



Title	人工膵 $\beta$ 細胞の開発と膵摘糖尿病犬における有用性の検討
Author(s)	鮎谷, 佳和
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32405">https://hdl.handle.net/11094/32405</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	鮎 谷 佳 和
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 4 8 0 7 号
学位授与の日付	昭 和 55 年 2 月 7 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 目	人工膵 $\beta$ 細胞の開発と膵摘糖尿病犬における有用性の検討
論文審査委員	(主査) 教 授 阿 部 裕
	(副査) 教 授 垂井清一郎 教 授 宮 井 潔

## 論 文 内 容 の 要 旨

### [目 的]

糖尿病治療における現行インスリン療法は完全な補充療法とは云い難く、合併症発症の止むなきに至っている。糖尿病患者の最大の問題点である細小血管合併症の発症、進展を阻止するには糖尿病患者の血糖日内変動を出来る限り正常化する必要があるが、未だ血糖値の日内変動を完全に正常化させ得る方法は確立されていない。そこで著者はフィードバック制御系である血糖調節系を制御理論的に把握し、糖尿病患者の失われた膵 $\beta$ 細胞機能を人工的に代替し得る完全治療制御システム、即ち、人工膵 $\beta$ 細胞を開発、膵摘糖尿病犬を用いその妥当性を検討し、臨床応用に資せんとした。

### [方法ならびに成績]

[1] 人工膵 $\beta$ 細胞システム：人工膵 $\beta$ 細胞は以下の3部門をもとにclosed-loop systemを構成した。

a) Continuous Glucose Monitor : dual lumen catheter を用い末梢静脈より持続採血し、auto-analyzerを利用したGOD-Perid法にて血糖値を連続測定した。b) Microcomputer : glucose monitor より得られた情報より、その時点での最適のインスリン注入率を計算する「インスリン注入プログラム」と血糖測定に基づく時間遅れを補正するための「血糖値予測プログラム」を組み込んだ。c) Insulin Infusion Pump : microcomputer により計算されたインスリン注入率はポンプ駆動回路のパルス数に変換されroller-type pumpにより末梢静脈にインスリンを注入した。

### [2] 制御プログラム

a) インスリン注入プログラム：ブドウ糖負荷時、正常犬にみられる血漿インスリン濃度を膵摘糖尿

病犬において再現するべくインスリン注入プログラムを作成した。膵ラ氏島灌流実験等においてブドウ糖刺激に対するインスリン分泌が比例微分動作に基づく事を認め、数理モデルをもとに以下の2式を求めた。

$$IRI(t) = a \cdot BG(t) + b \cdot \Delta BG(t) + c \quad (1)$$

$$\theta \cdot \frac{dIRI(t)}{dt} = IIR - \theta \cdot F \cdot D \cdot IRI(t) \quad (2)$$

(1), (2)式より、インスリン注入率(IIR)を求める(3)式を導いた。

$$IIR = Kp \cdot BG(t) + Kd \cdot \Delta BG(t) + Kc \quad (3)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} IRI: \text{血漿インスリン濃度, } BG: \text{血糖値, } \Delta BG: \text{血糖変化率, } IIR: \text{インスリン注入率, } \theta: \text{インスリン・スペース, } D: \text{インスリン分解率, } F: \text{拡散恒数;} \\ Kp = F \cdot D \cdot \theta \cdot a: \text{比例動作係数, } Kd = (a + F \cdot D \cdot b) \theta: \text{微分動作係数,} \\ Kc = F \cdot D \cdot \theta \cdot c: \text{基礎インスリン分泌恒数} \end{array} \right.$$

(1)式のパラメータ値a, b, cは正常犬においてブドウ糖荷時測定された血漿インスリン濃度を従属変数、血糖値及びその変化率を独立変数とする線型多重回帰分析より求めた。

b) 血糖予測式：血糖測定の時間遅れに対し以下の血糖予測式を用い、実際のインスリン注入率計算に使用した。

$$Gf = Go + \left( \frac{\sum_{i=1}^n (Gi - Go) \tanh \omega_i}{\sum_{i=1}^n (\tanh \omega_i)^2} \right) \tanh m \cdot \omega \quad (4)$$

(Gf: 血糖予測値, Go: 最新血糖測定値, m: 予測先個数,  $\omega$ : あてはめの係数)

[3] 動物実験：上記人工膵 $\beta$ 細胞システムを膵摘糖尿病犬に応用、下記の実験を行った。

(i) 静脈内ブドウ糖パルス負荷 (0.5g/kg体重)

(ii) 静脈内ブドウ糖持続注入 (10mg/kg体重/分, 60分間)

(iii) 経口ブドウ糖負荷 (2g/kg体重)

(iv) 糖尿病性ケトアシドーシスの治療

a) (i) ~ (iii) のいずれの糖負荷時においても膵摘犬の血糖応答曲線は正常犬と同一のパターンを呈し、低血糖の発現を認めなかった。この際、膵摘犬における血漿インスリン動態は正常犬に比し有意差を認めず、正常犬と同様の血漿インスリン動態を再現し得た。

b) 重症のケトアシドーシス治療時、インスリン注入率は血糖値の降下と共に漸減、血糖値は平均血糖降下率 $90 \pm 10 \text{ mg/dl/hr}$ で低下し、低血糖の発見をみる事なく、その後の血糖値を $100 \text{ mg/dl}$ 程度に維持し得た。また、ケトアシドーシスは本治療開始後約3~4時間で消失した。

[総括]

1. 今回開発した人工膵 $\beta$ 細胞システムにより膵摘糖尿病犬の各種ブドウ糖負荷時の血糖値を minute-by-minute basis に制御し得た。

2. 血糖値の比例微分動作に基づいてインスリンを注入する事により、インスリン注入量を最少にして最適の血糖制御が可能であった。その際の血漿インスリン・レベルは生理的範囲内にありかつ正常犬のインスリン分泌動態を再現し得た。

### 論文の審査結果の要旨

本研究は、糖尿病患者の失われた膵 $\beta$ 細胞機能を人工的に代替えしうる完全治療制御システム（人工膵 $\beta$ 細胞）を開発し、膵摘糖尿病犬を用い、その妥当性を検討した結果、本システムにより生理的インスリン分泌動態を再現しえ、糖尿病状態の moment-to-moment basis の生理的血糖制御を可能とした点、学位論文として価値あるものと考ええる。