

Title	人工膵 $\beta$ 細胞システムのためのパラメータ自己変換プログラムの開発：糖尿病性昏睡と血糖値適応制御
Author(s)	村田, 貞史
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33482">https://hdl.handle.net/11094/33482</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#"></a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	村 田 貞 史
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 5 7 1 7 号
学位授与の日付	昭和 57 年 4 月 27 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β細胞システムのためのパラメータ自己変換プログラムの開発 —糖尿病性昏睡と血糖値適応制御—
論文審査委員	(主査) 教授 阿部 裕 (副査) 教授 中馬 一郎 教授 垂井清一郎

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

生体の血糖調節系の制御特性を論じる場合、インスリン分泌および作用の両特性が重要となる。すでに開発した人工膵β細胞システムのインスリン注入プログラムは、健康人のインスリン分泌特性をシミュレートせんとしたものであるが、糖尿病患者の各種病態に適応した血糖制御のためには、インスリン作用特性を加味する必要がある。そこで著者は、人工膵β細胞適用下で経時的に個体の血糖制御能の変化を把握し、その変化に即応してインスリン注入率規定パラメータを自動的に変換する「パラメータ自己変換プログラム」を開発し、糖尿病性昏睡時の血糖適応制御に応用、その妥当性、有用性を検討せんとした。

### 〔方法ならびに成績〕

#### (1) パラメータ自己変換プログラムの開発

##### a) インスリン注入プログラム

ブドウ糖刺激に対するインスリン分泌特性が血糖値の比例・微分動作に基づくことより次式を用いた。

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

$$IIR(t) = KpBG(t) + Kd\Delta BG(t) + Kc \quad (2)$$

IRI(t) : 目標血漿インスリン濃度, BG(t), ΔBG(t) : 血糖値および血糖値の変化率, IIR(t) : インスリン注入率, Kp = F·D·θ·a : 比例動作係数, Kd = (a + F·D·b)·θ : 微分動作係数, Kc = F·D·θ·c : 基礎インスリン分泌恒数, θ : インスリンスペース, D : インスリン分解率, F : 拡散恒数

## b) 個体のインスリン作用特性の把握とパラメータの変換

対象個体の血糖値の変化率の実測値 ( $\Delta BG(t)$ )の、目標血糖変化率 ( $\Delta BG_p(t)$ )よりの偏位を、個体のその時点におけるインスリン感受性の指標とし、以下の式を作成した。尚、血糖制御目標としての  $\Delta BG_p(t)$  は、健康人経口ブドウ糖負荷時の血糖動態を解析して求めた。

$$1/SI_i = 1/SI_{i-1} + [\Delta BG(t) - \Delta BG_p(t)] / w \text{ ----- (3)}$$

$$a^* = a/SI_i, b^* = b/SI_i, c^* = c/SI_i \text{ ----- (4)}$$

[ $SI_i, SI_{i-1}$  : パラメータ変換前後のインスリン感受性指数,  $w$  : 重みの係数]

(4)式を(2)式に代入し、IIR  $^*(t)$  を求め実行せしめた。

## c) フィルター・システムと不応期間の設定

ノイズ処理のためのフィルター・システムとして hyperbolic tangent 関数を用いる algorithm を作成した。さらにパラメータの変換不応期 (20分) を設けた。

## (2) 動物実験

豚全摘糖尿病犬に Na 3-hydroxybutyrate (0.08 m mol/kg/min), あるいは 3-hydroxybutyric acid (0.08 m mol/kg/min) を持続注入し作成した実験的遷延性ケトーシス (血漿 3-hydroxybutyric acid 濃度 4.99~5.05 m mol/l) や遷延性ケトアシドーシス (血漿 3-hydroxybutyric acid 濃度 5.45~5.46 m mol/l, 動脈血 pH 7.07~7.10) のモデルを作成した。実験的遷延性ケトーシス, ケトアシドーシス状態において、インスリン抵抗性を認めたが、この際パラメータ自己変換プログラムを作動させることにより、血糖値の適応制御が可能であることを認めた。尚、遷延性ケトーシス, ケトアシドーシス状態の血糖適応制御には、血漿インスリン濃度を、それぞれ  $33 \mu U/ml$  以上,  $64 \mu U/ml$  以上に維持する必要がある、インスリン注入量はケトン体非注入時のそれぞれ 1.3~1.9 倍量, 2.6~4.2 倍量を要した。

## (3) 臨床応用

糖尿病性ケトーシス 4 例, ケトアシドーシス 2 例の治療にパラメータ自己変換プログラムを組み込んだ人工膵  $\beta$  細胞を適用することにより、インスリン抵抗性の定量化と血糖値の適応制御が可能であった。

### [総括]

1. 糖尿病の各種病態時における血糖変化率の制御目標血糖変化率からの偏位を、個体のインスリン感受性指数として扱え、その変化に追従しインスリン注入プログラムのパラメータを自動的に変化する「パラメータ自己変換プログラム」を開発、人工膵  $\beta$  細胞に組み込んだ。

2. 本プログラムを適用することにより、遷延性糖尿病性ケトーシス, ケトアシドーシス時の血糖値適応制御が可能となり、かつその際のインスリン抵抗性の定量化が可能であることを認めた。

以上、本システムの応用は、糖尿病の各種病態時の血糖最適制御、適応制御を可能にすると共に血糖調節機構の制御特性解明の 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

既に開発した人工膵 $\beta$ 細胞システムの制御部門には、インスリン分泌特性を simulate したプログラムが組み込まれているが、本論文はインスリン抵抗性を示す場合など糖尿病各種病態時の血糖適応制御のためのインスリン作用特性を加味したプログラムを開発、その妥当性、有用性を検討した。本プログラムは minute-by-minute basis で対象個体のインスリン作用特性を把握し、その変化に即応してインスリン注入率規定パラメータを自動的に変換するものであるが、遷延性ケトーシス、ケトアシドーシス状態（動物モデル実験及び臨床例）に応用、血糖適応制御の可能なことを認め、かつ、この際のインスリン需要量の定量化を可能とした。

本システムの応用は、糖尿病各種病態時の血糖最適制御、適応制御を可能にすると共に、血糖調節機構の制御特性解明の research tool としても有用であり、本論文は博士論文に値すると考える。