膵全摘出患者に対するインスリン持続注入療法のありかた

—DDS の見地から—

河盛隆造・久保田昌詞・山崎義光・
森島豊彦・久保田 稔・鎌田武信**Ultimate goal of insulin infusion treatment for pancreatectomized patients—from the view point of DDS*

Total pancreatectomized patients has similar pathophysiological aspects with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in absolute insulin deficiency, both hepatic and peripheral insulin resistance, and, the development of diabetic micro—as well as macroangiopathy due to long-term hyperglycemia. Glucagon deficiency in pancreatectomized patients, however, causes more frequent hypoglycemia due to delayed hepatic glucose production and less insulin requirement than in IDDM patients.

The optimal insulin therapy for these pancreatectomized patients is discussed from the viewpoint of drug delivery system (DDS).

1. Targeting: The study of hepatic and peripheral glucose handling in pancreatectomized diabetic dogs revealed that intraportal insulin administration results in a smaller gain in hepatic glucose handling than peripheral insulin administration. This means the superiority of intraportal insulin delivery which appears to be safer and more suitable for attaining stable glycemic control in these patients.

2. Controlled-release: Closed-loop insulin infusion system is optimal especially for postprandial glycemic regulation in these patients because of unstable enteric nutritional absorption, whereas it is still not available due to the lack of glucose sensor for long-term clinical usage. Therefore, frequent insulin dose adjustment based on self-monitoring of blood glucose (SMBG) is the second best.

3. The necessity of safer intraportal indwelling cannula for long-term clinical usage: Intraportal cannulation may provoke portal thrombosis as well as infectious disease. These problems in biocompatibility promoted intraperitoneal delivery in stead. From these viewpoints, ultimate goal of future therapy for diabetes mellitus is discussed.

Ryuzo Kawamori・Masashi Kubota・Yoshimitsu Yamasaki・
Toyohiko Morishima・Minoru Kubota・Takenobu Kamada**key words: insulin, artificial endocrine pancreas, pancreas transplantation, hepatic glucose uptake, glucose utilization*

疾病をより機構的に機能障害として捉え、これを治療薬剤の作用機序と有機的に連結し、臨床の場に応用せんとする、薬剤投与技術の進展は近年めざましいものがある。理想的な drug delivery は、① 投与薬剤の体液内濃度のモニタリングを行

い、至適濃度の設定とその維持、過投与による副作用発症の阻止をめざす therapeutic drug monitoring と、② controlled release かつ targeting を可能とする delivery system を結合したものといえる。インスリン分泌能の欠如した糖尿病患者に対するインスリン療法は、かかる drug delivery 法がもっとも求められるところである。

近年の術前術後の管理技術の進歩に伴い、膵癌

* First Department of Internal Medicine, Osaka University 大阪大学医学部第一内科学教室

はもとより下部胆道系癌の膵浸潤例、さらには慢性再発性膵炎で膵空腸吻合術および膵部分切除術にても疼痛の緩和しない難治性の症例など、膵全摘術の適応は拡大している。膵全摘後の予後は原疾患によって大きく異なるが、膵内外分泌機能喪失に対する代替治療、わけでもインスリン療法による糖尿病管理は患者の予後に大きく影響し、社会復帰のためにも重要な課題である。

膵全摘患者の内分泌代謝動態は、自己免疫反応による膵B細胞の選択的破壊によって発症するインスリン依存型糖尿病患者と種々の点で一致する一方、相違点も多い。本稿では膵全摘糖尿病の病態の特徴を概観し、膵全摘糖尿病のインスリン療法のありかたをDDSの観点から考察したい。

膵全摘糖尿病の内分泌代謝病態

(1) 内因性インスリン分泌の完全枯渇

膵はインスリン、グルカゴン、ソマトスタチン、膵ポリペプチドなどのホルモンを分泌している。膵全摘糖尿病は内因性インスリン分泌の完全枯渇状態であり、選択的な膵B細胞破壊によって発症するインスリン依存性糖尿病(IDDM)に類似の病態をきたすが、同時に存在する膵グルカゴンの欠如が異なった病態を生じる。一方、ソマトスタチンや膵ポリペプチドの脱落症状はこれまでのところ明らかにされていない。

(2) インスリン抵抗性

膵全摘糖尿病患者のインスリン感受性に関してはまだ報告が少なく、一定の見解は得られていない。Yki-Järvinen¹⁾らは、glucose clamp法により膵性糖尿病患者のブドウ糖代謝率は健常人より47%、IDDM患者より21%も有意に低かったと報告をしている。さらに $3\text{-}^3\text{H}$ -glucoseを用いて肝糖産生率を検討し、膵性糖尿病患者でも健常人と同程度に肝糖産生が抑制されたことから、膵性糖尿病患者のインスリン抵抗性の主座は肝ではなく筋肉組織であると結論している。一方、Muggeo²⁾は、膵全摘患者を含む膵性糖尿病患者のインスリン感受性はIDDM患者に比して良好であると報告している。近年、高血糖の持続がインスリン分泌を障害し、筋肉組織や肝のインスリン抵抗性を高めるとのglucose toxicityの考えが広く受け入れられている³⁾。膵全摘糖尿病においても

その血糖制御の困難さから高血糖を招来し、これがインスリン抵抗性を増悪する大きな要因となっていると考えられる。

(3) 糖尿病性合併症

長期にわたる高血糖持続は、糖尿病性細小血管合併症・動脈硬化症を発症・進展させる。膵全摘糖尿病においては原疾患の予後が必ずしもよくないため、合併症に関する報告は少ない。Kadowaki⁴⁾は膵全摘糖尿病発症後10年以上経過した糖尿病性腎症の症例を報告している。また、慢性膵炎の全摘後13年の生存例の報告では術後8年で単純性網膜症が、12年で増殖性網膜症が出現し13年目には持続性蛋白尿の出現をみている⁵⁾。膵全摘後の予後が今後改善されるにつれて糖尿病性合併症を持つ患者が増加することが予想される。

(4) 低血糖

膵全摘糖尿病においては膵グルカゴン欠如により低血糖時の迅速な肝糖放出増加がみられず、低血糖に対する防御機構が減弱している⁶⁾。さらに外分泌機能の廃絶に伴う消化吸収障害も低血糖発症の重要な要因となる。Yki-Järvinen¹⁾は膵性糖尿病患者の空腹時肝糖産生率は健常人のそれより有意に高値であったが、膵全摘糖尿病と他の膵疾患による糖尿病では差がなかったと報告している。しかし、末梢インスリンレベルは膵全摘糖尿病患者の $3.2 \pm 1.6 \text{ mU/l}$ に対して他の膵性糖尿病では $11.5 \pm 3.7 \text{ mU/l}$ で、膵全摘糖尿病では肝糖産生が末梢インスリンレベルに不相応に低値であり、このような肝糖産生制御不全が膵全摘糖尿病患者の頻回の低血糖発作の要因であろうと述べている。Kreutzenberg⁷⁾は膵全摘糖尿病患者においてglucose turnoversや肝糖新生の指標であるglucose recyclingがIDDM患者に比し有意に低下しているが、グルカゴンの補充療法にて改善したと報告している。グルカゴンの補充療法は逆にインスリン抵抗性を悪化せしめる可能性もあり⁸⁾、今後の検討が必要である。

(5) インスリン需要量

インスリン分泌の完全枯渇状態である膵全摘糖尿病は、24時間にわたるインスリン基礎分泌と、毎食事摂取時の追加分泌を過不足なく、安定して供給しなければならない。筆者らは膵全摘糖尿病犬に種々の注入率でインスリンを門脈内に投与

図1 Comparison between effects of portal low dose and peripheral low dose insulin delivery by artificial endocrine pancreas on plasma glucose, plasma insulin, insulin infusion rates and glucose fluxes. * $P < 0.05$

し, tracer を用いて肝ブドウ糖産生率と全身ブドウ糖利用率を解析した結果, $200 \sim 250 \mu\text{U/kg/min}$ の門脈内インスリン注入率が, 空腹時正常犬と同様の肝ブドウ糖産生率, 全身ブドウ糖利用率を再現し, 正常血糖値を維持することを認めた⁹⁾. これにより, 健常人では1日 $17 \sim 22 \text{ U}$ の基礎インスリン分泌を有することを示している. 内因性インスリン分泌のまったく欠如したインスリン欠乏性糖尿病患者では, この量を基礎量として補い, さらに食後の血糖制御のための追加量を補充する必要があるが, 膵全摘糖尿病は膵性グルカゴンが欠如している分, IDDM 患者よりも少量のインスリンでコントロール可能であるとの報告が多い^{1,10)}.

膵全摘糖尿病

かかる膵全摘患者に対するインスリン療法のありかたを DDS の観点から考察したい.

(1) targeting, 門脈内インスリン投与は必要か?

膵B細胞より分泌されたインスリンは生理的には門脈内に還流し, 肝において約50%取り込まれたあと, 体循環に入り, 主として筋組織において作用する. DDS の targeting として生理的な門脈へのインスリン注入が末梢静脈への注入に比し血糖制御上, 優位か否かについては種々議論されてきた¹¹⁻¹⁶⁾.

筆者らは人工膵島を用い, 膵全摘犬の門脈内, あるいは末梢静脈内にインスリンを注入, ブドウ糖負荷時の血糖制御を試み, 同時に $3\text{-}^3\text{H-glucose}$ を tracer として, 肝ブドウ糖産生率(Ra), 全身ブ

図2 Comparison between effects of portal high dose and peripheral low dose insulin delivery by artificial endocrine pancreas on plasma glucose, plasma insulin, insulin infusion rates and glucose fluxes. * $P < 0.05$

ドウ糖摂取率(Rd)を、動静脈濃度較差法より片側後肢のブドウ糖摂取率(Ex)を計測した^{15,18)}。末梢静脈内注入時の生理的血糖制御に要したインスリンを門脈内に注入した際、末梢血インスリン濃度は低値を示したが、血糖応答反応、肝ブドウ糖産生率、全身ブドウ糖摂取率は両者間で差を認めなかったのに対し、片側後肢のブドウ糖摂取率(Ex)は末梢静脈注入時に有意に高値であった(図1)。そこで、門脈内に2.5倍量のインスリンを注入し、末梢血インスリン動態を、末梢静脈内注入時と同一としたところ、血糖応答動態、glucose fluxesもともに末梢静脈内注入時と同一となった(図2)。さらに、この2.5倍量のインスリンを末梢静脈内に注入した際には、末梢静脈内インスリン濃度は再び高値となり、肝ブドウ糖産生率(Ra)には有意な差異を認めなかったものの、全身ブドウ糖摂取

率(Rd)、片側後肢のブドウ糖摂取率(Ex)は同量の門脈内インスリン注入に比し有意に高値となった。この際、血糖値も末梢静脈内投与時のほうが有意に低値を示した。

かかる事実は、① 門脈内と末梢静脈内インスリン注入では、血糖制御におけるブドウ糖処理部位に偏りがあること、すなわち門脈内投与時には肝優位となり、末梢組織のブドウ糖摂取率は末梢血血漿インスリン濃度に依存すること、② 門脈内注入の制御の利得が小であること、すなわち正常血糖を得るインスリン注入量の範囲が大であること、を意味する。後者は、車の運転にたとえればハンドル操作の遊びが大ききことを意味している。この事実は、膵グルカゴン欠如のために低血糖に対する防御機構が減弱している膵全摘患者において、安定かつすぐれた血糖管理を継続するう

表 1 Total insulin responses, M value and insulin sensitivity during hyperglycemic clamp studies in normal control dogs (N/C), Left-segmentally pancreatectomized dogs (PPx), Left-segmentally pancreatectomized dogs with gastroduodeno-caval shunt (Tx). Glucose solution was infused via either peripheral (PE) or portal vein (PO). Total insulin response was calculated as mean of plasma IRI during 120 min.

		total insulin responses(I) (μ U/ml)	M value (mg/kg/min)	insulin sensitivity M/I
PE	N/C	38.1 $\pm$ 1.2	15.7 $\pm$ 0.5	0.412 $\pm$ 0.013
	PPx	32.2 $\pm$ 1.4*	11.0 $\pm$ 1.4*	0.342 $\pm$ 0.043
	Tx	39.8 $\pm$ 1.5#	12.1 $\pm$ 0.7*	0.304 $\pm$ 0.018*
PO	N/C	37.7 $\pm$ 2.4	24.0 $\pm$ 1.3	0.637 $\pm$ 0.034
	PPx	29.3 $\pm$ 1.3*	21.4 $\pm$ 1.2	0.730 $\pm$ 0.041
	Tx	36.9 $\pm$ 1.1#	17.6 $\pm$ 0.9*#	0.476 $\pm$ 0.024*#

*: P<0.05 vs N/C. #: P<0.05 vs PPx

えて重要である。

さらに、筆者らは門脈内インスリン投与の優位性を脾移植の手法を用い、脾自家移植犬にて追究した¹⁹⁾。脾左葉(脾動静脈によって支配される脾尾部と脾体部の一部)を摘除し、下脾十二指腸静脈を結紮して残存脾からの主たる流出静脈を胃十二指腸静脈のみとし、この門脈への流入を保持した摘除群と、胃十二指腸静脈を門脈より切離し、下大静脈と端側吻合して、残存脾からの血流を直接、体循環に還流した shunt 群(脾左葉摘除兼 gastroduodeno-caval shunt 犬)、ならびに参考として正常群において、経門脈または経末梢静脈ブドウ糖負荷による高血糖クランプを施行し、その際のインスリン分泌・作用特性を比較検討した。クランプ時の 120 分間のインスリン分泌はブドウ糖投与経路によらず、正常群に対して摘除群で有意に低下したが、shunt 群では摘除群より有意に上昇し、正常群と有意差を認めなかった。経末梢静脈ブドウ糖負荷時のブドウ糖摂取率(M値)は、摘除群と shunt 群では正常群より有意に低下し、摘除群と shunt 群には有意差はなかった。

しかし、経門脈ブドウ糖負荷時のM値は正常群と摘除群には有意差を認めず、shunt 群では他群より有意に低値であった(表1)。このM値を 120 分間の Σ (IRI)の時間平均(I; total insulin response)で除したM/Iは全身組織のインスリン感受性をあらわすが、ブドウ糖投与経路にかかわ

らず摘除群に比して shunt 群で有意に低下していた。この成因として shunt 群では相対的な門脈内低インスリン血症により肝臓でのブドウ糖摂取が低下したためと考えられ、門脈内ブドウ糖負荷時の肝臓でのブドウ糖摂取の亢進には肝臓が十分に insulinization される必要がある¹²⁾ことが示唆された。

かかる成績により、① 門脈内インスリン流入は肝の糖代謝への関与をより高めて糖処理能を高めること、② 一方、末梢路への直接注入時には末梢血インスリンレベルを高めることにより肝臓での低下したブドウ糖処理能を補償していること、が示唆され、インスリン投与経路としての門脈の臨床的優位性を立証した。

(2) controlled release の実現法

真の厳格な血糖制御遂行のためには、個体特性の変化に即応した moment-to-moment basis のインスリン投与が必要であり、そのためにはフィードバック制御可能な、いわゆる治療制御システムの適用が必須である。すなわち、血糖連続計測→インスリン投与量決定→インスリン投与→血糖モニターによる治療効果の評価を、on line, real time で実践する人工膵島は糖尿病患者においても健常人と同様に、血糖日内変動をきわめて狭い範囲内の血糖制御を可能ならしめる²⁰⁾。しかし、長期にわたる血糖連続測定が困難なために現時点においては人工膵島の長期連用はむずかし

い。したがって、一般臨床の場合においては、血糖自己測定値、HbA_{1c}、血漿フルクトサミン、尿糖、尿ケトン体などの情報を利用し、さらに皮下投与インスリンの pharmacokinetics (各製剤についての、皮下注射後の血中インスリン動態、すなわち投与量との関係、血糖降下作用を有する血中濃度達成に至る時間、消失時間、など)を熟知したうえで、もっとも適したインスリン製剤、量の選択を行わねばならない。インスリン補充療法においては、対象患者のインスリン需要と、体外からのインスリン供給のミスマッチをできる限り最小限にとどめることが目標となる。

膵全摘糖尿病患者においては原疾患により全身状態が大きく左右され、結果的にインスリン感受性が変動しやすいこと、また、膵外分泌機能喪失に伴う消化吸収不良により、インスリン需要量も大きく変動する可能性がある。したがって、IDDM 患者に対する治療と同様に、きめこまかなインスリン投与量の調整が必須となる。具体的には、食間と夜間の“基礎インスリン量”と各食事時間帯の“追加インスリン量”の両者を補充すべく強化インスリン療法を遂行し、追加インスリン量として毎食前に速効型インスリンを、基礎量を眠前1度、あるいは朝夕2度の中間型製剤を投与する。加えて血糖自己測定(SMBG)などにより頻回の血糖情報を得て、インスリン投与量を修正していくべきである。

(3) 植え込み型インスリン注入ポンプと門脈内長期留置可能 cannula の必要性

真の厳格な血糖制御遂行のためには、フィードバック制御可能な治療制御システムの適用が必須であり、したがって、人工臓器学的には、門脈内にインスリンを注入しうる植え込み型人工膵島の開発が長期応用のため待望されている。

超小型ブドウ糖センサの長期臨床応用がいまだ広く行われない現状において、近年、センサを有さない植え込み型インスリン注入ポンプの応用が積極的に行われはじめた。International Society for Artificial Organ (ISAO) の一専門部会である International Study Group on Diabetes Treatment with Implantable Insulin Delivery Devices (ISGIID) は植え込み型注入システムの適応について討議を重ね、植え込み型インスリン注入ポン

プの絶対的適応症例として、① 体外性皮下インスリン注入ポンプにて血糖管理が unstable であり、静脈内、腹腔内インスリン注入においてのみ血糖制御が可能なもの、② 糖尿病性腎症のために腎移植をうけたもの、をあげ、それ以外にも、③ 妊娠前、中、厳格な血糖管理を得んとするもの、④ 痛みの強い糖尿病性神経障害患者、さらに、⑤ 膵全摘患者も適応としている。

Saudek ら²¹⁾は18人のIDDM患者に3カ月間、連続皮下インスリン注入療法(CSII)あるいは頻回インスリン注射療法(MIT)を行い、その後、programmable implantable insulin pump を埋め込み、4~25カ月(平均18カ月)followした。HbA_{1c}や平均血糖値はCSIIやMITで改善し、ポンプ植え込み後、さらに改善した。ポンプ植え込み前後で一日総インスリン投与量、空腹時血漿遊離インスリン濃度は変化しなかった。重症低血糖発作、ケトアシドーシスはまったくなかった。しかし、1例でポンプ故障で交換、4例でカテーテル端が大網にとりまかれ、注入不能となった。以上の結果は複雑な機能を持つ implantable pump の寿命は約2年であることを示している。

人工臓器は、治療と直結した man-machine system であり、植え込み部門は man と machine の interface であるため、長期応用には種々の問題点の解決や fail-safe の確立が今後、一層必要となる。ポンプ自体の hardware failure に関しては、植え込み前の安全性、信頼性、耐用性がより緻密に検索されるべきであるのみならず、植え込み後に、いかにしてその異常を知るかが、今後に残されたもっとも重要な点と考えられる。

既述のごとく門脈はインスリン注入経路として理想的であるが、門脈系細静脈へのインスリン投与は、感染、血栓症を惹起する危険性があり、一般化していない。Shishko ら²²⁾はIDDM患者6人に臍静脈を介して門脈内にcannulaを留置し、4カ月にわたり血糖制御を試み、末梢静脈内注入よりも良好な血糖管理・代謝制御を達成した。この間、感染や血栓症などの発症は避けられたと報告している。今後、さらに症例数を増やして検討されねばならないが、門脈内インスリン投与の推進のために大きな前進といえる。しかしながら、現実にはカテーテルの長期耐用性の面から植え込

み型注入ポンプのインスリン注入部位として腹腔内注入例が約半数にみられる。腹腔内投与インスリンは、門脈内に注ぎ肝に直接到達することから、末梢静脈内や皮下投与に比し生理的と考えられてきたが、pharmaco-kineticsの検索から、腹腔内投与インスリンは、① 腹腔内の注入部位の差異により吸収動態が変化すること、② 吸収のパラツキが大なること、③ 吸収されたインスリンの大部分はリンパを介して血中に入ること、などが判明し、皮下注入時と同様に、安定したインスリン供給の困難さが示唆されはじめている。よって将来は、すぐれた bioadaptability を有する生体材料を用いた静脈カテーテルによる腹腔内静脈投与が一般的になると考えられる。

これらの問題が仮にすべて解決されたとしても open-loop control system の限界は明白であり、closed-loop control system の完成が待望される。筆者らは、長寿命植え込み型ブドウ糖センサ開発の困難な今日、人工膵島開発の努力目標を、テレメトリー・システムを応用し、体外に装着する計測部門と、植え込み型制御・治療操作部門を切り離した人工膵島の完成においている。植え込み型インスリン注入ポンプの臨床応用から得られた多くの merit, demerit は、これは次代の開発研究過程に大いに貢献するものと考ええる。

おわりに

インスリン完全欠乏の IDDM に対するインスリン代替療法として現行の膵移植は、拒絶反応の早期発見のため膵外分泌を膀胱に drainage する手術法が汎用されている。この結果、膵移植片の静脈還流は手技的に骨盤腔内大循環系へ直接に還流させざるをえず、末梢の高インスリン血症と血糖制御不良を招来している。今後の膵全摘患者に対する膵移植の増加に伴い同様の問題は不可避である。門脈系へ膵静脈還流と、安全な膵外分泌処理法を並立できる手術法の開発が強く期待される。

同じ見地から、インスリン持続注入療法は理想的には埋め込み型 closed-loop 人工膵島による門脈内インスリン持続注入が望ましい。人工臓器は臓器移植とともに欠損機能を代替することを目指しているが、完全機能代行臓器としての人工膵

島は既述の諸問題により実現していない。しかし、これが実現すればこの利用は環境的に障害がないと考えられる。

一方、膵移植は、使用できる臓器は存在するが、それを有効適切に応用する環境が整っていないため、わが国においてはきわめて少数例に留まっている。しかし、両者の治療法は車の両輪のように本来、補完しあうべき関係にあり、医療の場において両者を一体化した医療システムの構築が強く望まれる。

文 献

- 1) Yki-Järvinen, H., Kiviluoto, T., Taskinen, M.-R. : Insulin resistance is a important feature of patients with pancreatogenic diabetes. *Metabolism* 35 : 718-727, 1986.
- 2) Muggeo, M., Moghetti, P., Faranato, P. P., Valerio, A., Tiengo, A. et al. : Insulin receptors on circulating blood cells from patients with pancreatogenic diabetes : a comparison with type 1 diabetes and normal subjects. *J. Endocrinol. Invest.* 10 : 311-319, 1987.
- 3) Rossetti, L., Giaccari, A., DeFronzo, R. A. : Glucose toxicity. *Diabetes Care* 13 : 610-630, 1990.
- 4) Kadowaki, T., Hagura, R., Yamaoki, K., Kajinuma, H., Kuzuya, N. et al. : Nodular Glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson) after total pancreatectomy. *Diabetes Care* 10 : 536-537, 1987.
- 5) 和田正久・監修：膵全摘術後長期生存例。糖尿病診療のポイント。金芳堂、京都、1983、p 276-277.
- 6) Horie, H., Matsuyama, T., Nanba, M., Itoh, H., Nonaka, K. et al. : Responses of catecholamines and other counterregulatory hormones to insulin-induced hypoglycemia in totally pancreatectomized patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 59 : 1193-1196, 1984.
- 7) Kreutzenberg, S. V. D., Maifreni, L., Lisato, G., Riccio, A., Trevisan, R. et al. : Glucose turnover and recycling in diabetes secondary to total pancreatectomy : Effect of glucagon infusion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70 : 1023-1029, 1990.
- 8) Bajorunas, D. R., Dresler, C. M., Horowitz, G. D., McDermott, K., Jeevanadam, M. et al. : Basal glucagon replacement in chronic glucagon deficiency increases insulin resistance. *Diabetes* 35 : 556-562, 1986.
- 9) Vranic, M., Kawamori, R., Pek, S., Kovacevic, N., Wrenshall, G. A. : The essentiality of insulin and the role of glucagon in regulating glucose turnover during strenuous exercise. *J. Clin. Invest.* 57 : 245-255, 1976.
- 10) Linehan, I. P., Lambert, M. A., Brown, D. C., Kurtz, A. B., Cotton, P. B. et al. : Total pancreatectomy

- for chronic pancreatitis. *Gut* 29 : 358-365, 1988.
- 11) Botz, C. K., Leibel, B. S., Zingg, W., Gander, R. E., Albisser, A. M. : Comparison of peripheral and portal route of insulin infusion by a computer controlled insulin infusion system (artificial endocrine pancreas). *Diabetes* 25 : 691-700, 1976.
 - 12) Stevenson, R. W., Parson, J. A., Alberti, K. G. M. M. : Comparison of the metabolic responses to portal and peripheral infusions of insulin in diabetic dogs. *Metabolism* 30 : 745-762, 1981.
 - 13) Fischer, L., Rizza, R. A., Hall, L. D., Westland, R. E., Haymond, M. W. et al : Comparison of peripheral and portal venous insulin administration on postprandial metabolic responses in alloxan-diabetic dogs. Effects of identical preprogrammed complex insulin infusion waveforms. *Diabetes* 31 : 579-584, 1982.
 - 14) Ishida, T., Chap, Z., Chou, J., Lewis, R. M., Hartley, C. J. et al : Effects of portal and peripheral venous insulin infusion on glucose production and utilization in depancreatized, conscious dogs. *Diabetes* 33 : 984-990, 1984.
 - 15) Morishima, T., Kubota, M., Saito, Y., Kawamori, R., Shichiri, M. et al : Physiological significance of intraportal delivery of insulin on glucose regulation. Advanced models for the therapy of insulin-dependent diabetes. (ed. Brunetti, P., Waldhausl, W. K.), Raven Press, New York, 1987, p35-39.
 - 16) Albisser, A. M., Nomura, M., Greenberg, G. R., McPhedran, N. T. : Metabolic control in diabetic dogs treated with pancreatic autotransplants and insulin pumps. *Diabetes* 35 : 97-100, 1986.
 - 17) Krusch, D. A., Brown, K. B., Calhoun, P. C., Freedlander, A. E., Kaiser, D. L. et al : Peripheral insulin release after pancreatic resection : The effect of decreased β -cell mass with systemic or portal drainage. *Endocrinology* 123 : 426-432, 1988.
 - 18) 久保田 稔 : 門脈内インスリンの血糖制御. *糖尿病* 33 : 373-378, 1990.
 - 19) 久保田昌詞 : 脾静脈大静脈還流の血糖制御特性に及ぼす影響—脾左葉摘除兼 gastroduodeno-caval shunt 犬における検討—. *糖尿病* 33 : 199-204, 1990.
 - 20) Kawamori, R., Shichiri, M. : The needle-type glucose sensor and the wearable artificial endocrine pancreas. *Diabetes* 1985. (ed. Serrano-Rios, M., Lefebvre, P.J.), Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1986, p1015-1019.
 - 21) Saudek, C. D., Selam, J.-L., Pitt, H. A. : A preliminary trial of the programmable implantable medication system for insulin delivery. *N. Engl. J. Med.* 321 : 574-579, 1989.
 - 22) Shishko, P. I., Kovalev, P. A., Goncharov, V. G., Zajarny, I. U. : Comparison of peripheral and portal (via the umbilical vein) routes of insulin infusion in IDDM patients. *Diabetes* 41 : 1042-1049, 1992.