

生体の仕組みとそれを利用した治療や生活と医療機器

The medical device and lifestyle-therapies by using biological mechanism

○長倉俊明 (大阪電気通信大学 医療福祉工学部) 伏井義人 (大阪大学大学院 医学系研究科)

池内真志 生田幸士 (東京大学大学院 情報工学系研究科)

Toshiaki NAGAKURA, Department of Medical Engineering, Osaka Electro-Communication University

Yoshihito FUSHII, Graduate School of Medicine, Osaka University, Masashi Ikeuchi, Kouji IKUTA Department of Mathematical Engineering and Information Physics, Faculty of Engineering, Tokyo University,

Abstract: As for the living body, life activities are carried on by molecules variously influenced each other. These molecules are synthesized and degraded made from information of their DNA. These material are composed by the substance which took in as food. By nerve and hormone, these are controlled to be within normal limit. Because it becomes the problem of many-bodies, it is difficult to control even if computer is used. However, it is real phenomena that accomplished by the living body. We have been studying practical treatment method of diabetes mellitus by using biological control system.

There are more than 366 million diabetes mellitus patients in the world in 2011, and this disease cause various serious complication. For diabetes mellitus, the insulin injection therapy is common way. Because of quantity of insulin decided by medical experience, it is danger for hypoglycemia attack. As for it is expected for insulin therapy to be done by measuring blood sugar level, but there is not still practical method. We have been studying that insulin valve system driven by blood sugar level change. This system was confirmed by preliminary experiment in vivo. We introduce the trial study using biological control system positively for treatment and prevention of disease.

Key Words: life activities, biological control system, insulin, blood sugar, osmotic pressure

1 はじめに

生体はさまざまに組み合わせられた分子が互いに作用しながら生命活動が営まれている。それらの分子はDNAの情報から合成・分解されたり、食物として取り込んだ物質によって構成される。さらにそれらは一定の値に、神経やホルモンだけではなく、分子同士によって巧みに制御されている。それらの分子を、それぞれ考えることは多体問題になってしまうので、現代の計算機を用いても制御することは困難である。しかし生体は、それをやってのけていることは眼前の事実である。この仕組みを積極的に利用した疾病治療や予防法の取り組みを紹介する。

1-1 生体の体液制御と治療モデルについて

生体の仕組みは分子生化学的に解明されているが、医学的な治療計画を立てるにはシステムダイナミクスとして考える方が適している場合も多い。例えば心不全では心臓のポンプとしての機能が急激に著しく低下した場合は、循環血液量を減らしたり、心臓から血液が拍出を助けるために抵抗(後負荷)を減らす治療を行っている。さらに心筋の収縮力を増やす β 刺激剤による治療を行う。一般には β 刺激剤にはカテコラミンが使用されるが、これは薬剤としてだけではなく交感神経が興奮したときにも分泌される。よって心臓にはこの分子に対するレセプタ(β レセプタ)があるので、精神的に興奮しても心拍数や血圧が上昇する。ところが、大まかには急性心不全治療の方針としては良いが、このようなモデルにも限界が存在する。

慢性期の心不全にも β 刺激剤を用いて心筋を興奮させる治療が、この考え方で行われてきた。ところが、20年ほど前から、全く逆の β 遮断薬の治療が主流になっている。すなわち心不全の心筋には興奮させて収縮させるよりも、心

臓を休ませる治療が主流になったのである。答えが分かって考えてみれば当たり前のことなのかもしれない。心臓が悪い人に興奮しないように指導するのが当たり前で、すなわち、交感神経を興奮させては心臓への負担が増加する。これを知りながらも心臓が興奮する薬剤を飲ませ、安静維持を指導していたことになる。さらに、もう一方の体液の調節にも疑問符が投げかけられている。またこれらは、心臓だけではなく腎臓や電解質・血糖値調節にも影響する。

1-2 生体の電解質制御・浸透圧制御

いろいろと分かってくると心不全の治療の難しさは、心臓の収縮力や後負荷だけの問題ではないからである。例えば心不全では水分・塩分を摂取しないように指導をする。しかし、塩分がどう悪いかは意外と知られていない。塩分、すなわちNaが血中に増加すると、浸透圧で血管の中の血漿量が増加する。すなわち物理現象として血管内へ水分子が拡散する。さらに生体も血中Na濃度を一定に保とうとする。浸透圧により脳から飲水行動を指令する。水を飲めば一時的に濃度は下がり浸透圧は保たれる。さらに余分のNaは速やかに体外へ出したいが、生体は大事なNaを腎臓から尿中として出さないような仕組みが進化の中でできあがっている。そこで生体は無理して尿を多く作り出すために血圧を上昇させ、濾過量を増加させる。血管を収縮させるレニンアンギオテンシン系やHANP (Human Atrial natriuretic peptide) 等が活性化する。そのために血圧は上昇し、心臓の負荷を大きくするので心不全や高血圧には減塩が必須である。さらに心臓の拡張障害で起こる心不全が相当多いことも最近の研究で明らかになってきている。このようになると先のモデルではどうにもならない。しかし、このようなことが分かってきたのも生体システムのモデル化を行ってきたからである。

一方で細胞レベルでも細胞膜のNa-Kポンプが細胞中のNaは細胞外へくみ出され、濃度の非平衡が保たれるので水は細胞内へ流入することに似ている。そのために生物は代謝によってATPを作り続けるために摂食が必要になる。ゆえにNaは循環動態や血圧に影響を与え、特に浸透圧にも大きな影響力を持っている。

2 浸透圧制御を利用した治療

このような減塩は食事の管理で簡単にできるが、同じく浸透圧上昇による多尿になる糖尿病の場合は単に食事を控えるだけでは、軽度の糖尿病以外では治療にならない。さらに難しくしているのは唯一血糖値を低下させるホルモンであるインスリンを調節しなくてはならないからである。また、Na [mEq/L] 以外にも、K [mEq/L], BUN: 血中尿素素濃度 [mg/dL], BS: 血糖値 [mg/dL]も浸透圧に影響を与え、血清浸透圧 π [mOsm]は下記で表すことができる。

$$\pi = 1.8 (Na + K) + BUN/28 + BS/18 \quad \text{正常値 } 290 \text{ [mOs]}$$

ここで、mOs = mmol/Lと考えてよく、BUNとBSの係数は分子量からモル濃度に変換し、電解質の係数は電離度も加味している。これで単位は全てmmol/Lに変換されている。さらに濃度の式のままなのは、下記のファントホッフの式に代入すれば、体温37°Cで考えると簡単に圧力 Π [atm]になるからで、極めて大きな力が内在していることが分かる。

$$\Pi = CRT \text{ [atm]} = 25.45 \times C = 7.38 \text{ [atm]}$$

先に述べたように生体は極めて浸透圧を一定に保つように働いている。ところが糖尿病は、この血糖値の制御だけが破綻した疾病である。すなわち血糖値だけが上昇する疾病であるので、血糖値の上昇時に浸透圧がわずかに上昇する。理論的には血糖値が100 [mg/dL] 上昇するだけで、0.12 [atm]の圧力(血圧にほぼ等しい)が発生する。この力を利用すれば、下記のようなインスリン治療システムが成り立つはずである。このシステムであれば、血糖値の上昇でバルブは開き、インスリンが注入されると、血糖値が下がり、バルブは自動的に閉鎖される。すなわち一切の制御やエネルギー供給も必要なく、インスリン補充療法が可能である。

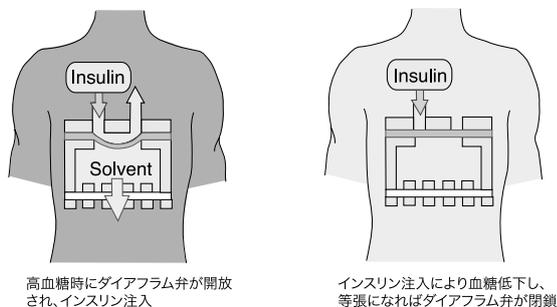


Fig. 1 高血糖によるインスリン注入システム

3 浸透圧制御を利用した治療の確認実験

これを動物実験で動作を確認するために、麻酔下のラットにバルブを移植し、麻酔から覚醒の後に50%グルコース溶液を摂食させ、血糖値とインスリンの注入量を計測した

結果をFig. 2に示す。この結果ではグルコースの摂食により血糖値は一度上昇するが、インスリンが注入されるとともに血糖値は減少することが実証された。

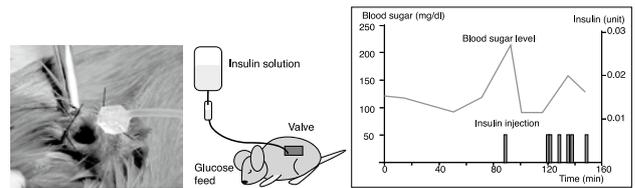


Fig. 2 インスリン注入システムの動物実験

4 生体の制御を利用した治療の考察

国際糖尿病連合 (IDF) は、世界の糖尿病患者数は3億3,600万人以上と2011年9月に報告している⁽¹⁾。糖尿病は腎不全や失明など重篤な合併症と動脈硬化を背景に心筋梗塞や脳梗塞など命に関わる重篤な疾病を引き起こす。これによる社会負担は莫大である。心不全では循環血液量や血管抵抗などの物理的因子を制御する場合と異なり化学量の制御は困難である。自律神経による心不全治療も提案されている⁽²⁾。しかしフレミングの抗生物質の発見のように感染症に対する根本的治療方法が確立されれば死亡率は減少しているが、糖尿病はインスリン発見後も根本的な治療法が確立されておらず、死亡率や罹患率は年々増加の一步をたどっている。もっと良い治療モデルが望まれるが、それでも現実的な治療はインスリン補充療法だけで、この方法でも合併症の発症を遅らすことは報告されており、強化インスリン補充療法の徹底が望まれる⁽³⁾。新しい食事療法も検討されてきているが有効性を示すモデルには至っていない。

よって現実的方法として血糖値上昇によりインスリンを制御する浸透圧駆動糖尿病治療システムを提案した⁽⁴⁾。この背景には血糖値を計測しながら、コンピュータ制御によるインスリン補充療法の先行研究があり、生理的システムをモデル化して設計すれば、分子生化学的制御である血糖制御が機械的PID制御と同等であることが証明されている⁽⁵⁾。我々はこのようなシステムに電力を用いない低侵襲化を提案した新しい治療モデルを検討している。

参考文献

- (1) <http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/IDF-AR2011-EN.pdf>
- (2) Li M, Zheng C, Sunagawa K, et al. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation*. 109(1), 120-124, 2004
- (3) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *LANCET*; 352(9131): 837, 1998.
- (4) T. Nagakura, S. Maruo, K. Ikuta, THE STUDY OF MICRO BLOOD SUGAR CONTROL DEVICE WITHOUT ENERGY SUPPLY FOR DIABETES THERAPY, Transducers' 03, The 12th International Conference on Solid-State Sensors Actuators and Microsystems Technical Digest, Volume 2/2, p.1209-1212, 2003
- (5) 七里元亮, 河盛隆造, 阿部裕 他, 携帯型人工膵島による糖尿病患者の長期血糖制御, 人工臓器, 14(1), 305-308, 1985