



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 微小針型ブドウ糖センサーの開発と携帯型人工膵島への応用   |
| Author(s)    | 山崎, 義光  |
| Citation     | 大阪大学, 1984, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/34923">https://hdl.handle.net/11094/34923</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">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） | やま<br>山                     | さき<br>崎 | よし<br>義 | みつ<br>光 |
| 学位の種類   | 医                           | 学       | 博       | 士       |
| 学位記番号   | 第                           | 6 6 2 3 | 号       |         |
| 学位授与の日付 | 昭和 59 年 10 月 8 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  | 微小針型ブドウ糖センサーの開発と携帯型人工膵島への応用 |         |         |         |
| 論文審査委員  | (主査)                        |         |         |         |
|         | 教 授                         | 阿部      | 裕       |         |
|         | (副査)                        |         |         |         |
|         | 教 授                         | 垂井清一郎   | 教 授     | 田川 邦夫   |

## 論文内容の要旨

### （目 的）

糖尿病治療上の最大の問題点である糖尿病性細小血管合併症の発症・進展阻止には、長期間にわたる血糖の正常化が必要不可欠と考えられている。大阪大学第一内科で開発したベッドサイド型人工膵島は生理的な血糖制御を可能としたが、長期臨床応用は不可能に近い。本研究は、組織内留置型の微小針型ブドウ糖センサーを開発、そのセンサー特性を検討すると共に、本センサーを計測部門とした携帯型人工膵島を試作、膵摘糖尿病犬の血糖制御を試み、その妥当性、有用性を検索せんとした。

### （方法ならびに成績）

#### I 微小針型ブドウ糖センサーの開発とその特性：

白金・陽極，銀・陰極とした針型の過酸化水素電極に，ブドウ糖酸化酵素（200 mg/ml）およびヘパリン（6 mg/ml）添加 2.5 % 二酢酸セルロース液，次に 4 % ポリウレタン液を用い，dip and dry 法により，固定化酵素膜，表層膜を被覆，ブドウ糖センサーを作成した。試作したセンサーは 2 cm 長，0.4 - 1 mm 径である。0.6 V ポーラログラフィ電圧をセンサーに印加，0 ~ 800 mg / 100 ml のブドウ糖添加生理食塩水中で，その出力電流を検討，さらに印加電圧の極性を逆転させた酸素電極方式ブドウ糖センサーの出力電流と比較した。なお，後者の対照電極として，熱処理により酵素を不活化したセンサーを用いた。

- 1) 過酸化水素電極方式および酸素電極方式ブドウ糖センサーの出力電流は 0 - 500 mg / 100 ml のブドウ糖濃度変化に対し，直線性を示した。200 mg / 100 ml のブドウ糖濃度に対する平均（±標準誤差）出力電流は，それぞれ  $7.0 \pm 1.5$ ， $17.6 \pm 3.9$  nA であった。

- 2) 溶存酸素分圧30および80mmHg時の過酸化水素電極方式ブドウ糖センサー出力は、37mmHgの出力を100%とした場合、それぞれ $98 \pm 2$ ,  $106 \pm 3$ %であった。この際のセンサー出力の変動係数(以下C.V.)は酸素分圧変動時 $0.4 \pm 0.1$ %, 分圧一定時 $0.3 \pm 0.1$ %であった。一方、酸素電極方式ブドウ糖センサー出力は溶存酸素分圧30および80mmHg時、それぞれ $97 \pm 2$ ,  $108 \pm 3$ %を示したが、センサー出力のC.V.は酸素分圧変動時 $5.8 \pm 0.4$ %と、分圧一定時 $1.2 \pm 0.1$ %に比し、有意に( $p < 0.01$ )高値を示した。
- 3) 正常犬の背部皮下組織内に、両ブドウ糖センサーおよび対照酸素電極を固定、100%窒素ガス3分吸入負荷、および95%酸素-5%二酸化炭素ガス6分吸入負荷を試み、その際の局所酸素分圧、皮下組織ブドウ糖濃度を連続測定した。過酸化水素電極方式ブドウ糖センサーによるブドウ糖濃度測定値のC.V.は酸素分圧非変動時 $2.8 \pm 0.1$ %, 変動時 $2.6 \pm 0.3$ %であった。一方、酸素電極方式センサーによる測定値のC.V.は酸素分圧変動時 $34.0 \pm 1.4$ %と非変動時 $9.2 \pm 0.6$ %に比し有意に大であった。
- 4) 静脈内ブドウ糖負荷( $10\text{mg/kg/分} \cdot 60\text{分}$ )時の組織ブドウ糖濃度と血漿ブドウ糖濃度の比較において、センサーによる組織ブドウ糖濃度(Y)と血漿ブドウ糖濃度(X)との相関関係は、過酸化水素電極方式では $Y = 0.75X + 27$  ( $r = 0.89$ ,  $n = 69$ ), 酸素電極方式では $Y = 0.68X + 23$  ( $r = 0.67$ ,  $n = 69$ )であった。

## II 携帯型人工膵島システムの試作と、膵摘糖尿病犬の血糖制御:

微小針型ブドウ糖センサーを計測部とし、情報処理・制御部門としてマイクロコンピュータ、治療操作部門としてインスリン注入用ペリスタルティック・ポンプを組み込んだ携帯型人工膵島( $12\text{cm} \times 15\text{cm} \times 6\text{cm}$ 大, 400g重)を試作した。インスリン注入量の決定は、センサー出力電流より計算したブドウ糖値の比例動作および微分動作に基づくインスリン注入アルゴリズムに従った。

微小針型ブドウ糖センサーを4頭の膵摘糖尿病犬の背部皮下組織内に固定、携帯型人工膵島によるインスリン静脈内注入を行い、一日二回食餌摂取時の血糖日内変動の制御を試みた。血糖日内変動の制御状況の指標、平均血糖値、M値、MAGE (Mean amplitude of glycemic excursions) は、非制御時 $462 \pm 12\text{mg}/100\text{ml}$ ,  $217 \pm 6$ ,  $169 \pm 2\text{mg}/100\text{ml}$ に比し、制御時 $117 \pm 2\text{mg}/100\text{ml}$ ,  $4.6 \pm 0.3$ ,  $52 \pm 2\text{mg}/100\text{ml}$ と生理的な血糖制御が可能であった。この際のインスリン注入量は $1.2 \pm 0.2\text{U/kg/日}$ , 尿中ブドウ糖排泄量は $0\text{g/日}$ であった。また、同一センサーにより、3日間の連続血糖制御が可能であった。

(総括)

- 1) 過酸化水素電極方式の微小針型ブドウ糖センサーは酸素電極方式のそれに比し、優れたセンサー特性を有し、組織ブドウ糖濃度の連続計測が可能であった。
- 2) 本センサーを計測部門とした携帯型人工膵島の応用により、糖尿病犬の長期にわたる生理的な血糖制御の可能なことを認めた。

以上、開発した携帯型人工膵島は、①血液の損失のないこと、②フィードバック制御の可能なこと、③小型、軽量であること、などの特徴を有し、糖尿病患者の長期血糖制御の可能性を示唆し、糖尿病治療に極めて有用と考えられた。

## 論文の審査結果の要旨

糖尿病患者の血糖値の長期に亘る最適、適応制御には人工膵島の小型化が必須であるが、システム小型化の問題点はセンサー部門の開発にある。

本論文は、優れたセンサー特性を有する組織内留置可能な微小針型ブドウ糖センサー（過酸化水素電極方式を応用した酵素電極）を開発、これを組み込んだ携帯型人工膵島を試作し、その有用性、妥当性を実証、世界で初めて糖尿病患者の血糖値の長期に亘る、安全かつ生理的な制御を可能とした。