

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：24506

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K06493

研究課題名(和文) インスリン感度の変動を考慮した重症患者の血糖値制御の研究

研究課題名(英文) Blood glucose control for critically ill patients considering variation in insulin sensitivity

研究代表者

古谷 栄光 (Furutani, Eiko)

兵庫県立大学・工学研究科・教授

研究者番号：40219118

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、重症患者の厳格な血糖値管理を低血糖を回避しながら行える血糖値制御システムの開発のため、インスリン感度(インスリンの効きやすさ)に注目したモデル化および血糖値制御法の検討を行った。まず、インスリン感度の変動を容易に扱える重症患者の糖代謝モデルを構築した。また、術後患者のインスリン感度変動特性が概日リズムによる周期的変動とベースラインの変動の和としてモデル化できることを確認した。さらに、インスリン感度のオンライン同定機能を持つゾーンモデル予測制御を用いた血糖値制御システムを構成し、仮想患者への適用結果から低血糖回避性能を従来より改善できることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で構築したインスリン感度の変動を容易に扱える重症患者の糖代謝モデルにより、重症患者の血糖値の予測をより正確に行えるようになった。また、インスリン感度の変動特性の数式モデル化により、血糖値の予測精度のさらなる向上が期待できる。さらに、開発したゾーンモデル予測制御を用いた血糖値制御システムは既存システムよりも低血糖回避性能が高いことから、血糖値制御の安全性を向上することができた。以上の本研究で得られた成果により、従来低血糖リスクのために実施されていなかった厳格な血糖値管理が安全に実施できる可能性が高くなり、重症患者の死亡率や合併症罹患率の低減に貢献できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：This study is concerned with blood glucose control for critically ill patients to achieve the tight glucose control while avoiding hypoglycemia. First, we have constructed a mathematical model of glucose-insulin metabolism in critically ill patients by introducing an insulin sensitivity parameter and nonlinearities in glucose intake into the existing model. Then, we have found that the variation in insulin sensitivity can be approximated as the sum of a sinusoidal change with the period of circadian rhythm and a linear increase. Finally, we have constructed a zone model predictive blood glucose control system for critically ill patients with an online identification of insulin sensitivity. Simulation results of its application to in silico patients show that it can reduce the risk of hypoglycemia compared with the existing systems.

研究分野：医療制御システム

キーワード：血糖値制御 重症患者 インスリン感度 糖代謝モデル モデル予測制御

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

集中治療室に滞在する重症患者は、病気や外傷、手術などによるストレスホルモンの分泌促進やインスリン抵抗性の上昇により、約70%が高血糖になることが知られている。しかし、高血糖は感染症や縫合不全、敗血症などの合併症の原因となるため、インスリンを投与して血糖値を低下させる処置が行われている。この際、血糖値を80 - 110mg/dL (4.4 - 6.1mmol/L)の範囲(以下、至適範囲)に維持する厳格な血糖値管理ができれば死亡率や合併症罹患率を低下させられることが知られている(Van den Verge et al. 2001)が、重症患者はインスリン感度の変動が大きく、とくに回復時にはインスリン感度が上昇して、生命に危険を及ぼす低血糖を引き起こす可能性があり、実際にはほとんど行われていない。

このような背景から、安全に厳格な血糖値管理を行うための制御システムの研究が行われてきている。最近の研究では、低血糖になる時間率を数%程度に抑えながら血糖値の至適範囲での維持時間率を50%程度とできる結果が得られている(Rousing et al. 2014)。ところが、従来の研究では実際よりも小さいインスリン感度の変動しか想定されておらず、また単なるインスリン感度の同定だけでは十分な制御性能は達成できないと考えられる(呉・古谷 2015)。また、最近では栄養補給のグルコース投与を静脈だけではなく経腸でも行うようになっており、腸の吸収動態の影響を考慮に入れる必要がある。さらに、従来血糖値は状況に応じて15 - 120分程度の間隔で採血により測定されていたが、細胞間質液のグルコース濃度から血糖値を推定する持続血糖測定器を用いて5分ごとに測定値を得ることが可能となっており、より望ましい制御のためには持続血糖測定器の誤差等を考慮した制御法の検討も必要である。

2. 研究の目的

本研究では、重症患者の死亡率や合併症の罹患率を低下させられるとされている至適範囲に血糖値を維持する厳格な血糖値管理あるいはそれに近い血糖値管理を安全に行うため、重症患者の糖代謝モデルの改良、重症患者の血糖値を測定する際の持続血糖測定器の誤差の検討、インスリン感度の変動のモデル化と予測法の検討、および低血糖回避を重視したモデル予測制御を用いた血糖値制御法の検討を行い、血糖値変化を十分な精度で予測して、危険な低血糖を回避しながら望ましい範囲に血糖値を維持できる血糖値制御法を構成することが目的である。

3. 研究の方法

(1) 重症患者の糖代謝モデルの改良

インスリン感度は患者のインスリンに対する血糖値変化を把握するのに重要なパラメータであるが、従来の最小モデルに基づいて構成された糖代謝モデル(Van Herpe et al. 2007)では独立したインスリン感度のパラメータがなく、インスリン感度の変動への対応が容易ではなかった。そこで、インスリン感度の変動への対応が容易になるようにインスリン感度を独立したパラメータとするとともに、血糖値変化の予測精度を向上させるためグルコース取り込みの非線形特性と経腸グルコース投与を糖代謝モデルに導入した。また、倫理委員会の承認(香川大学平30-147, 兵庫県立大学2019002)のもと香川大学医学部附属病院集中治療室で取得した術後患者17名の血糖値、グルコースおよびインスリン投与のデータに基づいて糖代謝モデルのパラメータを同定し、さらにインスリン感度のみを変動パラメータとすることで患者の血糖値変動を表せるかどうかを確認した。

(2) 重症患者の血糖値測定時における持続血糖測定器の測定誤差の検討

香川大学医学部附属病院集中治療室において、手術後の患者の血糖値変化を採血とともに持続血糖測定器でも測定し、採血データとの誤差とその経時的変化について検討した。検討においては、既存の1型糖尿病患者における測定誤差の経時的変化のモデル(Facchinetti et al. 2014)と比較した。

(3) 重症患者のインスリン感度変動のモデル化と予測法の検討

倫理委員会の承認(香川大学平30-147, 2021-121, 兵庫県立大学2019002)のもと香川大学医学部附属病院集中治療室において取得された術後患者21名の血糖値、グルコースおよびインスリン投与のデータから、インスリン感度以外のデータは変動しないとして同定したインスリン感度のデータに基づいて、インスリン感度の変動特性を解析した。まず患者の疾患や手術内容を考慮せずに共通の特性を検討し、次に疾患や手術内容による特性の差を検討した。また、インスリン感度の変動特性を線形近似することによりインスリン感度を予測できるかどうかを検討した。さらに、インスリン感度の変動特性のモデル化を試みた。

(4) 低血糖回避を重視した血糖値制御法の検討

低血糖回避性能を向上させる方法として、インスリン感度の推定精度の向上、血糖値の予測精度の向上、インスリンの過剰投与の回避などが考えられるので、それぞれについて検討を行った。

インスリン感度の推定精度向上のため、インスリン感度のオンライン同定に利用する評価関数の改良を行った。血糖値の予測精度の向上はモデルの改良によりある程度達成できたが、さらなる向上を目指して予測したインスリン感度に基づく制御を試みた。また、インスリンの過剰投与を回避するため、モデル予測制御において操作量を求める際の評価関数の改良を行うとともに、制御法として、ある値に近づけるのを目標とするのではなくある範囲に維持されていればよいとする制御法であるゾーンモデル予測制御を用いて、低血糖を回避することを目指した。

4. 研究成果

(1) 重症患者の糖代謝モデルの改良

重症患者の糖代謝モデルとして、最小モデルに基づくモデルにグルコース取り込みに関する非線形特性と経腸グルコース投与を追加し、インスリン感度を独立したパラメータとしたモデル(図1)を構築した。また、集中治療室に滞在した患者17名の臨床データに基づいてモデルパラメータを設定した。このモデルにより、インスリン感度の変動を容易に扱えるようになり、従来より正確に重症患者の血糖値変化が表せることを確認した。また、インスリン感度パラメータのみを経時的に変化させることで、患者の血糖値変化がよく再現できることを確認した。この結果に基づいて、患者の血糖値変化を計算機上で再現できる仮想患者群を構成した。これにより、計算機上でさまざまな検討が行えるようになった。経腸投与グルコースの吸収率については、インスリン感度の変動と相互に影響するため、回復にしたがって上昇する可能性が高いことは推測されたが、正確な推定のためには血中インスリン濃度など、通常の治療時の測定データとして得られないデータが必要であり、現在の取得データからは推定が困難であることがわかった。

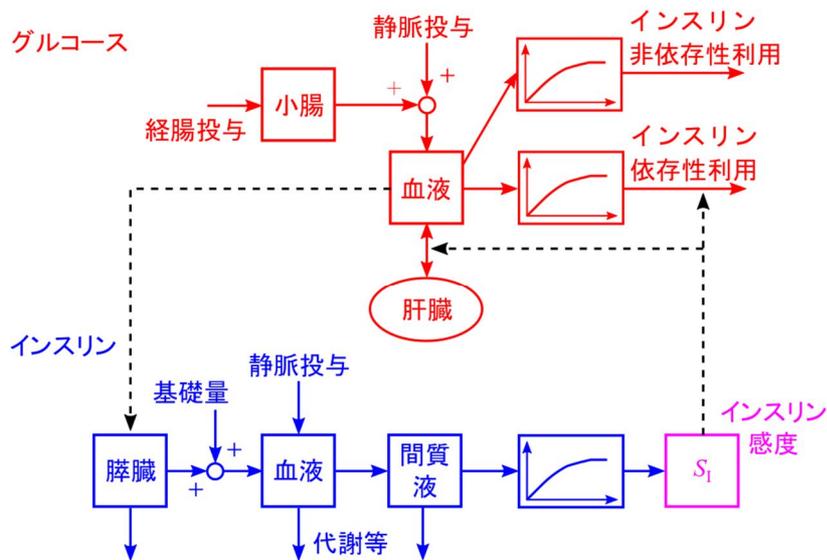


図1 改良した重症患者の糖代謝モデル

(2) 重症患者の血糖値測定時における持続血糖測定器の測定誤差の検討

重症患者における持続血糖測定器の誤差は、何らかの原因で測定不能となる場合以外は、較正後、時間とともに大きくなるという従来の1型糖尿病患者に対する誤差モデル(Facchinetti et al. 2014)のパラメータを適切に設定することで表せること、また適当な時間間隔で較正を行えば誤差はおおむね $\pm 20\text{mg/dL}$ 程度の範囲内にあると考えてよいことがわかった。ただし、突然異常な値に変化することがあるので、血糖値制御に利用する際には十分注意する必要がある。

(3) 重症患者のインスリン感度変動のモデル化と予測法の検討

21名の術後患者から求めたインスリン感度の変動特性を調べたところ、全体としてはおおむね上昇傾向にあるが上昇と低下を繰り返すこと(図2)がわかった。また集中治療室入室後24-36時間の間の上昇傾向が強いこと、膵臓の手術を伴う疾患などの場合に上昇傾向が強く疾患や手術内容により変動に差があることがわかった。単純に過去のインスリン感度を外挿して線形近似によりインスリン感度を予測することは難しいと考えられた。そこで、より精度のよいインスリン感度の予測を行うため、臨床データに基づいてインスリン感度の変動のモデル化を行った。上で述べたように、上昇と低下を繰り返しながら全体として上昇するという変動特性を持っていることから、インスリン感度の変動をベースラインの変化と周期的変動からなるとして、時間の一次式と正弦波の和で近似してモデル化を行った(図2)。その結果、周期的変動の周期の中央値は24.7時間となり概日リズムによる変動と考えられること、ベースラインの変化はほとんどで上昇しており、変動率の中央値は12%/日程度であることがわかった(図3)。今後、より多くの臨床データに基づく検討を行い、より適切なモデルを構成することで、インスリン感度の変動の予測が可能となることが期待できる。

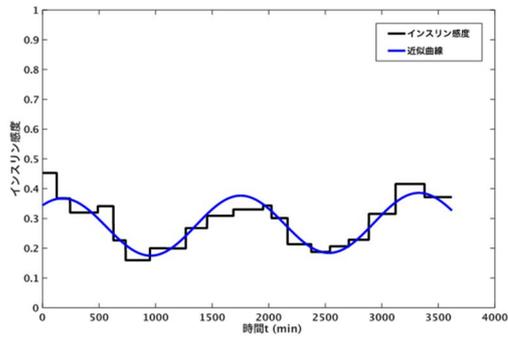


図2 術後患者のインスリン感度変動の例
(黒：インスリン感度，青：近似曲線)

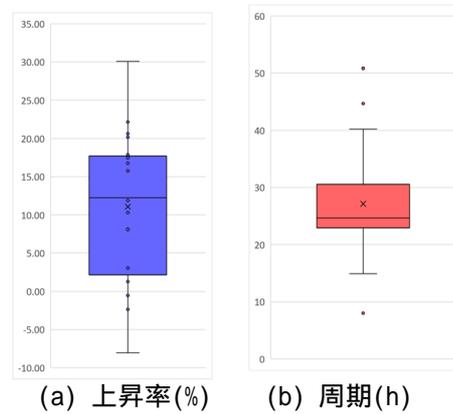


図3 インスリン感度変動の上昇率と周期

(4) 低血糖回避を重視した血糖値制御法の検討

まず、インスリン感度の同定の評価関数として直近の血糖値変動とモデルに基づく推定血糖値変動の誤差とインスリン感度の変化からなる評価関数とし、重みを調整することでインスリン感度の推定精度を向上させることがわかった。

次に、同定したインスリン感度の外挿によりインスリン感度を予測して血糖値制御を行う方法を仮想患者に適用したが、インスリン感度の変動傾向が変わる際に制御結果が悪化するため、低血糖回避につながらないことがわかった。

さらに、ゾーンモデル予測制御による血糖値制御法を仮想患者に適用した結果(図4)、範囲の上側に外れる時間率が通常モデル予測制御と比較して高くなったものの、至適範囲での維持時間率は68%程度、血糖値が80mg/dL未満となった時間率は1.3%程度となり、維持時間率をあまり悪化させずに低血糖回避性能を向上させられることがわかった。今後臨床応用を目指して、目標範囲等の制御パラメータの設定やインスリン感度の予測方法についてさらに検討を進める予定である。

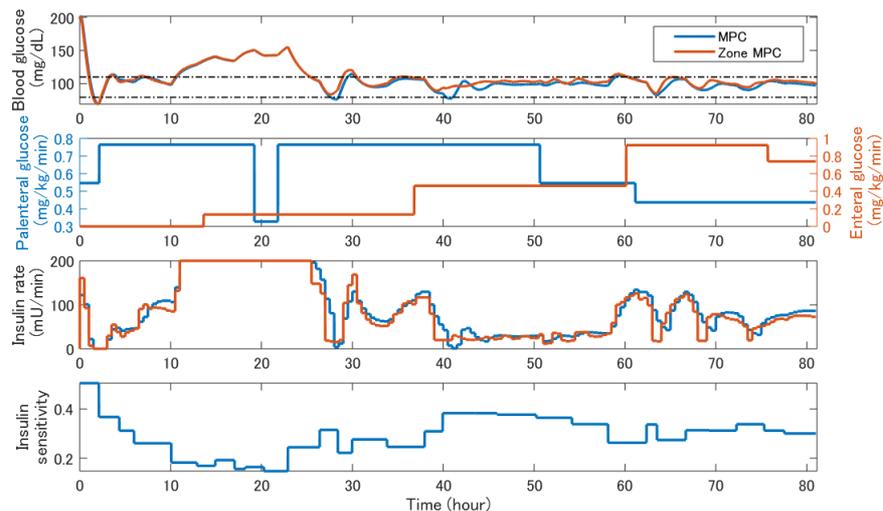


図4 仮想患者の血糖値制御結果(赤：ゾーンモデル予測制御，青：通常モデル予測制御)

< 引用文献 >

G. Van den Berghe, P. Wouters, F. Weekers, C. Verwaest, F. Bruyninckx, M. Schetz, D. Vlasselaers, P. Ferdinande, P. Lauwers, R. Bouillon: Intensive insulin therapy in critically ill patients, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 345, pp. 1359-1367, 2001.

M.L. Rousing, U. Pielmeier, S. Andreassen: Evaluating modifications to the glucose decision support system for tight glycemic control in the ICU using virtual patients, *Biomedical Signal Processing and Control*, Vol. 12, pp. 54-61, 2014.

S. Wu and E. Furutani: Online identification of insulin sensitivity and glycemic control of critically ill patients, 計測自動制御学会ライフエンジニアリング部門シンポ

ジウム 2015, pp. 242-247, 2015.

T. Van Herpe, M. Espinoza, N. Haverbeke, B. De Moor, G. Van den Berghe: Glycemia prediction in critically ill patients using an adaptive modeling approach, *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 1, pp. 348-356, 2007.

A. Facchinetti, S.D. Favero, G. Sparacino, J.R. Castle, W.K. Ward, and C. Cobelli: Modeling the Glucose Sensor Error, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 61, No. 3, 2014.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Wu Sha, Furutani Eiko, Sugawara Tomonori, Asaga Takehiko, Shirakami Gotaro	4. 巻 16
2. 論文標題 Glycemic Control for Critically Ill Patients Using Zone Model Predictive Control	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on Electrical and Electronic Engineering	6. 最初と最後の頁 275 ~ 281
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/tee.23294	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sha Wu, Eiko Furutani, Tomonori Sugawara, Takehiko Asaga, Gotaro Shirakami	4. 巻 9
2. 論文標題 Glycemic control for critically ill patients with online identification of insulin sensitivity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 43-52
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14326/abe.9.43	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 中西日和, 吳沙, 古谷栄光, 菅原友道, 浅賀健彦, 白神豪太郎
2. 発表標題 インスリン感度の予測に基づく重症患者の血糖値制御
3. 学会等名 第65回システム制御情報学会研究発表講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荻原直希, 古谷栄光, 菅原友道, 浅賀健彦, 白神豪太郎
2. 発表標題 ゾーンモデル予測制御を用いた重症患者の血糖値制御における制御パラメータの検討
3. 学会等名 第65回システム制御情報学会研究発表講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中西日和, 古谷栄光, 菅原友道, 浅賀健彦, 白神豪太郎
2. 発表標題 重症患者のインスリン感度変動モデル構築の試み
3. 学会等名 2021年度計測自動制御学会関西支部・システム制御情報学会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 呉沙, 古谷栄光, 菅原友道, 浅賀健彦, 白神豪太郎
2. 発表標題 重症患者の血糖値制御へのzone MPCの適用
3. 学会等名 第64回システム制御情報学会研究発表講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古谷栄光
2. 発表標題 患者の生理状態の自動制御
3. 学会等名 第93回バイオメクフォーラム21研究会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sha Wu, Eiko Furutani
2. 発表標題 Improvement of glyceic control in critically ill patients using online identification of insulin sensitivity
3. 学会等名 2017 IEEE Conference on Control Technology and Applications (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

インスリン感度の変動を考慮した重症患者の血糖値制御の研究
https://www.eng.u-hyogo.ac.jp/faculty/furutani/kakenhi/kaken_17K06493.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	白神 豪太郎 (Shirakami Gotaro)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------