



Title	Closed-loopインスリン皮下注入アルゴリズムの開発 : インスリン皮下吸収動態モデルの適用
Author(s)	朝川, 信之
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34907
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	朝川信之
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6715 号
学位授与の日付	昭和 60 年 2 月 26 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	Closed-loop インスリン皮下注入アルゴリズムの開発 —インスリン皮下吸収動態モデルの適用—
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 武信 (副査) 教授 中馬 一郎 教授 岸本 進

論文内容の要旨

(目的)

大阪大学第一内科で開発した人工胰島は、インスリン静脈内注入アルゴリズムにより糖尿病患者の血糖値の最適・適応制御を可能とした。しかし、その長期臨床応用時には、管理の面、安全性の面より問題点も多く、現時点では closed-loop インスリン皮下注入方式の開発が望まれる。

本研究では、インスリン皮下注入時の血漿インスリン応答を数理モデルにより解析、両者間の伝達関数を求ることにより、closed-loop インスリン皮下注入アルゴリズムを試作し、これを組み込んだ人工胰島による血糖制御特性を糖尿病犬および糖尿病患者において検討し、本アルゴリズムの妥当性、有用性を実証せんとした。

(方法ならびに成績)

1) インスリン皮下注入アルゴリズムの作成：

インスリン皮下注入率に対する血漿インスリン応答の伝達関数は、皮下でのインスリン拡散、分解、吸収、血漿でのインスリン消失を考慮したモデル解析により求め、これを基に健常個体の血糖値に対する血漿インスリン動態の関係式を展開、血糖値の比例 (P)、一次微分 (D)、二次微分 (D²) にもとづく closed-loop インスリン皮下注入式 (PDD² 式) を得た。

$$IIR(t) = K_p \cdot G(t) + K_d \cdot \frac{d}{dt} G(t) + K_s \cdot \frac{d^2}{dt^2} G(t) + K_c \dots \dots \dots (1)$$

ここで、時間 t (min) における、IIR(t) は、インスリン皮下注入率 ($\mu U/g/min$)、G(t) は血糖値 ($mg/100 ml$)、K_p、K_d、K_s、K_c は、血糖値の比例動作係数、一次微分動作係数、二次微分動作係数、基礎インスリン分泌恒数である。

2) インスリン皮下注入アルゴリズムによる血漿インスリン動態の simulation :

マイクロコンピューター (MZ-2000[®], Sharp Co) を用いた simulation study において、経口ブドウ糖負荷時の血糖値と血漿インスリン動態を同時に生理的とするには、PDD²式においてパルス状初期注入とその後の負注入を必要とした。その際、負注入を 0 とした場合、血漿インスリン値の頂値の時間おくれと高インスリン血症を来すことを認めた。また、血糖計測上のノイズに対し、注入動作が不安定となることを認めた。一方、二次微分動作を省いた PD 式 (2)式) において、血漿インスリン動態の時間おくれを認めるものの負注入操作は少なく、従って実地応用には負注入を 0 とした PD 式、

$$IIR(t) = K_p \cdot G(t) + K_d \cdot \frac{d}{dt}G(t) + K_c \dots \dots \dots (2)$$

が妥当と考えられた。

2) Closed-loop インスリン皮下注入アルゴリズムによる胰摘糖尿病犬の血糖制御：

脇摘糖尿病犬10頭に体重1kgあたり2gの経口ブドウ糖負荷を行い、本アルゴリズムによる血糖制御を試みた。注入パラメータ($K_p = 0.014$, $K_d = 2.30$, $K_c = -0.79$, large parameters)使用時、血漿インスリン値は前値 $8.0 \pm 1.9 \mu\text{U}/\text{ml}$ 、頂値110分に $65 \pm 8.4 \mu\text{U}/\text{ml}$ を示し、正常犬の血糖上昇期の動態を再現し得たが、3時間以降に高インスリン血症を示した。その結果、血糖値は前値 $93 \pm 5 \text{mg}/100 \text{ml}$ 、頂値40分に $142 \pm 11.6 \text{mg}/100 \text{ml}$ と良好であったが、5時間後には、 $53 \pm 6.3 \text{mg}/100 \text{ml}$ と過制御状態による低血糖の発生を認めた。注入パラメータ($K_p = 0.0056$, $K_d = 0.92$, $K_c = -0.11$, small parameters)適用時、血漿インスリン値は、前値 $9.3 \pm 1.8 \mu\text{U}/\text{ml}$ 、頂値70分に $25 \pm 8 \mu\text{U}/\text{ml}$ と正常犬の血糖下降期の動態を再現した。血糖値は、前値 $84 \pm 4.2 \text{mg}/100 \text{ml}$ 、頂値60分に $168 \pm 14 \text{mg}/100 \text{ml}$ と血糖上昇早期の制御は不充分であったが、5時間後 $92 \pm 17 \text{mg}/100 \text{ml}$ と低血糖の発生を認めず安定した血糖制御が可能であった。

4) Closed-loop インスリン皮下注入アルゴリズムによるインスリン依存性糖尿病患者の血糖制御:

インスリン依存性糖尿病患者5例において食事負荷(450Kcal)を行い、本アルゴリズム(small parameters)作動下の血糖制御を試みた。血漿インスリン値は、前値 $5.6 \pm 1.1 \mu\text{U}/\text{ml}$ 、頂値150分に $49 \pm 11 \mu\text{U}/\text{ml}$ を示し、以後漸減した。血糖値は、頂値90分に $176 \pm 31.4 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ を示した後、5時間後には前値に復帰する血糖制御の遅れを示したが、低血糖発症をみない安定した血糖制御が可能であることを認めた。

(總括)

- 1) 血糖値の比例・微分動作にもとづくclosed-loop インスリン皮下注入アルゴリズムを開発した。
 - 2) 膵摘糖尿病犬の経口ブドウ糖負荷時、適切な注入パラメータの選択により、血糖上昇早期の制御は不充分であるが、低血糖発症をみない安定した血糖制御の可能なことを認めた。
 - 3) 本アルゴリズム作動下のインスリン依存性糖尿病患者の食事負荷時の血糖制御において、食後血糖値を頂値 180~200 mg / 100 ml に制御し、かつ低血糖発生をみない安定した血糖制御が可能であることを認めた。

以上、インスリン皮下吸収動態の数理解析より求めたclosed-loop インスリン皮下注入アルゴリズムを組み込んだ携帯型人工胰島により、糖尿病患者の長期にわたる安定した血糖制御の可能なことを充分

に示唆し得た。

論文の審査結果の要旨

携帯型人工胰島により糖尿病患者の長期にわたる生理的な血糖制御の可能なことが示唆されたが、インスリン静脈内注入方式は管理の面、安全性の面から考え問題も多い。

本論文は、インスリン皮下注入時の血漿インスリン応答を数理モデルにより解析、両者間の伝達関数を求ることにより closed-loop インスリン皮下注入プログラムを開発、これを組み込んだ携帯型人工胰島により糖尿病患者の血糖値を安全に、かつ生理的に近づけた状態で制御しうることを認めたものである。

すなわち、closed-loop インスリン皮下注入プログラムを組み込んだ携帯型人工胰島の長期臨床応用を可能としたものといえる。