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 —

大阪大学医学部内科学第一講座

(指導: 阿部 裕教授)

村 田 貞 史

The Development of Self-Adaptive Control Algorithm for Blood Glucose Concentration for an Artificial Beta Cell

— Adaptive Blood Glucose Control in Diabetic Ketosis and Ketoacidosis —

Teishi MURATA

First Department of Medicine,
Osaka University Medical School,
Osaka, Japan

(Director: Professor Hiroshi Abe)

In the computer algorithms of the bedside-type artificial beta cell system developed originally in the First Department of Medicine, Osaka University Medical School, insulin is infused in a proportional plus derivative control action to blood glucose concentrations in order to simulate the insulin secretion of healthy subjects. With this system the perfect physiological normalization of circadian profiles of blood glucose in diabetics has been established. However, in order to apply this artificial beta cell thus developed to diabetics in various conditions, such as those who have low insulin sensitivity, those who have super-normal insulin sensitivity, or brittle diabetics whose insulin sensitivity may change unpredictably, it is necessary to manually change parameters, deciding insulin infusion rate for the adaptive control of blood glucose in accordance with the individual ability to regulate blood glucose recognized after the specific period of its application.

To cope with these situations, the author has developed a computer algorithm for the adaptive control of blood glucose, in which appropriate values of the parameters determining the rate of insulin infusion were established automatically on a moment-to-moment basis proportional to the changes in the ability of the subject to regulate blood glucose.

First, as the marker of insulin sensitivity seen in normal situations, the projected rate of change in blood glucose [$\Delta BG_p(t)$] against blood glucose was determined by analyzing the relationship between the rate of change in blood glucose concentrations and blood glucose concentrations during declines from the peak values after 50 or 100g oral glucose loads in healthy subjects.

Second, under glycemic regulation with the artificial beta cell, the real rate of change in blood glucose concentrations in each diabetic subject [$\Delta BG(t)$] was calculated, and the index of insulin sensitivity was then estimated from the difference between $\Delta BG(t)$ and $\Delta BGp(t)$. According to the calculated insulin sensitivity, the computer automatically reset the parameters which regulated the insulin infusion rate.

To fulfil the performance of software in the system, a filter system which could eliminate the noises generated from blood glucose sensors was included. The refractory period, in which the parameters should not be changed, was also provided in order to compensate the time-delay of the insulin action on blood glucose regulation.

Validation of these algorithms was performed in diabetic ketotic or ketoacidotic animals and patients.

Hyperglycemic depancreatized dogs were made to have protracted ketosis or ketoacidosis by constant iv infusion of sodium 3-hydroxybutyrate or 3-hydroxybutyric acid, respectively. Then blood glucose regulations were attempted with the aid of the artificial beta cell. In 5 ketotic or 5 ketoacidotic dogs, under the control of the artificial beta cell in which parameters regulating the rate of insulin infusion were fixed, the rate of fall in glycemia was smaller than that in 5 non-ketotic depancreatized dogs, showing that insulin resistance does exist in protracted ketosis or ketoacidosis.

With the algorithm of self-adaptive control, the parameters were automatically changed several times in response to calculated insulin sensitivity; therefore, an adaptive blood glucose regulation which was indistinguishable from that in non-ketotic dogs was established. It was revealed that, for the adaptive blood glucose control, plasma concentrations of insulin should be raised to more than $33\mu U/ml$ or $64\mu U/ml$ in protracted ketosis or ketoacidosis, respectively.

Almost identical results were obtained clinically when the bedside-type artificial beta cell with the self-adaptive control algorithm was applied to 4 diabetic ketotic and 2 diabetic ketoacidotic patients.

In summary, the author developed a computer algorithm for adaptive blood glucose control for the artificial beta cell system, and it was proven to be a useful tool for determining the moment-to-moment insulin sensitivity of the subjects and the insulin requirements to adapt to these situations. It was also revealed with this system that insulin resistance does exist in protracted ketosis or ketoacidosis, but that plasma insulin concentrations of more than $33\mu U/ml$ or $64\mu U/ml$ would be enough to overcome this resistance in ketosis or ketoacidosis, respectively.

結 論

すでに開発した人工膵 β 細胞(大阪大学第一内科)のインスリン注入プログラムは、健常人のインスリン分泌動態をシミュレートせんとしたものであり、血糖値と血糖値の変化率をもとに血漿インスリン濃度を生理的にすべくインスリン注入を行いうる特色を有している^{7) 9) 10) 21) 22) 23)}。

しかし、糖尿病の種々の病態、殊にインスリン抵抗性やインスリン感受性の亢進を示す場合など、対象個体の血糖調節機構の特性が変化する病態に応用、血糖値の適応制御を行うためには、人工膵β細胞適用一定時間後に、その特性の変化に応じてインスリン注入プログラムの入力パラメータをマニュアルで変換する必要がある。

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を把え、その変化に即応してパラメータを自動的に変換しうるパラメータ自己変換プログラムを開発し、糖尿病性ケトosis、ケトアシドーシス時の血糖適応制御を試みると共にケトosisやケトアシドーシスの対象個体の血糖調節機構に及ぼす影響を定量的に解析せんとした。

方法ならびに対象

I. 人工膵β細胞の基本構成：

本研究に用いた人工膵β細胞は、小型ブドウ糖センサー¹⁾を組み込んだ計測部門、制御部門、インスリン注入ポンプより成る操作部門、以上3部門を結合した closed-loop control system である。インスリン注入プログラムは次の(1)～(3)式で示した。

$$\text{IRI}(t) = a \cdot \text{BG}(t) + b \cdot \Delta \text{BG}(t) + c \quad \cdots \cdots (1)$$

$$\frac{\theta \cdot d\text{IRI}(t)}{dt} = \text{I.I.R.} - \theta \cdot F \cdot D \cdot \text{IRI}(t) \quad \cdots \cdots (2)$$

$$\text{I.I.R.} = K_p \cdot \text{BG}(t) + K_d \cdot \Delta \text{BG}(t) + K_c \quad \cdots \cdots (3)$$

ここで、 $\text{IRI}(t)$ は時間 t における目標血漿インスリン濃度 ($\mu\text{U}/\text{ml}$)、 $\text{BG}(t)$ は時間 t における血糖値 ($\text{mg}/100\text{ml}$)、 $\Delta \text{BG}(t)$ は時間 t における血糖値の1分あたりの変化率 ($\text{mg}/100\text{ml}/\text{min}$)、 I.I.R. はインスリン注入率 (Insulin Infusion Rate, $\mu\text{U}/\text{min}$) θ はInsulin Space(g), F はDiffusion Constant (dimensionless), D はInsulin Degradation Rate ($/\text{min}$)である。また K_p , K_d , K_c はそれぞれ比例動作係数、微分動作係数、基礎インスリン分泌恒数であり、 $K_p = F \cdot D \cdot \theta \cdot a$, $K_d = (a + F \cdot D \cdot b) \theta$, $K_c = F \cdot D \cdot \theta \cdot c$ で表現した。 θ は $0.157 \times \text{体重}(\text{g})$, F は1.21, D は0.148と固定化し、入力パラメータとして a, b, c , 体重を採用した。なお基礎インスリン注入率 B (Basal)は $225 \mu\text{U}/\text{kg}/\text{min}$ とした。

II. パラメータ自己変換プログラムの作成：

1) 血糖制御目標

対象個体のインスリン作用特性の変化に即応してインスリン注入を行い適応制御をなしうするためには、(1)式のパラメータ a, b, c を個体特性の変化に応じて変換する必要がある。血糖制御の目標として、健常人48名における50 g および100 g 経口ブドウ糖負荷時の血糖値が頂値に達した後の血糖動態から血糖値と血糖値の変化率との関係 (図1)を求めた。この際の一次関係式は点線で示す如く、 $\Delta \text{BG}(t) = -0.0176 \cdot \text{BG}(t) + 1.091$ で表現することができ、この際の $\Delta \text{BG}(t) = 0$ となる血糖値は $60 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ となる。この実測値から $80 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ を血糖制御目標値として、図1の実線で示した如く両者の一次関係式(4)～(6)をえた。

$$\begin{cases} \Delta \text{BG}_p(t) = -1.50 & (165 < \text{BG}(t)) \quad \cdots \cdots (4) \\ \Delta \text{BG}_p(t) = -0.0176 \cdot \text{BG}(t) + 1.408 & (55 \leq \text{BG}(t) \leq 165) \quad \cdots \cdots (5) \\ \Delta \text{BG}_p(t) = 0.44 & (\text{BG}(t) < 55) \quad \cdots \cdots (6) \end{cases}$$

ただし、 $\Delta \text{BG}_p(t)$ は時間 t における血糖値の1分あたりの変化率の目標値 (Projected Rate of Change in Blood Glucose Concentration, $\text{mg}/100 \text{ ml}/\text{min}$)である。

Fig. 1. The rate of change in blood glucose concentration in relation to blood glucose concentration when declining from the peak after 50 or 100g oral glucose loads in healthy subjects.

Fig. 2. Flow-chart of the computer algorithm for self-adaptive control.

2)パラメータの変換

測定された血糖値 $BG(t)$ より式(4)~(6)を用いて求めた血糖値の変化率の目標値 $\Delta BG_p(t)$ と、血糖値の変化率の実測値 $\Delta BG(t)$ との差の絶対値が一定値 L (Limit, mg/100 ml/min) 以上を示すとき、次式(7)~(10)に従ってパラメータ a , b , c を a^* , b^* , c^* に変換した。なお、今回の実験では $L = 0.5$ とした。

$$1/SI_i = 1/SI_{i-1} + [\Delta BG(t) - \Delta BG_p(t)] / W \cdots \cdots (7)$$

$$a^* = a/SI_i \cdots \cdots (8)$$

$$b^* = b/SI_i \cdots \cdots (9)$$

$$c^* = c/SI_i \cdots \cdots (10)$$

ここで、 SI_{i-1} 、 SI_i はそれぞれパラメータ変換前後の Insulin Sensitivity Index (dimensionless), W は重みの係数である。通常のパラメータ ($a=0.1$, $b=0.4$, $c=0$) で血糖制御が正常に行なわれているときの SI_0 を 1 とした。

3) フィルター・システムの採用

パラメータ自己変換プログラムがその機能を十分発揮するためには、血糖測定装置より発生するノイズを処理することが必要である。そこで、 i 分前の血糖 BG_i の変化動態が、hyperbolic tangent 曲線とよく一致することをもとに、ノイズを除去するフィルターの作成を行った。すなわち、

$$Q^2 = \sum_{i=1}^n [(BG_i - BG(t)) - k \tanh(\omega i)]^2 \cdots \cdots (11)$$

ただし、 k は hyperbolic tangent 関数の振幅、 ω は「あてはめ」の係数とした。今、血糖測定装置がある血糖値を表示したとき、その血糖値を含めた過去10分間の血糖値から(11)式を用いて k を変数として最小二乗法にて回帰計算を行い、そのバラツキの指標 RI (Residual Index) が一定値 R (Residue, dimensionless) より大になる場合には、その血糖値をノイズとしてとらえ、プログラムには入力されないよう algorithm を作成した。ただし、 RI は以下の式で求めた。

$$RI = (\sqrt{Q^2/n} / BG(t)) \times 100 \cdots \cdots (12)$$

このフィルターに種々のノイズを含む血糖曲線を与える simulation study を行い、良好な応答性を有することを認めた。

4) 不応時間の設定

インスリン注入からインスリン作用発現までの時間遅れを見込み、パラメータ変換後一定の時間をパラメータ変換の不応時間、 RP (Refractory Period, min) とした。

以上の algorithm のコンピューター・フローチャートを図2に示した。

III. 動物実験

10頭の膵摘糖尿病犬(雄性雑種、体重7~13 kg)を用いた。膵摘犬は膵全摘出術後、ブタ・インスリン(Semilente Insulin<Novo>, Actrapid Insulin <Novo>)を用いて治療した。術後少なくとも2週間以上経過し、術後の回復が十分良好で、感染症を全く認めない状態で実験18時間前にインスリン注射(Semilente Insulin 8~12 U + Actrapid Insulin 4~6 U)と摂食(80~100 kcal/kg/day)を中止し、sodium pentobarbitalによる全身麻酔下で実験に供した。

以下の各々の実験は10頭の膵摘犬より無作為に選んだ5頭について行った。同一犬での実験間隔は2週間以上とした。

1) 対照実験(ケトン体非注入時の血糖制御)

膵摘糖尿病犬の高血糖是正を、パラメータ $a=0.1$, $b=0.4$, $c=0$, に固定した人工膵 β 細胞により行った。

2) 実験的遷延性ケトosis時の血糖制御

高血糖の膵摘糖尿病犬に sodium 3-hydroxybutyrate (Na 3-OHBA) を 0.08 mmol/kg/min で静脈内持続注入し作成した遷延性ケトosis状態の血糖制御を人工膵 β 細胞にて試みた。この際、パラメータを $a=0.1$, $b=0.4$, $c=0$ に固定した場合と、パラメータ自己変換プログラム作動時につき、各々行った。

3)実験的遷延性ケトアシドーシス時の血糖制御

膵摘糖尿病犬に3-hydroxybutyric acid (3-OHBA) を同じく0.08mmol/kg/min で持続注入し、遷延性ケトアシドーシス状態の血糖制御を2)と同じく人工膵β細胞パラメータ固定時と自己変換プログラム作動時について各々試みた。

尚、パラメータ自己変換プログラム作動時の各係数は、 $L=0.5$, $W=0.5$, $R=1.0$, $RP=20$, $\omega=0.1$ とした。インスリン注射と摂食を中止し18時間を経た膵摘犬の血糖値は、全例において450~550 mg/100mlであったため、人工膵β細胞による血糖制御開始後、血糖値が400 mg/100 mlになった時点を実験の時間0と設定した。Na 3-OHBA または3-OHBA の静脈内注入は人工膵β細胞によるインスリン注入開始30分前より行った。血糖値は時間0より300分まで連続モニターし、血漿インスリン濃度(IRI)及び血漿3-OHBA 濃度測定のため0, 60, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300分に静脈血を採取し、また実験2), 3), においては動脈血pHを0, 150, 300分に測定した。IRIは2抗体法によるradioimmunoassay⁸⁾, 3-OHBAはWilliamson²⁵⁾の変法により測定した。推計学的有意差検定はstudent's t testにより行った。

IV. 臨床応用

試作したパラメータ自己変換プログラムを糖尿病性ケトーシス、ケトアシドーシス症例に適用、その有用性を検討した。1978年より1981年までの期間に大阪大学第一内科に入院した糖尿症性ケトーシス4症例、糖尿症性ケトアシドーシス2症例、計6症例について、人工膵β細胞パラメータ自己変換プログラム作動下で治療を試みた。尚、血漿インスリン濃度(IRI)及び血清3-OHBA 濃度の測定は、IIIの動物実験と同じ方法で行った。

Table 1. The mean value ($\pm$ SEM) of blood glucose concentrations (BG, mg/100ml) and plasma insulin concentrations (IRI, μ U/ml) of 5 depancreatized dogs with or without ketone body infusion controlled by an artificial beta cell either with fixed parameters or self-adaptive control algorithm.

Time (min)		0	60	120	150	180	210	240	270	300	
Without ketone body infusion											
Fixed parameters		BG	400	326.4 ±6.3	257.6 ±11.1	216.8 ±9.9	177.8 ±9.0	141.2 ±9.1	114.4 ±4.8	96.4 ±2.5	89.8 ±3.4
		IRI	38.6 ±3.4	31.8 ±1.6	26.2 ±2.0	22.8 ±1.3	20.2 ±1.3	17.2 ±0.9	14.4 ±0.8	13.2 ±0.6	10.8 ±1.1
Protracted ketosis (Na 3-OHBA infusion)											
Fixed parameters		BG	400	321.8 ±6.8	244.4 ±9.1	213.0 ±7.5	186.8 ±7.3	169.0 ±6.9	157.6 ±5.4	150.4 ±4.4	148.4 ±3.9
		IRI	40.2 ±1.4	35.4 ±1.1	26.6 ±1.5	22.8 ±1.5	19.8 ±1.3	19.8 ±0.9	17.6 ±1.0	16.6 ±1.0	15.0 ±0.8
Self-adaptive		BG	400	311.2 ±6.5	230.2 ±11.2	198.2 ±11.1	168.6 ±12.1	140.0 ±10.9	121.4 ±7.4	107.8 ±6.2	97.2 ±6.1
		IRI	38.8 ±2.4	32.4 ±1.2	25.2 ±1.6	33.4** ±3.5	44.0** ±4.0	49.4** ±6.3	42.8** ±7.8	42.2** ±5.5	41.8** ±6.5
Protracted ketoacidosis (3-OHBA infusion)											
Fixed parameters		BG	400	355.5 ±12.1	325.8* ±11.5	313.5* ±10.9	291.3* ±14.9	272.0* ±14.2	256.8* ±13.6	239.8* ±12.5	228.8* ±12.7
		IRI	44.8 ±0.8	39.5* ±1.5	38.0* ±1.3	34.8* ±0.7	29.0* ±1.4	28.0* ±1.8	25.5* ±0.6	25.8* ±2.5	24.3* ±1.4
Self-adaptive		BG	400	337.6 ±4.0	264.6** ±9.1	230.0** ±4.2	194.4** ±2.9	172.6** ±4.6	147.8** ±5.2	127.6** ±6.1	115.0** ±5.3
		IRI	42.2 ±1.0	70.6** ±4.1	69.0** ±5.9	64.4** ±4.4	67.8** ±6.5	71.8** ±5.0	78.8** ±7.7	87.8** ±8.1	79.8** ±5.2

* significantly different from that without ketone body infusion

** significantly different from that with fixed parameters

結 果

I. 動物実験

ケトン体非注入時、実験的遷延性ケトosis及びケトアシドーシス時の人工膵 β 細胞適用下の血糖制御時の血糖値、血漿 IRI 濃度の推移を表 1 に示した (平均 $\pm$ SEM)。

1) ケトン体非注入時の血糖制御

実験開始時の血漿 3-OHBA 濃度及び動脈血 pH はそれぞれ 0.11 ± 0.02 mmol/l, 7.401 ± 0.042 であった。血糖値は人工膵 β 細胞パラメータ固定下で順調に降下, 270 分には 96.4 ± 2.5 mg/100 ml と正常化した。血漿 IRI 濃度は治療開始時, 目標血漿 IRI 濃度である $40 \mu\text{U}/\text{ml}$ を維持したが, 以後インスリン注入率の低下に伴い漸減した。

2) 実験的遷延性ケトosis時の血糖制御

人工膵 β 細胞パラメータ固定時, パラメータ自己変換時の血糖制御下における血漿 3-OHBA 濃度は, それぞれ 4.99 ± 0.12 mmol/l, 5.05 ± 0.12 mmol/l, 動脈血 pH は 7.511 ± 0.006 , 7.497 ± 0.008 と全経過を通じ両者間に有意差を認めなかった。

血糖値はパラメータ固定時, 治療開始 210 分まではケトン体非注入時と有意差のない降下率を示したが, 以後血糖降下の遷延を認め, ケトン体非注入時に比し有意に高値を示した。5 時間のインスリン注入量は $(1012 \pm 12) \times B$ であった。

パラメータ自己変換時の各例における血糖応答曲線, インスリン注入率を図 3 に示した。全例共, 血糖値が $200 \sim 220$ mg/100 ml に達した時点より血糖降下の遷延を認め, 自動的にパラメータの変換が行われた。その結果, ケトン体非注入時と有意差のない血糖降下を認めた。その際の平均血漿 IRI 濃度は表 1 に示した如く, ケトン体非注入時に比し 150 分以後有意に高値を示し, その値は常に $33.4 \pm 3.5 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以上を示した。5 時間のインスリン注入量は $(1291 \pm 83) \times B$ であり, ケトン体非注入時のその 1.3 $\sim$ 1.9 倍であった。

Fig. 3. Blood glucose responses and the rates of insulin infusion in each of 5 depancreatized dogs made protracted ketosis controlled by the artificial beta cell with self-adaptive control algorithm.

Insulin sensitivity index at each moment and the insulin requirement for 5 h experimental period were also shown in the panel.

Fig. 4. Blood glucose responses and the rates of insulin infusion in each of 5 de-pancreatized dogs made protracted ketoacidosis controlled by the artificial beta cell with self-adaptive control algorithm.

Insulin sensitivity index at each moment and the insulin requirement for 5 h experimental period were also shown in the panel.

3) 実験的遷延性ケトアシドーシス時の血糖制御

人工膵β細胞パラメータ固定時, パラメータ自己変換時の血糖制御下における血漿3-OHBA濃度はそれぞれ 5.45 ± 0.08 mmol/l, 5.46 ± 0.04 mmol/l, 動脈血pHは 7.099 ± 0.047 , 7.067 ± 0.033 と全経過を通じ両者間に有意差を認めなかった。

血糖降下率はパラメータ固定時, 治療開始直後より低値で, 60分以後の血糖値は全てケトン体非注入時に比し有意に高値であった。5時間のインスリン注入量は $(1166 \pm 29) \times B$ であった。

パラメータ自己変換時の各例における血糖応答曲線, インスリン注入率を図4に示した。全例治療開始30~40分でパラメータの第1回変換が行われ, 以後パラメータ変換を繰り返しインスリン注入率を増加, その結果, パラメータ固定時に比し有意の血糖降下を認めた。しかし, 210分以後の平均血糖値はケトン体非注入時に比しやや高値を示した ($P < 0.05$)。その際の平均血漿IRI濃度は表1に示した如く, ケトン体非注入時に比し60分以後有意に高値を示し, その値は 64.4 ± 4.4 μ U/ml以上であった。5時間のインスリン注入量は $(2668 \pm 225) \times B$ であり, ケトン体非注入時の2.6~4.2倍であった。

II. 臨床応用

全例共入院後直ちに人工膵β細胞により治療を開始した。その際のインスリン注入プログラムのパラメータは $a=0.1$, $b=0.4$, $c=0$, パラメータ自己変換プログラムの係数は $L=0.5$, $W=0.5$, $R=1.0$, $RP=20$, $\omega=0.1$ とした。

治療開始前の各症例の臨床データ及び治療成績を表2に示した。

ケトーシス4症例の内, 2症例(M.S., T.I.)及びケトアシドーシス2症例の内1症例(N.K.)においては, 人工膵β細胞適用後, パラメータの自己変換を行うこともなくパラメータ固定下で血糖降下がスムーズで, それに伴いケトーシス, ケトアシドーシスの改善を認めた。その際のインスリン注入量はそれぞれ18U/6hr, 22U/5hr, 27U/9hr, 平均血糖降下率は90~112 mg/100 ml/hrと良好であった。

Table 2. Clinical data on admission and results of treatment by an artificial beta cell in each case.

Case No.	1	2	3	4	5	6
Name	M.S.	T.I.	Y.H.	K.M.	N.K.	S.N.
Age (yr)	51	28	30	33	23	40
Sex	F	M	M	M	M	M
Body Weight (kg)	48	58	80	50	50	64
Initial Blood Glucose (mg/100ml)	642	630	635	574	996	720
Initial Serum 3-OHBA (mmol/l)	4.5	3.8	8.7	5.6	8.4	10.5
Initial Arterial pH	7.389	7.381	7.384	7.376	7.222	7.150
Initial Serum Osmolarity(mOsm/l)	310	327	317	322	347	360
Clinical Diagnosis	Ketosis	Ketosis	Protracted Ketosis	Protracted Ketosis	Ketoacidotic Coma	Ketoacidotic Coma
Amounts of Insulin Infused	18 U/6hr	22 U/5hr	41 U/8hr	49 U/8hr	27 U/9hr	89 U/9hr
Average Rate of Fall in BG * (mg/100ml/hr)	90	110	70	71	112	68

* Calculated throughout the therapeutic period.

しかし、ケトーシス2症例(Y.H.,K.M.), ケトアシドーシス1症例(S.N.)は治療経過中血糖変化率が目標値以下となり、パラメータが自動的に変換され、インスリン注入量を増加、その結果良好な血糖制御が可能となった。

Fig. 5. The clinical course in the therapy of severe diabetic ketotic patient by the artificial beta cell with self-adaptive control algorithm.

図5に血糖値574 mg/100 ml, 血清3-OHBA濃度5.6 mmol/l, 動脈血 pH 7.376を示しインスリン抵抗性を示したケトーシス症例(K.M.)の治療経過を示した。人工膵β細胞を適用, インスリン注入率 $7.1 \times B$ で治療を開始したが, 4.5時間後血糖値が248 mg/100 mlに達した時点で血糖変化率が目標値以下となり, パラメータ自己変換プログラムが作動した。その際の血清3-OHBA濃度は4.6 mmol/lと高値を維持していた。血漿IRI濃度は, パラメータ変換により $30 \mu\text{U}/\text{ml}$ から $58 \mu\text{U}/\text{ml}$ に上昇し, 血糖降下はスムーズとなり8時間後にケトーシスの消失をみた。治療8時間の血糖制御に要したインスリン注入量は49Uであった。この際インスリン注入プログラムのパラメータ $a=0.1$, $b=0.4$, $c=0$ はSIの変化に伴い $a=0.22$, $b=0.88$, $c=0$ となった。尚, 症例Y.H.も同様の経過を示した。

図6に血糖値720 mg/100 ml, 血清3-OHBA濃度10.5 mmol/l, 動脈血 pH 7.150を呈した症例S.N.の治療経過を示した。人工膵β細胞適用後, 血糖値は平均血糖降下率80 mg/100 ml/hrで順調に降下していたが, 血糖値が400 mg/100 mlに達した時点で血糖変化率が制御目標値以下となり, パラメータ自己変換プログラムが作動, 以後3回のパラメータ変換が行われた(各変換時のパラメータはそれぞれ $a=0.26$, $b=1.03$, $c=0$; $a=0.45$, $b=1.82$, $c=0$; $a=0.77$, $b=3.08$, $c=0$; $a=0.50$, $b=2.00$, $c=0$)。

Fig. 6. The clinical course in the therapy of severe diabetic ketoacidotic patient by the artificial beta cell with self-adaptive control algorithm.

インスリン注入量の増加の結果、以後平均血糖降下率は63 mg/100 ml/hr で降下、9 時間後には150 mg/100 ml となった。パラメータ第1 回目の変換時の血清 3-OHBA 濃度は、5.5 mmol/l、pH 7.213 とケトアシドーシス状態を継続しており、9 時間後に動脈血 pH は改善し、血清3-OHBA も0.72 mmol/l と低下した。尚、治療9 時間の血糖制御に要したインスリン注入量は89 U であった。

考 察

血糖調節機構は、単にインスリン分泌特性のみならずインスリン作用特性の面からも把握されねばならない。すでに開発した人工膵β細胞の制御部門には⁷⁾⁹⁾²⁰⁾、豚ラ氏島灌流実験の成績の制御理論的解析¹⁵⁾に基づくインスリン分泌特性(ブドウ糖濃度に対する比例・微分動作)が組み込まれており、このプログラムを作動させることにより生理的インスリン分泌動態をシミュレートすることが出来る¹⁰⁾²¹⁾²²⁾。その結果、糖尿病患者の血糖値の最適制御が可能である。

しかし、インスリン作用特性の低下した症例や著しく亢進した症例に応用、対象個体の病態の変化に追従して血糖値の適応制御を行うためには、インスリン治療開始一定時間後の血糖応答曲線を解析、インスリン注入プログラムのパラメータを試行錯誤的にマニュアルで変更し、インスリン注入量を増減する必要がある。そこで著者は、対象個体の血糖調節能を経時的に把握し、インスリン注入プログラムのパラメータを一定のalgorithm 下で自動的に変換し、血糖制御を行いうるパラメータ自己変換プログラムを開発した。この際、何を制御目標とするのか、何を生理的、非生理的とするのか、何を個体の血糖調節能、即ちインスリン感受性とするのか、などが問題となってくる。

血糖とインスリン相互関係解明の研究が進歩したが、インスリン作用特性をふまえた血糖調節能をモデルとして記述することは困難であるのが現状といえる。そこで本研究では、インスリン注入後一定期間における血糖制御の程度の健常人の血糖制御からの偏位を、その個体の特性として把握した。この際、血糖適応制御の制御目標を、健常人にみられるブドウ糖経口負荷時の血糖応答曲線とした。しかし、図1に示した如く $\Delta BG(t) = 0$ の血糖値は60 mg/100 ml であるが、低血糖発症防止のため血糖値の制御目標を80 mg/100 ml とし、血糖の変化率の制御目標($\Delta BG_p(t)$)を健常人の血糖値のバラツキ、 110 ± 55 mg/100 ml (平均値 ± 2 SD)を考慮し、数式(4)(5)(6)を設定した。この数式より導かれる制御目標値($\Delta BG_p(t)$)は膵摘糖尿病犬の高血糖状態⁶⁾や糖尿病性昏睡患者⁵⁾の血糖制御時、 $5 \times B \sim 100 \times B$ のインスリン少量持続注入時の血糖降下率約90 mg/100 ml/hr とよく一致したことからも妥当と考えられた。

次に、実測値($\Delta BG(t)$)が制御目標値($\Delta BG_p(t)$)からどれだけ偏位した場合を非生理的とするかが問題となる。統計論的には数式(4)、(5)、(6)の一次関係式をもとに、その95% confidence belt 外の偏位を異常ととるべきであるが、そのバラツキは大でありその値を応用すれば個体特性にもとづく一定の制御が困難である。したがって本研究では $\Delta BG_p(t)$ と $\Delta BG(t)$ の差が、 $L(0.5 \text{ mg/100 ml/min})$ 以上の時を非生理的とし、パラメータの変換が行われる様設定した。

さて、実測値と制御目標値の偏位、 $[\Delta BG(t) - \Delta BG_p(t)]$ は対象個体の感受性の変化としてとらえることが出来る。そこで健常人にみられる血糖応答曲線の各時点でのインスリン感受性指数(Sensitivity Index: SI)を1とし、 $[\Delta BG(t) - \Delta BG_p(t)]$ に一定の重み係数を掛け、その個体のSIを求めた。この重み係数は、予備実験にて0.5~1.0とすることにより追従性の良い結果を得た。0.5以下とすると過制御となり、1.0以上だと制御が不可能であった。そこでこのSIをもとにイン

スリン注入プログラムのパラメータ a , b , c を変換すべく数式(7)~(10)を作成した。なお、インスリン注入後のインスリン作用出現までを Refractory Period とし、今回の研究では20分とした。

以上の software の機能を十分発揮するためには hardware から生じるノイズを処理する必要がある。そこで、血糖値の変化動態が、hyperbolic tangent 曲線によく一致することに着目、hyperbolic tangent 関数をノイズ除去のためのフィルターとした。このフィルターに種々のノイズを含む血糖曲線を与える simulation study を行い、良好な応答性を有することを認めた。

つぎに、作成したパラメータ自己変換プログラムを膵摘糖尿病犬における実験的遷延性ケトosis、ケトアシドーシス状態及び糖尿病性ケトosis、ケトアシドーシス患者の臨床治療に適用、その妥当性を検討した。

糖尿病性ケトosis、ケトアシドーシスは従来著明なインスリン抵抗性を伴うと考えられていたが、今日の少量インスリン持続注入療法の成績¹⁾¹²⁾¹⁶⁾はその存在の有無に疑問を投げかけている。しかし、Peters ら¹⁷⁾の0.5~1U/hr というインスリン超少量持続注入療法では、糖尿病性ケトアシドーシス時の動脈血 pH の改善、血糖値の改善に長期間を要することを認めており、インスリン抵抗性の有無の検討が望まれる所である。事実、著者も遷延性ケトosis症例にすでに開発した人工膵 β 細胞を適用したところ、血糖値が200 mg/100 ml に達した時点で血糖降下の遷延を来しインスリン抵抗性を認めており、したがって今回開発したパラメータ自己変換プログラムの妥当性、有用性の検討にかかる状態は好個の材料と考えられる。

膵全摘糖尿病犬のインスリン注射を中断すると、5日目には高度の糖尿病性ケトアシドーシス状態を呈するが、人工膵 β 細胞(インスリン注入プログラムのパラメータ固定下)でインスリン治療を開始するとインスリン抵抗性を示すことなくすみやかにケトアシドーシスが消失する⁷⁾。そこで、遷延性ケトosis、ケトアシドーシスのモデルとして Na 3-OHBA 又は 3-OHBA を持続注入下での血糖制御を試みた。遷延性ケトosis状態では人工膵 β 細胞パラメータ固定下では、血糖値が200~220 mg/100 ml に達しインスリン注入率が約 $3 \times B$ 以下に低下した時点より血糖低下の遷延が認められ、インスリン抵抗性を認めた。パラメータ自己変換プログラム作動下では、抵抗性の出現と共にインスリン注入率が増加、血糖適応制御が可能となったが、この際血漿 IRI 濃度は常に $33 \mu U/ml$ 以上に維持されている必要性を認めた。実験的遷延性ケトアシドーシス状態では遷延性ケトosis状態に比し、早期よりインスリン抵抗性を認めたが、パラメータ自己変換プログラム作動下で血糖適応制御が可能となった。その際の血漿 IRI 濃度は $64 \mu U/ml$ 以上を維持する必要があった。

尚、今回の実験は、実験期間中 Na 3-OHBA あるいは 3-OHBA を持続注入したモデル実験であり、内因性ケトosis、ケトアシドーシスの状態とその発生機序を異にしているが、ケトosis やケトアシドーシスの存在はインスリン抵抗性を示すことを十分に示唆しえた。また、かかる個体特性の変化した状態における血糖適応制御に、今回開発したパラメータ自己変換プログラムは有用であることを認めることが出来た。

動物実験に引き続き、6例の糖尿病性ケトosis、ケトアシドーシスに人工膵 β 細胞パラメータ自己変換プログラム作動下で治療を試みた。ケトosis症例 M.S., T.I., ケトアシドーシス症例 N.K. は人工膵 β 細胞パラメータ固定下でインスリン注入を行なうことにより、糖代謝の改善と共にケトン体の消失、pH の是正を認め、インスリン抵抗性を示すに至らなかった。しかし、遷延性ケトosis状態を示した症例 Y.H., K.M., 及び遷延性ケトアシドーシス状態を示した症例 S.N. は、インスリン抵抗性を示し、血糖適応制御のためにはパラメータ自己変換プログラム作

動下でインスリン注入量を増加する必要があった。この事実はモデル実験における遷延性ケトosis, 遷延性ケトアシドーシス状態における成績と軌を一にするものと考えられた。同時に, 開発したパラメータ自己変換プログラムの臨床的妥当性, 有用性を確認することが出来た。また, 以上の動物実験および臨床応用の成績は, 現在繁用されている糖尿病性昏睡時のインスリン少量持続注入療法に示唆する点も多い。即ち, インスリンを静脈内に注入し治療する場合, 遷延性ケトosisが存在する場合には末梢血インスリン濃度を $33\mu\text{U}/\text{ml}$ 以上にするため $4\text{U}/\text{hr}/60\text{kg}$ 体重以上の, 遷延性ケトアシドーシスが存在すれば, $64\mu\text{U}/\text{ml}$ 以上にするため $7\sim 8\text{U}/\text{hr}/60\text{kg}$ 体重以上のインスリンを注入する必要があると考えられた。

さて, ケトosis, ケトアシドーシス存在下で何故インスリン抵抗性を示すのか, インスリン注入量の増加で何故血糖制御が行いえるのか, のメカニズムについては今回の研究では説明することは出来ない。すでに *in vitro* 横隔膜実験¹³⁾, 単離心筋灌流実験¹⁴⁾, 正常動物や糖尿病動物を用いた実験^{2) 4)}, 糖尿病患者における Dexamethazone 誘発遷延性ケトosis²⁰⁾ において, ケトン体の存在が糖代謝を抑制することが報告されている。この際の糖代謝抑制機序に関しては, 脂肪酸, ケトン体酸化に伴う phosphofructokinase 活性の低下¹⁴⁾, pyruvate dehydrogenase 活性の低下¹⁸⁾ が論じられている。これらの結果を著者の今回の *in vivo* 実験, 殊に 3-OHBA 持続注入にもとづく外因性ケトosisの状態に直ちに適用するのは問題があるが, ケトン体存在下でのインスリン注入量の増加が, 恐らく phosphofructokinase 活性の上昇を主とした糖代謝の改善をもたらし, その結果血糖制御を可能としたものと考えられた。また, 臨床実験における内因性ケトosisでは, インスリン投与が脂肪酸, ケトン体代謝を調節し, かつ糖利用を亢進させることは論をまたないが, 遷延性ケトosis状態に於て, 脂質代謝, ケトン体代謝, さらには糖代謝を改善し, 血糖制御を行うためには, ケトン体代謝改善例に比し大量のインスリンを必要とした事実は, 実験的遷延性ケトosis時と同様の機序が関与しているものと考えられた。

一方, アシドーシスの影響については Walker ら²⁴⁾ はラット横隔膜, 副睾丸脂肪組織を用いた *in vitro* 実験に於て, pH 7.0以下でブドウ糖の著明な組織内取り込みの低下, CO_2 産生能の低下を認めている。また Cuthbert ら³⁾ はストレプトゾトシン糖尿病ラットにケトン体存在下での $1\text{U}/\text{kg}/\text{hr}$ のインスリン持続注入の効果を検討したが, その際 pH 6.9以下では中間代謝の著明な抑制と共に血糖降下の遷延を来すことを認めている。pH 6.9以上の例ではインスリン注入により健常ラットと同様のブドウ糖中間代謝動態を示したことから, インスリンによる phosphofructokinase 活性の上昇が糖代謝改善をもたらしたものとしている。今回の著者の *in vivo* 動物実験では, pH 6.9以下の遷延性ケトアシドーシスのモデル作成は全例死亡し失敗したが, pH 6.9以上の遷延性ケトアシドーシスではインスリン注入量の増加により血糖降下の著明な改善を認めた。この事実は Cuthbert らの示唆した如く, インスリンによる phosphofructokinase の活性化の結果と考えられるが, pH 7.0以上の人工膵β細胞パラメータ自己変換プログラム作動下の実験でも, 血糖降下は著明に改善したにもかかわらずケトン体非注入時に比し 210 分以後の血糖値は有意に高値を認めたことは, ケトアシドーシス時の pH のレセプター・レベル, ポスト・レセプターレベルに与える影響の大なることを示唆している。さらに, 臨床例における遷延性ケトアシドーシス状態ではその他, 抗インスリンホルモン動態, 電解質アンバランスなどの多因子の関与も考えられ, 今後その機序に関しては詳細な検討が必要と考えられた。

以上, 今回作成した algorithm は, 個体の各時点におけるインスリン感受性の変化を指標としてイ

ンスリン注入プログラムのパラメータを自動的に変更し、血糖の適応制御を行うことが出来る。また、この algorithm を用いることにより、インスリン感受性の変化の定量化が可能であるばかりでなく、各種病態時の血糖調節機構の解明にも有力な手段となりうると考えられた。

結 語

血糖調節系の制御特性を論じる場合、インスリン分泌特性とインスリン作用特性の両特性が重要となる。すでに開発した人工膵β細胞の制御部門にはインスリン分泌特性をシミュレートしたプログラムが組み込まれているが、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。著者は個体特性に追従した血糖適応制御のための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、その妥当性を検討した。

1). 糖尿病の各種病態時の血糖値の変化率の実測値の、目標血糖変化率からの偏位を個体のインスリン感受性の指標として把え、これをもとにインスリン注入プログラムのインスリン注入率を自動的に変換するパラメータ自己変換プログラムを作成し、人工膵β細胞に組み込んだ。

2). 膵摘糖尿病犬に Na 3-hydroxybutyrate あるいは 3-hydroxybutyric acid を持続注入し作成した実験的遷延性ケトosisあるいは遷延性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。この際、開発した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osis、ケトアシドーシス (pH 6.9以上)状態での血糖適応制御には、血漿 IRI 濃度をそれぞれ 33 μU/ml, 64 μU/ml 以上を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倍量を必要とした。

3). 糖尿病患者のケトosis、ケトアシドーシス時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β細胞を適用することにより、血糖値の適応制御が可能であることを認めた。また、インスリン抵抗性の定量化が可能であった。

以上、個体の血糖制御特性であるインスリン分泌特性とインスリン作用特性の両プログラムを組み込んだ人工膵β細胞は、糖尿病患者の各種病態の作用特性の変化に追従、血糖値の最適制御、適応制御が可能となると共に、インスリン作用特性の定量化を始め、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ことを示唆した。

稿を終わるにあたり、御指導および御校閲をいただいた大阪大学医学部第1内科阿部裕教授に深謝いたしますと共に、終始有益な御助言、御協力をいただいた同医学部第1内科七里元亮講師、河盛隆造博士に感謝いたします。

尚、本論文要旨の一部は、Symposium on Islet-Pancreas-Transplantation and Artificial Pancreas [Athens, 1980.] にて発表した。

文 献

- 1) Alberti, K.G.M.M., Hockaday, T.D.R. and Turner, R.C.: Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic coma. *Lancet*, 2: 515-522, 1973.
- 2) Balasse, E.O.: Effect of free fatty acids and ketone bodies on glucose uptake and oxidation in the dog. *Horm. Met. Res.*, 3: 403-409, 1971.
- 3) Cuthbert, C. and Alberti, K.G. M.M.: Acidemia and insulin resistance in the diabetic ketoacidotic rat. *Metabolism*, 27: 1903-1916, 1978.
- 4) Drury, D.R. and Wick, A.N.: The effect of β-hydroxy-

butyric acid on glucose oxidation in insulinized animals. *J. Biol. Chem.*, 196: 129–133, 1952.

- 5) 鯨谷佳和, 河盛隆造, 大角誠治, 吉川隆一, 七里元亮, 繁田幸男, 王子亘由: インスリン少量持続注入療法による糖尿病性昏睡, ケトーシスの治療—6 症例における経験。糖尿病, 20: 98–105, 1977.
- 6) Goriya, Y., Kawamori, R., Shichiri, M., Kikuchi, M., Yamasaki, Y., Shigeta, Y. and Abe, H.: Validation of the intravenous small-dose insulin infusion therapy on diabetic ketoacidosis in the depancreatized dogs. *Acta Diabetol. Lat.*, 15: 175–183, 1978.
- 7) Goriya, Y., Kawamori, R., Shichiri, M. and Abe, H.: The development of an artificial beta cell system and its validation in depancreatized dogs: The physiological restoration of blood glucose homeostasis. *Med. Prog. Technol.*, 6: 99–108, 1979.
- 8) Hales, C.N. and Randle, P.J.: Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate. *Biochem. J.*, 88: 137–146, 1963.
- 9) Kawamori, R., Shichiri, M., Goriya, Y., Yamasaki, T., Shigeta, Y. and Abe, H.: Importance of insulin secretion based on the rate of change in blood glucose concentration in glucose tolerance, assessed by the artificial beta cell. *Acta Endocrinol.*, 87: 339–351, 1978.
- 10) Kawamori, R., Shichiri, M., Kikuchi, M., Yamasaki, Y. and Abe, H.: Perfect normalization of excessive glucagon responses to intravenous arginine in human diabetes mellitus with the artificial beta cell. *Diabetes*, 29: 762–765, 1980.
- 11) 河盛隆造, 七里元亮, 野村 誠, 阿部 裕, 奥山哲哉, 吉田政司: 過酸化水素電極を用いた glucose sensor の開発—ベッドサイド型人工膵島への応用—, 医用電子と生体工学, 18: 420–425, 1980.
- 12) Kidson, W., Casey, J., Kraegen, E., Lazarus, L.: Treatment of severe diabetes mellitus by insulin infusion. *Brit. Med. J.*, 2: 691–694, 1974.
- 13) Neptune, E.M., Sudduth, H.C., Fash, F.J. and Reish, J.J.: Metabolism of β -hydroxybutyrate and acetoacetate by excised rat diaphragm and diaphragm homogenate. *Am. J. Physiol.*, 201: 235–238, 1961.
- 14) Newsholme, E.A., Randle, P.J. and Manchester, K.L.: Inhibition of the phosphofructokinase reaction in perfused rat heart by respiration of ketone bodies, fatty acids and pyruvate. *Nature*, 193: 270–271, 1962.
- 15) 野村 誠: インスリン分泌の動特性に関する研究—豚ラ氏島灌流実験におけるインスリン分泌動態の制御理論的解析—。医用電子と生体工学, 9: 203–209, 1981.
- 16) Page, M.M., Alberti, K.G.M.M., Greenwood, R., Gumaa, K.A., Hockaday, T.D.R., Lowy, C., Nabarro, J.D.N., Pyke, D.A., Sönksen, P.H., Watkins, P.J. and West, T.E.T.: Treatment of diabetic coma with continuous low-dose infusion of insulin. *Brit. Med. J.*, 2: 687–690, 1974.
- 17) Piters, K., Goodman, J. and Bessman, A.: Treatment of diabetic ketoacidosis with continuous low-dose intravenous insulin. *Diabetes*, 24: 396, 1975.
- 18) Randle, P.J., Garland, P.B., Hales, C.N., Newsholme, E.A., Denton, R.M. and Pogson, C.I.: Interactions of metabolism and the physiological role of insulin. *Rec. Prog. Horm. Res.*, 22: 1–48, 1966.
- 19) Root, H.F.: The use of insulin and the abuse of glucose. *J. Amer. Med. Ass.*, 127: 557–564, 1945.
- 20) Schade, D.S. and Eaton, R.P.: Induction of ketoacidosis by steroids in diabetic man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44: 1069–1079, 1977.
- 21) Shichiri, M., Kawamori, R. and Abe, H.: Normalization of paradoxical secretion of glucagon in diabetics who were controlled by the artificial beta cell. *Diabetes*, 28: 272–275, 1979.
- 22) 七里元亮,

河盛隆造, 鮎谷佳和, 村田貞史, 菊池幹雄, 山崎義光, 森島豊彦, 野村 誠, 東堂龍平, 清水靖久, 繁田幸男, 阿部 裕: 人工膵 β 細胞による糖尿病患者の血糖制御。糖尿病, 22: 551-558, 1979.

23) 七里元亮, 河盛隆造, 鮎谷佳和, 村田貞史, 菊池幹雄, 山崎義光, 野村 誠, 新居貞雄, 阿部 裕: 人工膵 β 細胞による糖尿病性昏睡, ケトーシスの治療 —インスリン少量持続注入療法との比較—. 糖尿病, 23: 235-243, 1980.

24) Walker, B.G., Phear, P.N., Martin, F.I.R. and Baird, C.W.: Inhibition of insulin by acidosis. Lancet, 2: 964-965, 1963.

25) Williamson, D.H., Mellanby, J. and Krebs, H.A.: Enzymatic determination of D(-)- β -hydroxybutyric acid and acetoacetic acid in blood. Biochem. J., 82: 90-96, 1962.

(受付日: 57. 1. 14)