

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：35303

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25560213

研究課題名(和文)重症患者の血糖コントロールのためのインスリン治療支援システムの試作

研究課題名(英文)Development of an insulin treatment supporting system for control of blood glucose of severe patients

研究代表者

小笠原 康夫(Ogasawara, Yasuo)

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10152365

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：重症患者の治療において血糖値を適正な値に維持することは重要である。この治療にはインスリン療法が効果的であるが、この方法は頻繁な血糖モニタリングと適切な量のインスリンを適当なタイミングで投与する必要がある。最近、古典的な制御理論に基づいたアルゴリズムによってインスリン投与を投与するフィードバック制御システムが開発された。

本研究では、インスリン投与のために多変数自己回帰モデルを用いた新しいアルゴリズムを開発した。我々は血糖動態のシミュレータを用いたシミュレーション実験によりシステムの有効性を確認した。

研究成果の概要(英文)：It is important to maintain blood glucose levels within an appropriate range in a treatment of severe patients. The intensive insulin therapy is known to be effective for the treatment of these patients; however, it is required to frequently monitor blood glucose levels and to inject proper amounts of insulin appropriate timings. Recently, a feedback control system for insulin injection has been developed by using the algorithm based on a classic control theory.

In this study, we have developed a noble algorithm based on a multivariable self-regression model for insulin administration. It was confirmed that the new system demonstrated satisfying performance by simulation experiments using a simulator for blood glucose dynamics.

研究分野：医用生体工学

キーワード：インスリン 血糖値調整 ICU

### 1. 研究開始当初の背景

強化インスリン療法の有益性が報告され、集中治療において血糖管理は重要な要素となっている。また、制御工学の基本手法であるPID制御に基づいたコンピュータによる血糖管理の補助の有用性が報告されているが、普及するに至っていない。本研究では、インスリン投与量設定のアルゴリズムの開発とそれを応用した支援システムの試作を目標とする。具体的には、重症患者の治療開始直後の急性期と、安定状態への移行期、及び安定期の3フェーズに分けて、支援・自動化アルゴリズムを開発する。低血糖を排除した正確な血糖コントロールの実現は、予後を改善し患者QOLの向上に直結するものである。また、最適なインスリン投与量による円滑な治療は、投薬量の削減や予後の改善により、医療経済的に大きなメリットが期待できる。

### 2. 研究の目的

(1)重症患者にあっては、侵襲により耐糖能の低下をきたし高血糖を呈する事は古くから知られているが、いわゆる強化インスリン療法として厳密な血糖コントロールを行うことで予後が改善されることが報告されている。一方、過度の血糖コントロールは低血糖のリスクの増加を伴い、それによる予後の悪化が無視できないことも指摘されている。

最近、血糖コントロールの方法として、インスリン投与量の調整を古典的な制御理論であるPID制御の概念に基づいたコンピュータによる補助を試みた報告がある。また、一部の報告で、PID制御の概念に基づく血糖コントロールが試みられているが、投与量決定のためのパラメータが原則として固定のため、原理的に血糖動態の変動に即した対応がなしえない点に問題がある。アルゴリズムの再現が必ずしも容易ではなく、この方法は広く普及するには至っていない。

一方、医療スタッフにより血糖コントロールを厳密化するには、必然的に血糖測定とインスリン投与速度の調整を頻回に行うことになるが、それによる医療現場の負担の増加も無視できない問題である。頻回な血糖測定の修正がコンピュータ支援あるいは自動化されることで予後の一層の改善が見込まれ、同時に医療現場の負担の軽減、すなわち医療資源の有効活用にも繋がると考えられる。

(2)本研究では、インスリン投与量設定のアルゴリズムの開発とそれを応用した支援システムの試作を目標とする。具体的には、重症患者の治療開始直後の急性期と、安定状態への移行期、及び安定期の3フェーズに分けて、支援・自動化アルゴリズムを開発する。急性期は、患者の状態として初期の血糖値とそれに対する医師の指示によるインスリン投与量の情報収集を行う。次の移行期は、収集した血糖値、及びインスリン投与量から血糖動態を推定する回帰モデルを作成し、それ

に基づいた血糖動態の予測を行う。回帰モデルは、血糖測定ごとに更新して、血糖動態の変動に追従可能とする。システムにより適切な血糖値に調整するための投与量を算定して、医師にフィードバックする投与量設定支援プログラムを作成する。さらに安定期における血糖動態の回帰モデルに基づいた血糖コントロールの自動化アルゴリズムを開発し、血糖治療に資する。

(3)本研究は、ICU、救急医療現場をターゲットとしている点に特色がある。重症患者においては、基本的な栄養補給以外に血糖に影響する摂食等がない。したがって、病状以外に血糖を急変させる要因が排除されているため、血糖動態(産生、代謝)の状況がモデル化しやすい状況といえる。さらに時系列データ解析にも知られている回帰モデルを用いるため、血糖動態の変遷にも可及的に対応したモデルが逐次作成でき、より正確な血糖コントロールが期待できる。

このような正確な血糖コントロールの実現は低血糖を排除して予後を改善し患者QOLの向上に直結するものである。また、最適なインスリン投与量による円滑な治療は、投薬量の削減や予後の改善により、医療経済的に大きなメリットが期待できる。

### 3. 研究の方法

#### 投与量算定方法の構成

(1)初期はPID制御により、投与量を算定し、一定時間経過後は、多変数回帰モデルを作成(自動)して投与量の算出を継続して実施する。

#### (2)多変数回帰モデルによる算定

一定時間ごとの血糖値(測定値) ( $G(t), t=1, \dots, n$ ) とその時の投与量 ( $I(t), t=1, \dots, n$ ) から次の時刻の血糖値を推定する式(多変数回帰式)を作成する。

$$G_{i+1} = \sum_{j=0}^{n-1} a_j G_{i-j} + \sum_{j=0}^{n-1} b_j I_{i-j}$$

$G_{i-j}, I_{i-j}$  は過去  $n$  回の血糖値と投与量

$G_{i+1}$  は次回の血糖値(予測値)

係数  $a_j$  と  $b_j$  は、過去  $n$  回分の  $G, I$  を用いて最小二乗法により逐次算定する。

算定された係数  $a_j$  と  $b_j$  を用いると、血糖値が目標値になるように投与量  $I_i$  を算定する。

$$I_i = \frac{\left( \hat{G} - \sum_{j=0}^{n-1} a_j G_{i-j} - \sum_{j=1}^{n-1} b_j I_{i-j} \right)}{b_0}$$

患者血糖動態モデルを対象として、試作プログラムの動作特性の検討を行った。患者シミュレータには Chose らのモデル(Diabetes

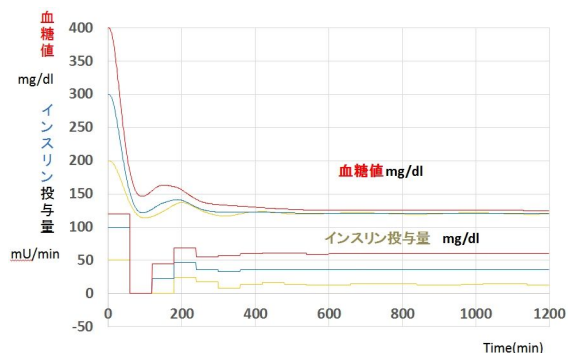


図1 異なった初期血糖レベルの患者（モデル）に対する血糖コントロール。治療開始時の血糖値：400、300 および 200mg/dl。

Technology and Therapeutics, 2006, 8: 174-190) を使用した。

インスリン投与量の設定は血糖値のサンプル間隔（現在は60分）ごとに行うため、断続的な投与様式となっている。血糖値は患者自身の動態を示すため連続の変動している。治療開始後3-4時間のちには血糖値は目標値に収束する様子が見られる。治療中の低血糖によるショックを防止するため、治療中の血糖の目標値は健常者の値（約100mg/dl）よりも高いレベルに設定されている。

なお、計算プログラム SCILAB v5.5.0（INRIA：フランス国立コンピュータ科学・制御研究所）を用い、Windows システムを使用して計算した。

#### 4. 研究成果

PID 制御と多変量回帰モデルを併用したシステムを作成し、血糖値、インスリン投与量を算定するシステムを試作した。PID 制御では、目標血糖値までインスリンが投与され、血糖値がコントロールされる安定したシステムであることが確認できた。

PID 制御から多変量回帰モデルに切り替えることにより、血糖動態の変動に依存しにくい血糖コントロールができることが期待される。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計6件)

Midori Tanaka, Motoaki Sugawara, Yasuo Ogasawara, Isao Suminoe, Tadafumi Izumi, Kiyomi Niki, Fumihiko Kajiya, Noninvasive evaluation of left ventricular force-frequency relationships by measuring carotid arterial wave intensity during exercise stress. Journal of Medical

Ultrasonic(online), 1-8, 2014, 査読有  
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10396-014-0554-8>

Hiroshi Nakamoto, Kazuhiko Nakayama, Noriaki Emoto, and Fumihiko Kajiya, The short-term effects of C-Peptide on the early diabetes-related ultrastructural changes to the podocyte slit diaphragm of glomeruli in rats. Microcirculation 22(2):122-132, 2014, 査読有

Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Ogasawara Y, Kajiya F, Role of Endogenous Hydrogen Peroxide during Angiotensin Type 1 Receptor Blockers Administration in Pacing-induced Metabolic Coronary Vasodilatation in Dogs in Vivo. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 3861-3864, 2014, 査読有

Midori Tanaka, Motoaki Sugawara, Yasuo Ogasawara, Isao Suminoe, Tadafumi Izumi, Kiyomi Niki, Fumihiko Kajiya, Noninvasive assessment of left ventricular force-frequency relationships by measuring carotid arterial wave intensity during exercise stress. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 687-690, 2013, 査読有

Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Ogasawara Y, Kajiya F, Role of Endogenous Hydrogen Peroxide during Angiotensin Type 1 Receptor Blockers Administration in Pacing-induced Metabolic Coronary Vasodilatation in Dogs in Vivo. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 51(Suppl):3861-3864, 2013, 査読有

Nakamoto H, Kajiya F, In vivo quantitative visualization analysis of the effect of C-peptide on glomerular hyperfiltration in diabetic rats by using multiphoton microscopy. Microcirculation, 20(5):425-433, 2013, 査読有

〔学会発表〕(計5件)

田中みどり, 菅原基晃, 小笠原康夫, 仁木清美, 梶谷文彦, 2週間の高強度有酸素運動で動脈の硬さは変化するか? 第55回日本脈管学会総会, 2014.10.30, 岡山・倉敷; 倉敷芸文館

矢田豊隆, 下川宏明, 後藤真己, 梶谷文彦, 生体内イヌ急性冠動脈閉塞時、側福血行路の内皮由来過分極因子、過酸化水素による血管拡張は、糖尿病性冠微小血管内皮障害を代償する。第62回日本心臓病学会

学術集会，2014.9.26，宮城・仙台；仙台国際センター

Hiroshi Nakamoto , Visualisation of cellular Ca concentration change in association with tubulo-glomerular feedback. 第53回日本生体医工学会大会，2014.6.26，宮城・仙台；仙台国際センター

矢田豊隆，下川宏明，平松修，後藤真己，小笠原康夫，梶谷文彦，イヌ生体内急性冠動脈閉塞時、過酸化水素による冠微小側副血行路拡張は、糖尿病性冠微小血管内皮障害を代償する。第14回日本NO学会学術集会，2014.5.16，佐賀・佐賀；ホテルニューオータニ佐賀

Hiroshi Nakamoto, Kazuhiko Nakayama, Noriaki Emoto, Toyotaka Yada, Yasuo Ogasawara, C-peptide Effects on Glomerular Filtration. 第39回日本微小循環学会総会，2013.2.8，東京・港区；北里大学薬学部コンベンションホール

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小笠原 康夫 (OGASAWARA, Yasuo)  
川崎医科大学・医用工学・准教授  
研究者番号：10152365

### (2) 研究分担者

矢田 豊隆 (YADA, Toyotaka)  
川崎医科大学・医用工学・講師  
研究者番号：00210279

仲本 博 (NAKAMOTO, Hiroshi)  
川崎医科大学・医用工学・助教  
研究者番号：10299183