The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	人工膵島システム開発のためのCounterregulatory System : ブドウ糖およびグルカゴン注入アルゴリズムの作成
Author(s)	笹井, 智令
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33456
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【71】

氏名・(本籍)	笹井智令（ささ い とも のり）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5880 号
学位授与の日付	昭和58年1月31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	**人工膵島システム開発のためのCounterregulatory System —ブドウ糖およびグルカゴン注入アルゴリズムの作成—**
論文審査委員	(主査) 教授 阿部 裕 (副査) 教授 垂井清一郎 教授 坂本 幸哉

論文内容の要旨

〔目　的〕

既に開発した人工膵β細胞システムには，糖尿病患者において健常人のインスリン分泌特性および作用特性をシミュレートすべく，「インスリン注入アルゴリズム」および「パラメータ自己変換プログラム」が組み込まれている。しかし，インスリン治療経過中に起りうる個体特性の変化に伴う低血糖発症の可能性を否定することが出来ず，この人工膵β細胞システムにcounterregulatory systemを付加した，いわゆる人工膵島システムの開発が望まれる。

そこで著者は，インスリン低血糖時の生理的血糖回復曲線をシミュレートすべく，「ブドウ糖注入アルゴリズム」，さらにより生理的と考えられる「グルカゴン注入アルゴリズム」を開発，その妥当性，有用性をインスリン低血糖モデルに適応，検討を加えた。

〔方法ならびに成績〕

ブドウ糖およびグルカゴン注入アルゴリズムは，目標血糖値と血糖値の差に対する比例動作と血糖値の変化率に対する微分動作を基本とし，ブドウ糖あるいはグルカゴン注入までの時間遅れを加味し作成した。

1）ブドウ糖注入アルゴリズム：

$$GIR(t)=Cp[BGp-BG(t-\tau)]+Cd[-\Delta BG(t-\tau)] \quad ①$$

（GIR(t)：ブドウ糖注入率，BG(t)，ΔBG(t)：血糖値および血糖値の変化率，BGp：目標血糖値，Cp，Cd：比例動作係数および微分動作係数，τ：ブドウ糖注入までの時間遅れ）

2）グルカゴン注入アルゴリズム：

$$GnIR(t) = Gp\,[BGp - BG(t-\tau)] + Gd\,[-\Delta BG(t-\tau)] + Gc \text{———} ②$$

GnIR (t)：グルカゴン注入率，Gp, Gd, Gc：比例動作係数，微分動作係数および基礎グルカゴン分泌恒数

膵全摘糖尿病犬のC^{14}-glucoseを用いたtracer実験より末梢静脈内グルカゴン1 ng・kg^{-1}・min^{-1}持続注入時の肝ブドウ糖放出率は0.5～1 mg・kg^{-1}・min^{-1}とする予備実験の成績をもとに，①式Cpを，②式Gpに変換した。Gcは膵全摘糖尿病犬に正常犬と同等の空腹時血漿グルカゴン値を再現すべく，0.4ng・kg^{-1}・min^{-1}と規定した。

2）注入率規定パラメータ決定のための低血糖発症モデル実験：

膵全摘糖尿病犬の血糖値を人工膵島システムにて，80～90mg/100mℓに維持した後，0.1 U/kgのInsulin Actrapidを静脈内パルス負荷し，低血糖を惹起せしめ，その後の血糖制御をブドウ糖あるいはグルカゴン注入アルゴリズム作動下で試みた。その結果，

(1) ブドウ糖注入アルゴリズムにおいて，時間遅れを20分，血糖値の比例動作に基づいてブドウ糖注入をした場合（Cp/Cd/τ＝0.2/0/20），正常犬にみられるインスリン負荷後の血糖回復曲線を膵全摘糖尿病犬に再現しえた。

(2) ブドウ糖注入の時間遅れを4分，かつ比例・微分動作に基づいてブドウ糖注入した場合（Cp/Cd/τ＝0.5/0.5/4），低血糖は速やかに回復しその後の血糖値の動揺を認めなかった。

(3) グルカゴン注入アルゴゴリズムにおいて，時間遅れ10分，血糖値の比例・微分動作に基づいてグルカゴンを注入した場合（Gp/Gd/Gc/τ＝0.2/0.4/0.4/10），(1)と同様の生理的な血糖制御が可能であった。

(4) グルカゴン注入時間遅れを0分，かつ比例・微分動作に基づいてグルカゴンを注入した場合（Gp/Gd/Gc/τ＝0.5/0.5/0.4/0），低血糖は少量のグルカゴン注入により速やかに回復，血糖値の最適制御が可能であった。

〔総　括〕

1）目標血糖値と血糖値の差に対する比例動作と血糖値の変化率に対する微分動作を基本として，注入までの時間遅れを加味した「ブドウ糖注入アルゴリズム」および「グルカゴン注入アルゴリズム」を開発，人工膵島システムのcounterregulatory systemとして組み込んだ。

2）本アルゴリズムを適用する事により，インスリン低血糖発症時の血糖値の最適制御の可能なることを認めた。

以上，ブドウ糖あるいはグルカゴン注入アルゴリズムを付加した人工膵島システムは，人工臓器としての安全性の確保，低血糖患者への治療適応の拡大を可能とすると共に，血糖調節機構の制御特性の解明のresearch toolとしても有用であると考えられた。

論文の審査結果の要旨

本研究はインスリン分泌特性，作用特性をシミュレートしうる人工膵β細胞システムに，膵α細胞機能を加味した治療制御機器，人工膵島の開発目的にある。ブドウ糖あるいはグルカゴン注入アルゴリズムは，血糖値の比例・微分動作に規制されたものであり，その妥当性，有用性を膵全摘糖尿病犬の低血糖モデル実験，さらには臨床応用にて実証した。

以上，開発された人工膵島システムは，人工臓器としての安全性の確保，低血糖患者への治療適応の拡大，さらに血糖調節機構解明の research tool として極めて有用であり，本研究は学位論文に価するものと考える。