糖尿病治療のための closed-loop control system は可能か？

OPINION

順天堂大学名誉教授

河盛 隆造*

インスリンは発見されて95年、いまだに magic, miracle drug である。しかし、現状のインスリン補充療法は皮下投与であり、“生理的な治療”とはいえない。膵より分泌されたインスリンは、まず肝に流入し作用して、肝で分解された残りの半分が全身組織に供給されているのだから。

ホルモンの Drug delivery は、“足りない臓器に、足りない時間帯に、足りない量を十分に”補充することが望まれる。

筆者らは、血糖制御の closed-loop control system、人工膵島の開発を行い、1977年には臨床応用を開始した。静脈より血液を連続的に吸引し、開発した glucose oxidase 固定化過酸化水素電極により、わずか4分の時間遅れで血糖値を正確に測定できるようにした。刻々変動する血糖値とその変化率からインスリン至適注入率を求める式を作成し、コンピュータに静脈内インスリン注入ポンプを制御させた。このベッドサイド型人工膵島は、治療機器や research tool として有用であるが、対象患者は動くことができない。そこで電極を針型とし biomembrane で覆い、筆者の血管内に留置した。正確に血糖値を測定できたが、短期間で血小板などが付着した。しかたなく前腕部皮下組織に留置し、皮下組織間質液ブドウ糖濃度を測定することにした。測定されたブドウ糖レベルは血糖値に比べ低く、かつ食後の血糖値上昇に20分以上遅れてしか上昇しなかった (*Lancet* 1982;2:1129)。

この特許が切れた数年前からこのセンサーを活用した Continuous Glucose Monitor (CGM) が発売された。CGM は、「測定した皮下組織ブドウ糖レベルを、定期的に血液で測定した血糖値に合致するように、かつ時間遅れを補正して、あたかも血糖値であるかのように表示している」といえる。メーカーは補正プログラムを開示すべきであり、利用する医師は“科学者”としてそれを正しく認識し、限界を把握したうえで活用すべきではなかろうか。筆者が危惧するのは、「CGM と Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Pump を結合させ“人工膵臓”として機械任せにすればいい」と期待するムードがあることである。closed-loop control system は、① sensor：時間遅れのない正しい計測、② controller：生体を模倣した緻密な制御プログラム、③ effector：的確な部位へのタイミングよい注入が必須条件である。血糖値を赤外線分光法などを駆使して、経皮的に、あるいは涙液のブドウ糖レベルを測ることができたなどと報道されているが、そのような値を用いて機械任せなどにはできない。

的確な場所、肝にインスリンを供給する手法に関してはどうか。経口インスリン製剤がこの問題点を解決してくれる可能性がある。しかし、大分子タンパク質を腸管から吸収させるには、解決すべき多くの問題点がある。例えば、①胃腸管で薬物を分解させ、②腸管バリアーを通り抜けさせ、③さらに循環中で十分な half-life を確保することなどであろう。たとえ、それらの問題点が解消されたとしても、インスリン吸収が不安定になれば、血糖応答は変動するにちがいない。ところが、筆者らのイヌでの検索から、肝に流入するインスリンの、肝・ブドウ糖放出率やブドウ糖取り込み率に及ぼす効果は、「ハンドルのあそびが大きい」ことが判明している。筋と異なり、肝では少々インスリン量が過剰であろうと過少であろうと、ブドウ糖

処理能に大きな影響がないのである。

最近、皮下注射をしても、肝にのみインスリンを供給する製剤が開発された。polyethylene glycol(PEG)分子をインスリンに結合させた PEG insulin は、筋や脂肪組織に比し、より広い開窓を有する肝類洞内皮細胞間隙を通り抜け、肝にてその作用を発揮する。実際に1型糖尿病患者での安定同位元素を用いた臨床研究により、PEG insulin は肝でのブドウ糖放出率を抑制し、ブドウ糖取り込み率を高め、血糖応答を良好にすること、末梢組織でのブドウ糖取り込み率への影響が少ないことが証明されている (Moore MC *et al. Diabetes* 2014;63:494)。しかし、PEG insulin の効果を慎重に探索した第Ⅱ、Ⅲ相試験の結果、脂肪肝の出現、血中 TG、LDL-C の増加が観測された。末梢組織でのインスリン作用の低下により lipolysis が高まり、肝への FFA と glycerol の供給が高まったなどの結果かもしれない。しかし、このような新たなインスリン製剤の開発がますます活発になるであろう。

以上のように、現状では、生体の血糖制御機構を mimic する closed-loop control system の実現には、多くの breakthrough が必要である。現時点では、血糖値を頻回に測定し、その値を正しく評価してインスリン注射量を緻密に調整していくことを続けていくべきであろう。

**Ryuzo Kawamori : Is it possible to establish closed-loop control system for diabetes treatment?*

Prof. Emeritus, Juntendo University