食物摂取にともなう血糖値変化の数値モデルの一提案

正員 山本 直克* 非会員 高井 裕司**

Suggestion of a Numerical Model for the Blood Glucose Adjustment with Ingesting a Food

Naokatsu Yamamoto*, Member, Hiroshi Takai**, Non-member

In this study, we present a numerical model of the time dependence of blood glucose value after ingesting a meal. Two numerical models are proposed in this paper to explain a digestion mechanism and an adjustment mechanism of blood glucose in the body, respectively. It is considered that models are exhibited by using simple equations with a transfer function and a block diagram. Additionally, the time dependence of blood glucose was measured, when subjects ingested a sucrose or a starch. As a result, it is clear that the calculated result of models using a computer can be fitted very well to the measured result of the time dependence of blood glucose. Therefore, it is considered that the digestion model and the adjustment model are useful models in order to estimate a blood glucose value after ingesting meals.

キーワード：血糖値、インスリン、糖尿病、制御、予測医療

Keywords: Blood glucose, Insulin, Diabetes, Numerical control, Predictive medicine

1. はじめに

近年の携帯通信端末やパーソナルコンピュータの発展はめざましく、今後、高度な情報処理能力や通信機能を有するコンピュータのユビキタス化はさらに急速に進展することは明白である。一方、医療の分野では生活習慣に影響を受ける病気、例えばアレルギーや糖尿病などが社会的に重要な問題となっている。これらの病気はその症例上、長期的な治療や自己の健康管理が必要であり、患者の精神的疲労は計り知れない。

糖尿病における工学的なアプローチとして、血糖値測定システムの簡便化^[1]や体内での血糖代謝機構の数値モデル化および制御論による解析などが行われている^[2, 3]。近年においては、ウェアラブルコンピュータとの融合を目指した血糖値調整システムとして、糖尿病患者に適量のインスリン注入を自動で行う制御システムの研究開発が盛んに行われている^[3~5]。ただし、これらの制御モデルでは実測された血糖値をもとに摂取に必要なインスリン量を導くことに重点が置かれている。インスリン注入の自動化は、重度の糖尿病患者にとって大変有効な手段であると考えられる。し

かし、一方で、軽度の糖尿病患者または糖尿病予備群にとっては可能な限り薬品に頼らずに日々の食生活管理により自己の血糖値を調整することが重要である。また、体内での複雑な代謝機構を数値化するためには、多様なモデルの導出とそれらの最適化および簡略化に対する多くの議論が必要であると考えられる。

本研究では軽度の糖尿病患者および糖尿病予備群にとって最も重要な、経口による食物摂取に対する血糖代謝機構のモデル化を行う。本モデルでは、血糖の代謝モデルにインスリンの代謝機構を連立させることを提案し、さらに食物の消化機構のモデル化を新たに提案する。また、一般に報告されている数値モデルより、可能な限り簡単に線形制御理論の範囲で解析できる血糖値調整モデルを作成し、多様なモデル導出の一つとして提案する。血糖値調整モデルの制御パラメータについて、一般に報告されている血糖値やインスリン濃度などの統計的な数値データをもとに考察する。さらに、健常者の食物摂取に対する血糖値の時間変化の一例を示し、本論文で提案する血糖値調整モデルの計算結果と比較・検討する。

2. 血糖値調整モデルの作成

〈2-1〉 食物消化機構のモデル化 食物の消化機構をモデル化するために、経口から腸管までの消化・吸収過程を3つに分けることとする。一つは食道から胃さらに腸へと食物や消化物が運搬される過程、つまり物理的消化過程である。もう一つは消化酵素などによる分解過程とし、化

* 通信総合研究所 基礎先端部門
〒184-8795 東京都小金井市貫井北町4-2-1
Communications Research Lab.,
4-2-1 Nukui-Kitamachi, Koganei, Tokyo 184-8795

** 東京電機大学 工学部 電気工学科
〒101-8457 東京都千代田区神田錦町2-2
Tokyo Denki University,
2-2 Kanda-Nishiki-Cho, Chiyodaku, Tokyo 101-8457

学的消化過程である。最後に、腸管でのグルコースの吸収過程とする。

①物理的消化過程

食物中の将来的にグルコースへと変化するであろう糖質の単位体重当たりの摂取量を a [mg/kg] とし、物理的消化過程にともない運搬された糖質量を x [mg/kg] とする。摂取量 a と運搬された量 x との差は残留量となるが、本研究では式 (1) に示すように残留量と糖質の運搬速度が比例すると仮定する。ただし x を時間に依存しない比例定数とする。また式 (1) に示すように両辺を時間微分することで食物摂取速度 u [mg/kg/h] と物理的消化にともなう運搬速度 f [mg/kg/h] の関係式を得ることができる。

$$\frac{dx}{dt} = x(a - x) \rightarrow \frac{df}{dt} = x(u - f), \text{ where } \frac{dx}{dt} = f, \frac{da}{dt} = u \quad (1)$$

②化学的消化過程

単位体重当たり b [mg/kg] の糖質 A が消化酵素の働きにより y [mg/kg] の糖質 B に変化する時の反応過程は一般的な化学反応の反応速度論を用いることができると考えられる。酵素による消化速度と糖質量の関係は式 (2) として表され、両辺を微分することで糖質 A の量の変化速度 f [mg/kg/h] と糖質 B の生成速度 g [mg/kg/h] の関係を得ることができる。ただし、反応速度定数を v とし時間には依存しないとする。

$$\frac{dy}{dt} = v(b - y) \rightarrow \frac{dg}{dt} = v(f - g), \text{ where } \frac{dy}{dt} = g, \frac{db}{dt} = f \quad (2)$$

③グルコース吸収過程

腸管まで到達したグルコース量を c [mg/kg] とし、血中に吸収されたグルコース量を z [mg/kg] とする。血中に吸収されるグルコース量の速度が腸内と血中に存在するグルコース量の差に比例すると仮定する。ただし、比例定数を α とし時間には依存しないとする。両辺を時間微分することで式 (3) に示すように腸管でのグルコース量の変化速度 g [mg/kg/h] と血中へのグルコースの吸収速度 m [mg/kg/h] の関係を得ることができる。

$$\frac{dz}{dt} = \alpha(c - z) \rightarrow \frac{dm}{dt} = \alpha(g - m), \text{ where } \frac{dz}{dt} = m, \frac{dc}{dt} = g \quad (3)$$

①～③の消化・吸収過程は類似の一次遅れの伝達関数として表現できる。ただし以下、時刻 $t=0$ で食物を摂取していない ($f(0)=0$)、糖質を摂取していない ($g(0)=0$)、腸管にグルコースが存在しない ($m(0)=0$) と仮定している。本研究では摂取する糖質として、グルコース、砂糖に代表される二糖類、でんぷん類に代表される多糖類に注目する。図 1 に先の①～③の過程を基にした食物消化モデルのブロック線図を示す。また、表 1 に食物消化モデルのブロック線図で使用した記号の内容とその単位を示す。ブロック線図中で $u(t)$, $f(t)$, $g(t)$, $m(t)$ はそれぞれ時刻 t での経口、物理的消化後、化学的消化後、腸管吸収の糖質量変化の速度関数で

ある。また、 $U(s)$ および $M(s)$ は $u(t)$, $m(t)$ の伝達関数である。 $U(s)$ と K_n ($n=0, 1, 2$) の積は経口により摂取されるグルコース、二糖類、多糖類のそれぞれの摂取速度を意味する。各糖質は先の①で述べた物理的消化過程により体内に徐々に運搬される。ただし、各糖質では物理的消化過程の時定数が異なると考えられ、図 1 および表 1 に示すように $1/\chi_n$ ($n=0, 1, 2$) を各糖質の物理的消化の時定数とする。多糖類に比較して二糖類は速やかに腸管に到達すると考えられ、 $1/\chi_1 < 1/\chi_2$ と予測される。物理的消化過程では糖質の組成変化、例えば二糖類からグルコースへの変化などは起こらないと考えている。つまり、ブロック線図の中でグルコース、二糖類、多糖類の物理的消化後の糖質量速度関数 $f(t)$ は各種類の糖質量の変化速度となる。さらに、先の②で述べた化学的消化過程によりそれぞれの糖質は酵素により分解され、血中に取り込まれる直前の糖質としてのグルコースへと変化する。経口で取り込まれたグルコースの場合、経口および物理的消化後に化学的消化は起きないとする。二糖類は経口および物理的消化後に、例えばグルコamilラーゼなどの酵素によりグルコースへと変化すると考えられる。この化学的消化過程は先の②で述べた酵素による消化過程の伝達関数の作用として扱うことができ、その糖質分解の時定数を表 1 および図 1 に示すように $1/C_{1,1}$ とする。多糖類も同様に経口および物理的消化後に化学的消化過程によりグルコースへと変化するが、多糖類から二糖類に分解す

図 1 食物消化モデルのブロック線図

Fig. 1. Block diagram of the digestion model.

表 1 食物消化モデルのパラメーター一覧

Table 1. Symbols in the digestion model.

記号	内容	単位
$u(t)$	糖質の経口摂取速度関数	mg/kg/h
$f(t)$	物理的消化後の糖質量の速度関数	mg/kg/h
$g(t)$	化学的消化後のグルコース量の速度関数	mg/kg/h
$m(t)$	経口によるグルコースの血中吸収速度関数	mg/kg/h
K_0	全糖質中のブドウ糖の占める比率	-
K_1	全糖質中の二糖類の占める比率	-
K_2	全糖質中の多糖類(でんぷん類)の占める比率	-
$1/\chi_0$	ブドウ糖の物理的消化の時定数	h
$1/\chi_1$	二糖類の物理的消化の時定数	h
$1/\chi_2$	多糖類(でんぷん類)の物理的消化の時定数	h
$1/C_{1,1}$	二糖類の酵素による糖質分解の時定数	h
$1/C_{2,1}$	多糖類の酵素による糖質分解の時定数	h
$1/C_{2,2}$	多糖類の酵素による糖質分解の時定数	h
$1/\alpha$	腸管による吸収の時定数	h

る酵素（例えば α -アミラーゼ）と二糖類からグルコースへと分解する酵素（例えばグルコアミラーゼ）の作用が必要となる。よって、図1のブロック線図に示すように化学的消化過程ではそれぞれの表1に示す時定数を $1/C_{2,1}$, $1/C_{2,2}$ とした2つの直列した伝達関数の作用が必要であると考えられる。ただし、化学的消化過程での酵素の働きとして $C_{1,1}$ と $C_{2,2}$ は共に二糖類からグルコースへの分解でありその時定数は等しくなると考えられる。化学的消化後の糖質はグルコースであり、図1中の $g(t)$ はグルコース量の変化速度を示す関数となる。 $g(t)$ に示すグルコースは先の③に示したグルコース吸収過程により腸管から血中へと吸収される。吸収の時定数を表1に示すように $1/\alpha$ とした伝達関数の作用により、血中へのグルコースの吸収速度関数 $m(t)$ つまり $M(s)$ を求めることができる。

(2.2) 血糖代謝機構のモデル化 体内では、食物摂取によって取り込まれたグルコースにより上昇した血糖を約100mg/dl程度で安定となるように代謝機能が働く[6, 7]。代謝に作用する主な臓器は膵臓、肝臓、中枢神経、体を構成する細胞などである。特に重要な血糖の代謝機能は膵臓のランゲルハンス島からのインスリン分泌である。本研究では食物摂取によるグルコース量の速度関数 $m(t)$ に対する血糖値 $v(t)$ と血中インスリン濃度 $i(t)$ の変化について考察する。図2および表2に体内での血糖代謝機構のモデル化のための概念図と各パラメータの内容を示す。

血糖の代謝では、細胞へのグルコースの取り込みなどのインスリンに依存する代謝と、中枢神経などのインスリンに依存しない代謝が存在する。インスリンは各細胞のインスリン受容体と結合することで血糖代謝に寄与するが、その時点でインスリン自身も代謝される[6]。血糖代謝にともなうインスリンの分解速度定数を γ_2 とし $\gamma_2 \cdot i(t)$ は単位時間内に分解されたインスリン量、つまり細胞でのインスリン分解速度を意味する。逆に、インスリン分解速度 $\gamma_2 \cdot i(t)$ はインスリン依存型の血糖代謝速度を示すと考えられ、分解されたインスリン量に対して β_2 倍の血糖が代謝されると考察することで $\beta_2 \gamma_2 \cdot i(t)$ がインスリン依存型代謝速度となる。また、インスリン非依存型代謝速度を $b(t)$ とする。

肝臓は血糖値を安定に保つように作用し、その効果は特に空腹時に有効である。肝臓はグルカゴンなどの酵素の作用により肝に蓄えられている糖質をグルコースへと変化し、血中へ分泌し血糖値の上昇を促進する。図2のモデルでは肝臓からのグルコース分泌速度を $h(t)$ とする。肝臓からの糖の分泌量は血中のインスリン濃度の上昇により低下するが、これはグルカゴンの働きをインスリンが抑制するように働くためである。しかし、本モデルではグルカゴンの働きを抑制する過程を、あたかもインスリンがグルコースを糖質へ変化し肝臓へ貯蔵するように働くと考え、見かけのインスリン依存型代謝と呼び、モデルに組み込むこととする。見かけのインスリン依存型代謝も先に述べた細胞による代謝と同様に考察することができ、肝臓でのインスリン分解速度定数を γ_1 とし、分解されたインスリン量に対し

図2 体内での血糖代謝機構のモデル化
Fig. 2. Modeling of the metabolic system of blood glucose in the body.

表2 血糖代謝モデルのパラメータ一覧
Table 2. Symbols in the metabolic model of blood glucose.

記号	内容	単位
$v(t)$	血糖値	mg/dl
$i(t)$	インスリン濃度	mg/dl (μ IU/ml)
$m(t)$	経口によるグルコースの血中吸収速度関数	mg/kg/h
θ	体重当たりの血液量	dl/kg
γ_1	肝臓でのインスリン分解速度定数	1/h
γ_2	細胞でのインスリン分解速度定数	1/h
β_1	肝臓での見かけのインスリン依存型グルコース代謝定数	dl/kg
β_2	細胞でのインスリン依存型グルコース代謝定数	dl/kg
$h(t)$	肝臓による見かけのグルコース分泌速度関数	mg/kg/h
$b(t)$	インスリン非依存型代謝速度関数	mg/kg/h
κ_1	インスリン分泌速度定数	1/h
κ_2	微分型インスリン分泌定数	-

て β_1 倍の血糖が肝臓の糖質として貯蔵されると考察することで $\beta_1 \gamma_1 \cdot i(t)$ が見かけのインスリン依存型代謝速度となる。

図2および表2をもとに血糖値、インスリン濃度の経時変化の数式モデルを作成し、式(4), (5)に示す。式(4)でインスリンの分泌速度が血糖値に比例すると仮定する。ただし比例定数を κ_1 とし、表2に示すようにインスリン分泌速度定数と定義する[4]。また、血糖値の増加率に応じて速やかにインスリンを分泌する機構として、血糖値の時間変化に比例したインスリン分泌機構を導入する[2, 4]。ただし比例定数を κ_2 とし、表2に示すように微分型インスリン分泌定数と定義する。インスリンの代謝機構は図2に示す細胞と肝臓でのインスリン依存型の血糖代謝に関係し、細胞および肝臓でのインスリン分解速度定数をそれぞれ γ_1 , γ_2 とし、つまりインスリン分解速度を $(\gamma_1 + \gamma_2) \cdot i(t)$ として式(4)に導入する。一方、血糖値の経時変化を示す式(5)では、単位体重当たりの食物摂取量と血糖値に良く用いられる単位血液量当たりの糖量の単位系をそろえるために θ のパラメータを導入する。 θ は単位体重当たりの血液量を示す。よって、式(5)の左辺は単位体重当たりに換算した血糖値の速度である。血糖値の速度は図2に示すように、食物摂取による血中へのグルコース吸収速度 $m(t)$ に比例する。また、グルコースの分泌 $h(t)$ とインスリンによる抑制 $\beta_1 \gamma_1 \cdot i(t)$ の差が、

血糖値の速度に与える肝臓の影響となる。インスリン非依存型代謝 $b(t)$ と細胞でのインスリン依存型代謝 $\beta \gamma_2 \cdot i(t)$ は血糖値を低下させるように作用する。

$$\frac{di(t)}{dt} = \kappa_1 \cdot v(t) + \kappa_2 \cdot \frac{dv(t)}{dt} - (\gamma_1 + \gamma_2) \cdot i(t) \quad (4)$$

$$\theta \frac{dv(t)}{dt} = m(t) + (h(t) - \beta_1 \cdot \gamma_1 \cdot i(t)) - b(t) - \beta_2 \cdot \gamma_2 \cdot i(t) \quad (5)$$

3. 血糖値調整モデルの簡易化と実測例による検証

本節では先に述べた血糖値調整モデルについて、その簡易化と、一般に報告されている統計的な数値データをもとにした考察を行う。さらに、食物摂取に関連した糖負荷に対する血糖値変化の実測値の一例を示し、モデル算出結果との比較・検討を行う。

式(4)のインスリン分解速度定数 γ_1 および γ_2 はそれぞれ肝臓、細胞でのインスリンの消費を表す定数として導入した。簡易化ではインスリン分解速度定数 $\gamma = \gamma_1 + \gamma_2$ とし、肝臓と細胞の区別をしない。また式(5)でのインスリン依存型代謝に関与する項としての肝臓による見かけの血糖代謝と細胞による血糖代謝の和 $(\beta_1 \gamma_1 + \beta_2 \gamma_2) \cdot i(t)$ を、インスリン依存型グルコース代謝定数 β を新たに導入することで $\beta \gamma \cdot i(t) = (\beta_1 \gamma_1 + \beta_2 \gamma_2) \cdot i(t)$ とする。さらに、肝臓からのグルコースの分泌速度 $h(t)$ とインスリン非依存型代謝 $b(t)$ が時間に依存せず、ほぼ一定の血糖の分泌 h_0 と消費 b_0 であると仮定する。以上の考察により、式(6)、(7)に簡易化した血糖値調整モデルおよび表3に各パラメータの内容をそれぞれ示す。

$$\frac{di(t)}{dt} = \kappa_1 \cdot v(t) + \kappa_2 \cdot \frac{dv(t)}{dt} - \gamma \cdot i(t) \quad (6)$$

$$\theta \frac{dv(t)}{dt} = m(t) + h_0 - b_0 - \beta \cdot \gamma \cdot i(t) \quad (7)$$

式(6)および(7)において食物摂取がない時の血糖値およびインスリン濃度の定常値を v_a, i_a とすると、これらは空腹時の各値であると考えられる。式(8)~(10)に定常値 v_a, i_a と簡易化した血糖値調整モデルの制御パラメータの関係を示す。

$$\kappa_1 \cdot v_a = \gamma \cdot i_a \quad (8)$$

$$h_0 - b_0 = \beta \cdot \gamma \cdot i_a \quad (9)$$

$$h_0 - b_0 = \beta \cdot \kappa_1 \cdot v_a \quad (10)$$

式(6)~(10)を用いることで血糖値とインスリン濃度の経時変化を伝達関数 $V[s], I[s]$ として導き、式(11)と(12)に示す。各パラメータの記号と内容および単位を表3に示す。 $v(0)$ および $i(0)$ はそれぞれ時刻 $t=0$ での血糖値とインスリン濃度である。仮に、空腹状態から食事を取り始めたとすれば $v(0)=v_a, i(0)=i_a$ が成立する。ただし、 $M[s]$ は経口によるグル

コースの血中吸収速度 $m(t)$ の伝達関数である。

$$V[s] = \frac{(s + \gamma) \cdot (s \cdot M[s] + s \cdot \theta \cdot v_a + \beta \cdot \kappa_1 \cdot v_a) + s \cdot \beta \cdot \gamma \cdot (\kappa_2 \cdot v_a - i_a)}{s \cdot (\theta \cdot s^2 + (\beta \cdot \gamma \cdot \kappa_2 + \theta \cdot \gamma) \cdot s + \beta \cdot \gamma \cdot \kappa_1)} \quad (11)$$

$$I[s] = \frac{(\kappa_1 + \kappa_2 s) \cdot s \cdot V[s] - \kappa_2 \cdot v_a + i_a}{s + \gamma} \quad (12)$$

式(11)が食物の経口摂取にともなう血糖値変化の簡易化したモデルであるが、多くのパラメータを含むことが分かる。本研究では一般に報告されている統計的な数値データをもとにパラメータに関する考察を行う。一般的な空腹時の血糖値とインスリン濃度はそれぞれ $v_a=80 \sim 110$ [mg/dl]、 $i_a=22 \sim 87 \times 10^{-6}$ [mg/dl] ($5 \sim 20$ μ U/ml)の範囲である^[8]。また、 h_0 は肝臓からのグルコースの分泌量であるが、時間に依存しないと仮定することで空腹時の肝臓からのグルコースの分泌量 (およそ $108 \sim 132$ mg/kg/h 程度) と推測することができる^[8,9]。一方、 b_0 はインスリン非依存型代謝であり、もともとグルコースの消費の激しい中枢神経の消費と考えることができ、およそ $60 \sim 72$ mg/Kg/h 程度として考えることができる^[9]。これらの一般的な数値を式(8)~(10)に代入することで血糖値調整モデルの制御パラメータ β, γ, κ_1 は式(13)に示すようにある範囲で束縛されることがわかる。

$$\left. \begin{aligned} \kappa_1 &= \frac{\text{空腹時インスリン濃度 } i_a}{\text{空腹時血糖値 } v_a} = 0.2 \sim 1.1 \times 10^{-6} \\ \beta \cdot \gamma &= \frac{\text{空腹時の平衡グルコース分泌量 } h_0 - b_0}{\text{空腹時インスリン濃度 } i_a} = 0.6 \sim 2.7 \times 10^4 [\frac{\%}{h}] \\ \beta \cdot \kappa_1 &= \frac{\text{空腹時の平衡グルコース分泌量 } h_0 - b_0}{\text{空腹時血糖値 } v_a} = 0.4 \sim 0.8 [\frac{\%}{h}] \end{aligned} \right\} \quad (13)$$

表3 簡略化した血糖値調整モデルと食物消化モデルの各パラメータの記号と数値

Table 3. Symbols in the easy adjustment model of blood glucose and the digestion model.

記号	内容	単位	数値
v	血糖値	mg/dl	-
i	インスリン濃度	ng/dl (μ U/ml)	-
m	経口によるグルコースの血中吸収速度	mg/kg/h	-
θ	体重当りの血液量	d/kg	0.8
γ	インスリン分解速度定数	1/h	0.01
β	インスリン依存型グルコース代謝定数	d/kg	2.7×10^5
h_0	肝臓による見かけのグルコース放出速度	mg/kg/h	$108 \sim 132$
b_0	インスリン非依存型代謝速度	mg/kg/h	$60 \sim 72$
κ_1	インスリン分泌速度定数	1/h	2.8×10^{-9}
κ_2	微分型インスリン分泌定数	-	1.3×10^{-5}
v_a	空腹時血糖値	mg/dl	90
i_a	空腹時インスリン濃度	ng/dl (μ U/ml)	25.2×10^{-6} (5.82)
v_{10}	初期血糖値	mg/dl	90
i_0	初期インスリン濃度	ng/dl (μ U/ml)	25.2×10^{-6} (5~20)
$1/X_1$	二糖類の物理的消化の時定数	h	0.15
$1/X_2$	多糖類でんぷん類の物理的消化の時定数	h	0.55
$1/C_{11}$	二糖類の酵解による糖質分解の時定数	h	0.1
$1/C_{21}$	多糖類の酵解による糖質分解の時定数	h	0.55
$1/C_{22}$	多糖類の酵解による糖質分解の時定数	h	0.1
$1/\alpha$	腸管による吸収の時定数	h	0.1

図3 血糖値の時間依存性の実測値と血糖値調整モデルによる計算結果の比較 I

Fig.3. Comparing an experimental results with a calculated results of the time dependence of blood glucose, I.

図3に500mg/kgの二糖類負荷(砂糖30g, 水100cc)と1875mg/kgの多糖類負荷(精白米150g)をそれぞれ被験者に与えたときの、血糖値の経時変化の一例と血糖値調整モデルによる計算結果をそれぞれ示す。ただし血糖値測定では酵素電極法(プレジジョン QID: メディセンス社製)を用いた。表3に血糖値調整モデルの制御パラメータの推定値を示す。ただし、表3では式(13)に示した束縛条件を満たす。ここで述べた制御パラメータは最適値でなく将来的に最適化を行うにはさらなる医学的な検討が必要である。図3で空腹時の血糖値は約90mg/dlである。この数値は表3に示した血糖値調整モデルの v_a および $v_{(0)}$ として用いた。二糖類負荷の場合、血糖値は急激に上昇し15分程度で約120mg/dlとなり、以後速やかに減少する。一時間以上では二糖類負荷による血糖値への影響は観測されない。二糖類負荷における血糖値の急激な減少と、空腹時と同じ値の血糖値に速やかに安定する傾向は、体内での血糖代謝機構の応答性を考察するために重要である。一方、多糖類負荷では血糖値の上昇傾向が二糖類負荷の時に比較して緩やかであることが分かる。多糖類負荷においての血糖値の最大値は約45分程度で120mg/dl程度と実測された。また、多糖類負荷では血糖値の緩やかな減少が観測され、2.5時間程度で空腹時の血糖値とほぼ等しくなることがわかる。図3に示した実線および点線は血糖値調整モデルによる多糖類負荷、二糖類負荷での血糖値変化の計算結果である。本研究で提案した血糖値調整モデルでは制御パラメータに任意性と推定が含まれているが、図3に示すように経口による各糖負荷に対する血糖値の経時変化を良くトレースできる結果を導き出せることが明らかとなった。将来、医学的な検査により各

図4 血糖値の時間依存性の実測値と血糖値調整モデルによる計算結果の比較 II

Fig.4. Comparing an experimental results with a calculated results of the time dependence of blood glucose, II.

個人に対してユニークな制御パラメータの実測・決定をすることで、食物摂取に対する血糖値変化を本モデルで予測することが可能であると思われる。

図4に2813mg/kgの多糖類負荷を与えた場合の血糖値の時間変化を示す。被験者Bではほぼ正常な血糖代謝が行われていると考えられ、本論文の血糖値調整モデルの計算結果(点線)により血糖値の時間変化を良くトレースできることが分かる。ただし、血糖値調整モデルの制御パラメータは表3とほぼ同じ値である。一方、食事療法が必要と診断された被験者Aでは、血糖値の急激な上昇が見られる。図4の実線は血糖値調整モデルによる計算結果であるが、血糖値の時間変化を良くトレースできることが分かる。ただし、制御パラメータのうちインスリン分泌速度に関する κ_1 と κ_2 を表3の値の約40%としている。しかし、被験者Aについては3時間以上の長い時間で計算結果と実測値のずれが観測された。この結果は被験者Aがインスリン分泌促進剤を服用していることに起因していると考えられ、食物摂取モデル、血糖代謝モデルのほかに薬に対する応答をモデル化する重要性を示唆している。

4. まとめ

本研究では食物摂取に対する血糖値の変化について考察し、体内での食物消化機構と血糖代謝機構のモデル化を行い、従来提案されているモデルよりシンプルな血糖値調整モデルの作成を試みた。食物消化モデルでは、経口後の食物消化過程を物理的消化過程、化学的消化過程、グルコース吸収過程の3つを構成し、各消化過程が一次遅れの伝達関数で表記できることを示した。血糖代謝モデルでは血中

のインスリン濃度の変化に注目し、血糖の代謝機構としてインスリン依存型および非依存型代謝について考察した。血糖代謝モデルと食物消化モデルをあわせて考察することで、食物摂取に対する血糖値の変化を一つの伝達関数として表現できることを示した。血糖値調整モデルは多くの制御パラメータを含むが、本研究では一般に報告されている血糖値やインスリン濃度などの統計的な数値データをもとに、制御パラメータの束縛条件について考察した。さらに、被験者に経口による二糖類負荷と多糖類負荷を与えた場合の血糖値変化の一例を示し、血糖値調整モデルから各糖負荷に対する血糖値の経時変化を良くトレースできる結果を導き出せることを明らかにした。また、複数の被験者に対して血糖値調整モデルの適用を行った結果、制御パラメータの設定により血糖値の経時変化を良くトレースでき、血糖値のピーク値を定量的に計算できる可能性を示した。しかし、一方でインスリン分泌促進剤などに対しては、薬に対する応答をモデル化する重要性が明らかとなった。

将来、血糖値調整モデルに関する各個人にユニークな制御パラメータの適切な決定が必要であり、そのための医学的な検査が必要となると考えられる。また、食物消化モデルでは食物中に含まれる糖類の種類ごとの比率が必要である。任意の食事に対しての糖類の種類と量のデータベースと本論文の血糖値調整モデルの融合により、健康管理のために便利な携帯端末システムが確立できると思われる。

なお、本研究を行うにあたり血糖値測定に被験者としてご協力いただいた方々に深く感謝いたします。

(平成 13 年 11 月 21 日受付, 平成 14 年 7 月 3 日再受付)

文 献

- (1) M. J. Tierney, J. A. Tamada, R. O. Potts, R. C. Eastman, K. Pitzer, N. R. Ackerman, and S. J. Fermi: "The GlucoWatch Biographer: A Frequent, Automatic, and Non-invasive Glucose Monitor", *Annals of Medicine*, Vol.32, pp.632-641 (2000)

- (2) 宇都宮敏男編, 生体の制御情報システム, pp.460-461, 朝倉書店, 東京 (1978)
- (3) N. Asakawa, Y. Saito, Y. Yamasaki, R. Kawamori, and M. Shichiri: "Validation of closed-loop subcutaneous insulin infusion algorithm application of subcutaneous insulin absorption kinetics", *Diabetes Research*, Vol.5(4), pp.193-198 (1987)
- (4) S. Shimoda, K. Nishida, M. Sakakida, Y. Konno, K. Ichinose, M. Uehara, T. Nowak, and M. Shichiri: "Closed-loop subcutaneous insulin infusion algorithm with a short-acting insulin analog for long-term clinical application of a wearable artificial endocrine pancreas", *Frontiers of Medical & Biological Engineering*, Vol. 8(3), pp.197-211 (1997)
- (5) L. F. Meneghini, A. M. Albisser, R. B. Goldberg, and D. H. Mintz: "An electronic case manager for diabetes control", *Diabetes Care*, 21(4), pp.591-596 (1998)
- (6) 島 健二編: 血糖値をみる・考える, pp.8~11, 南江堂, 東京 (2000)
- (7) 足立香代子著: 検査値に基づいた栄養指導-生活習慣病への取り組み-, pp.118~120, チーム医療, 東京 (1999)
- (8) S. Dinneen, J. Gerich, and R. Rizza: "Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus" *N. Eng. J. Med.* Vol.327, pp.707-713 (1992)
- (9) 医学書院: 糖尿臨床検査の最先端, *medicina*, 33, 2 (2000)

山 本 直 克

(正員) 1973 年 3 月 6 日生まれ。2000 年 3 月東京電機大学大学院博士課程修了。同年 4 月東京電機大学工学部電気工学科嘱託助手。2001 年 4 月独立行政法人通信総合研究所基礎先端部門専攻研究員。現在に至る。半導体材料の光・電子物性の研究に従事。応用物理学会、レーザー学会、電気学会、電子情報通信学会会員。工学博士。

高 井 裕 司

(非会員) 1955 年 1 月 24 日生まれ。1977 年 3 月早稲田大学理工学部電子通信学科卒業。84 年同大学大学院博士課程修了。同年 1 月 IBM T.J.Watson Research Center Visiting Scientist。85 年 4 月東京電機大学工学部電気工学科助手、96 年 10 月同教授。現在に至る。電気電子材料および薄膜半導体材料の研究に従事。工学博士。