in Blut, Liquor und Harn. Klin Wochenschr, 40: 585-589, 1962

(62. 2. 24 受稿)