

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26420414

研究課題名(和文) 食事の三大栄養素を考慮した1型糖尿病患者の血糖値制御の研究

研究課題名(英文) Study on blood glucose control for type 1 diabetics considering metabolisms of macro-nutrients in meal

研究代表者

古谷 栄光 (FURUTANI, Eiko)

京都大学・工学研究科・准教授

研究者番号：40219118

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、1型糖尿病患者の血糖値を一日中適切な範囲に維持するため、食後および夜間の糖代謝モデルと血糖値制御法について研究を行った。まず、食事時の血糖値変化を正確に推定するため、炭水化物、脂質、および蛋白質を含む食事に対する糖代謝モデルを構成した。また、食事の事前情報に基づいて食前からの最適なインスリン投与スケジュールを与えるフィードフォワード制御と食後の血糖値変化に基づいてインスリンを調節するフィードバック制御を組み合わせた血糖値制御法を提案し、食事時にアメリカ糖尿病学会が推奨する血糖値範囲での維持が達成できることを示した。さらに、睡眠時の血糖値上昇現象である暁現象のモデル化も行った。

研究成果の概要(英文)：This study is concerned with glucose-insulin metabolism models and blood glucose control for type 1 diabetics to maintain blood glucose levels within an appropriate range all day.

First, we have constructed mathematical models of glucose-insulin metabolism from foods in type 1 diabetics considering effects of dietary fat and protein on blood glucose excursion. Then, we have developed a prandial blood glucose control method using the constructed models. It consists of a feedforward control based on meal announcement, which gives the optimal insulin infusion schedule, and a feedback control using model predictive control to compensate the error from the optimal blood glucose response. By the developed method, blood glucose levels can be kept within the range recommended by the American Diabetes Association. Furthermore, a mathematical model of dawn phenomenon, which is typical hyperglycemia in the early morning in type 1 diabetics, has been constructed.

研究分野：医療制御システム

キーワード：1型糖尿病 糖代謝モデル 血糖値制御 食事

## 1. 研究開始当初の背景

1 型糖尿病は血糖値が通常より高い状態で維持される疾患である糖尿病のうち免疫反応の異常等により膵臓のインスリン分泌細胞が破壊されて発症する疾患で、生命維持に欠かせないインスリンが分泌できないため、一日数回の血糖値測定とインスリン投与を行う必要がある。しかし、必要なインスリン量は血糖値と食事量だけでなく、食事内容や体調、精神状態にまで左右されるため、適切なインスリン投与量を推定するのは困難であり、しばしば高血糖状態や低血糖状態に陥る。

このような状況を改善するため、血糖値の自動制御システムの研究が古くから行われてきた。近年5分ごとに血糖値を測定できる持続血糖測定器や空腹時の血糖値を正常範囲に維持するための持続皮下インスリン投与ポンプなどが開発され、空腹時についてはある程度の血糖値制御を実現できるようになってきたが、高血糖や低血糖の頻度は低下するものの十分に回避できるものではなく、また食事時については、食事に含まれる炭水化物の種類による血糖値への影響の違いや脂質や蛋白質の血糖値変化への影響を十分に考慮した研究はなく、望ましい血糖値制御を実現できていなかった。そこで、炭水化物の血糖値への影響を表すグリセミック指数や消化吸收動態を考慮に入れた血糖値制御法の検討、食事に含まれる脂質や蛋白質の食後血糖値変化への影響のモデル化、夜間の血糖値上昇現象である暁現象などのモデル化、およびこれらのモデルに基づいた血糖値制御法の検討を行う必要があった。

## 2. 研究の目的

### (1) 炭水化物中心の食事に対する血糖値制御法の検討

食事に含まれる脂質や蛋白質の影響を考慮した制御法の検討の前に、血糖値への影響が大きい炭水化物中心の食事に対する血糖値制御法の検討を行う。炭水化物としてはさまざまなグリセミック指数や消化吸收動態をもつものを考え、アメリカ糖尿病学会の推奨範囲に血糖値を維持できるインスリン投与方法を構成する。

### (2) 食事に含まれる脂質および蛋白質による血糖値変化のモデル化

従来、食事による血糖値の変化は、食事の炭水化物量のみが影響するものと考えられており、食事に対するインスリン投与量も炭水化物量に基づいて決定されることが多かった。しかし、1でも述べたように食事に含まれる脂質や蛋白質が血糖値変化に影響するという結果が示され、脂質や蛋白質を考慮したインスリン投与量の決定法も提案されてきている(Bao et al. 2009, Kordonouri et al. 2012)。ただし、ほとんどが食事時の一回(ボラス)投与量を決定する方法のみを

与えるものであり、代謝による動的な影響を考慮したものではない。適切な血糖値制御のためには、正確な血糖値変化を表せる動的モデルが必要であるので、本研究では脂質と蛋白質の糖代謝への影響を表す動的モデルを食事時の臨床データに基づいて構成する。

### (3) 脂質を含む食事に対する血糖値制御法の検討

(2)により構成した血糖値変化のモデルを利用して、炭水化物以外に長時間血糖値に影響を及ぼす脂質を含む食事に対する血糖値制御法の検討を行う。このとき、(1)と同様に食事に含まれる脂質の割合や消化吸收動態を考慮に入れた検討を行う。

### (4) 夜間の血糖値変化のモデル化と血糖値制御法の検討

就寝時は昼間とは代謝が異なり、また本人が低血糖状態になったことを自覚できないため危険な状態に陥る可能性が高く、さらに起床前には暁現象と呼ばれる血糖値の上昇が起こるなどさまざまな変動がある。中でも暁現象や祖もジー効果は血糖値が大きく上昇する現象であり、回避することが望ましい。そこで、これらの現象について数式モデル化を行う。また、求められた血糖値変化のモデルを利用して、夜間の血糖値制御法の検討を行う。

## 3. 研究の方法

### (1) 炭水化物中心の食事に対する血糖値制御法の検討

① 炭水化物中心の食事に対する血糖値変化は、すでに作成している炭水化物の消化吸收の動特性を組み込んだ糖代謝モデル(Yamamoto et al. 2014)を利用して推定できるが、このモデルは消化吸收速度の上限を考慮していないものであった。そこで、より正確な推定が可能となるように消化吸收速度の上限を考慮に入れた改良モデルを構成した。

② ①のモデルを利用して、さまざまな炭水化物中心の食事について、血糖値を適切な範囲に維持できるインスリン投与方法を検討した。食前に得られる情報として、食事時刻、グリセミック指数や含まれる炭水化物の種類などの食事の内容、および食事量を考え、インスリンは食前30分あるいは60分から投与可能として食後の血糖値変化が最適となるようなインスリン投与スケジュールを求め、食前はその投与スケジュールに従って投与し、食後は最適な血糖値変化からのずれを補償するモデル予測制御によって血糖値を制御する方法を構成した。食前のインスリン投与方法としては、通常行われている食事時の一回投与(ボラス投与)およびインスリンポンプを利用した連続投与の両方を考えた。

### (2) 食事に含まれる脂質および蛋白質による

## 血糖値変化のモデル化

① まず、食事に含まれる脂質や蛋白質の消化吸収動態と炭水化物の消化吸収および血糖値への影響として考慮すべきものを代謝学の文献(Gropper and Smith 2012)などに基づいて抽出した。

② 次に、1型糖尿病患者の炭水化物と脂質、炭水化物と蛋白質を中心とした食事摂取時の血糖値変化のデータに基づいて、脂質および蛋白質の血糖値への影響を表すモデルを構成した。

③ さらに、脂質については、食事に含まれる脂質の代謝産物であるトリグリセリドと非エステル化脂肪酸の影響が大きいと考えられたので、脂質代謝モデルも構成し、従来のモデルを組み合わせることでより正確な血糖値変化を推定できるモデルの構成を試みた。

### (3) 脂質を含む食事に対する血糖値制御法の検討

(2)で構成した炭水化物と脂質を含む食事に対する糖代謝モデルに基づいて、脂質を含んだ食事に対して食後に血糖値を適切な範囲に維持できるインスリン投与法を検討した。基本的な制御法は、(1)と同様、食前に得られる食事の情報に基づく最適なインスリン投与スケジュールと食後の最適な血糖値変化からのずれのモデル予測制御による修正を組み合わせたものとした。この際、とくに脂質を含む場合は血糖値上昇時間が延長すると考えられるので、炭水化物のみの食事よりも長時間の血糖値変化を考慮して最適なインスリン投与スケジュールを求める方法を構成した。

### (4) 夜間の血糖値変化のモデル化と血糖値制御法の検討

① 覚醒時と睡眠時ではホルモンの分泌が異なるため、血糖値変化の特性が異なると考えられる。そこで、睡眠時のホルモン分泌に注目し、糖代謝への影響と起床時に起こる暁現象などとの関係を調査し、成長ホルモン分泌機構モデル(MacGregor and Leng 2005)を利用してモデル化を行い、さまざまなデータに基づいてパラメータを決定した。

② ①で構成したモデルに基づいて暁現象が起こる場合の血糖値変化を再現し、暁現象を回避するための血糖値制御法を検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 炭水化物中心の食事に対する血糖値制御法の検討

まず、炭水化物の消化吸収を考慮した糖代謝モデルにグルコース吸収速度の上限を考慮した改良を行った。得られたモデルはグリセミック指数の大きい食事の際の血糖値が最大となる付近の血糖値変化をより正確に表せるモデルとなった(図1)。

次に、炭水化物中心の食事のグリセミック指数、含まれる炭水化物の種類、食事時刻や

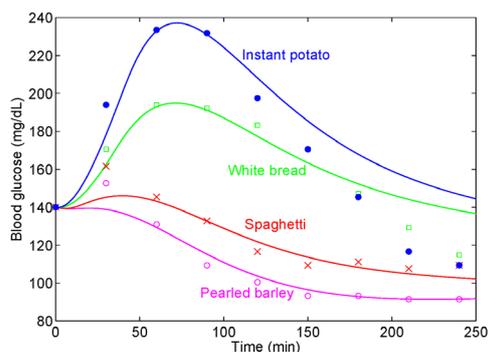
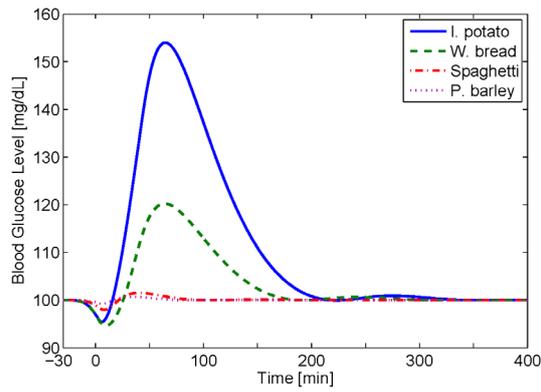


図1 炭水化物中心の食事に対する血糖値変化とモデルによるシミュレーション結果 (Instant potato: マッシュポテト, White bread: 白パン, Spaghetti: スパゲッティ, Pearled barley: 大麦)

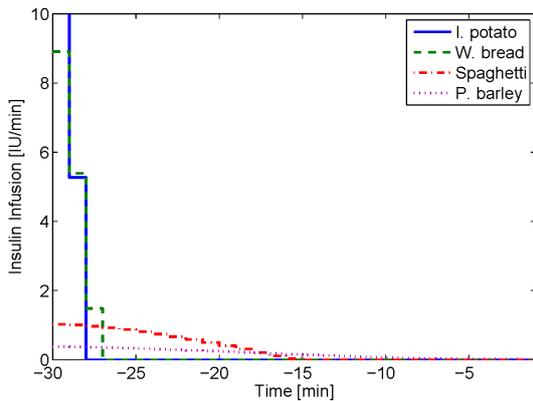
食事量に基づいて、インスリンの食前のボラス投与と食後のモデル予測制御による投与を組み合わせた血糖値制御法および食前に食後も含めた最適なインスリン投与スケジュールを求めて食後に最適な血糖値変化からのずれをモデル予測制御により補償する血糖値制御法を提案した。提案制御法によりグリセミック指数の異なる食事に対して従来達成されていなかったアメリカ糖尿病学会の推奨範囲での血糖値維持が達成できることをシミュレーションで確認した(図2)。とくに食後の血糖値上昇を十分に抑制するための食前のインスリン投与スケジュールが、グリセミック指数に大きく依存することがわかった。また、設計に用いる制御対象モデルのパラメータのうち、胃内容排出の時定数を小さく選ぶことで、患者のパラメータ変動の影響を小さくすることができ、低血糖の回避が可能であることがわかった。ただし、高グリセミック指数の食事についてはインスリン感度やグリセミック指数の誤差の影響が大きく、必ずしも食後2時間の血糖値を推奨範囲である80-180 mg/dL (4.4-10.0 mmol/L)に維持できないことがわかった。現実的な手法の開発とともに、さらなる制御法の改良を検討する必要があると考えられる。

### (2) 食事に含まれる脂質および蛋白質による血糖値変化のモデル化

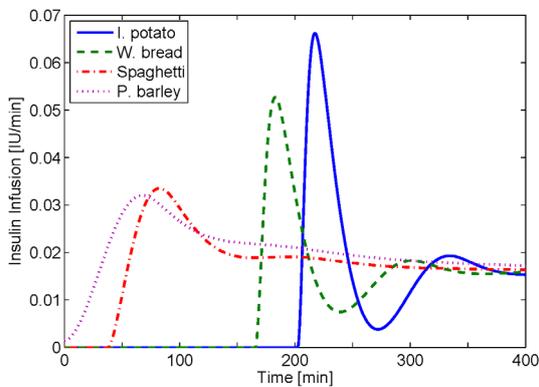
食事に含まれる脂質の糖代謝への影響としては、胃内容排出の遅延およびインスリン抵抗性への影響がとくに大きいことがわかった。また、食事に含まれる脂質の糖代謝への影響の数式モデルとして、(1)で構成した炭水化物の消化吸収動態を含む糖代謝モデルに、脂質による胃内容排出の遅れおよびトリグリセリドと非エステル化脂肪酸のコンパートメントを付加したモデルを提案した(図3)。このモデルは従来のモデルより生理学的な機構を適切に考慮しており、炭水化物と脂質を含む食事に対する血糖値変化をおおむ



(a) 血糖値



(b) 食前のインスリン投与スケジュール



(c) 食後のインスリン投与速度

図 2 炭水化物中心の食事に対する血糖値制御結果

ね表せるものである。

食事に含まれる蛋白質の糖代謝への影響としては、主に蛋白質の分解後の血糖値上昇が考えられ、食後ある程度の時間経過後グルコースバランスが血糖値上昇方向に変化するという形のモデル化を考えたが、それだけでは十分精確に血糖値変化を表すことはできなかったため、変化の表現方法やその他の影響を検討すべきであることがわかった。

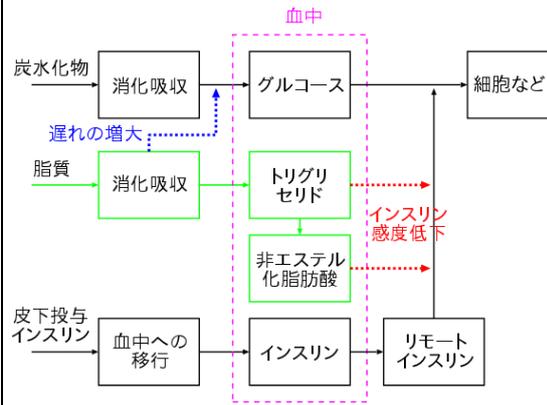


図 3 脂質代謝を含む糖代謝モデルの構成

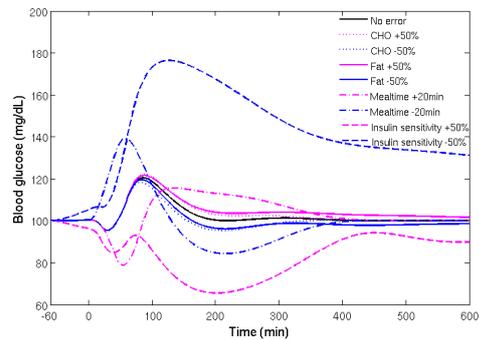


図 4 脂質を含む食事に対する血糖値制御結果

### (3) 脂質を含む食事に対する血糖値制御法の検討

炭水化物と脂質を含む食事摂取時の血糖値制御法として、(1)と同様に、食事内容等の事前情報に基づいて、食前に食後も含めた最適なインスリン投与スケジュールを求め、食後には食前に予測した最適な血糖値変化からのずれをモデル予測制御により補償する血糖値制御法を提案した。また、この制御法により、炭水化物と脂質を含む食事に対して誤差がある場合でもおおむね血糖値を望ましい範囲に維持できることをシミュレーションにより確認した(図4)。しかし、インスリン感度に大きな誤差がある場合や食事時刻がずれた場合には高血糖や低血糖の可能性があることがわかったので、これらについては血糖値変化から誤差の原因や大きさを推定するなどの対応が必要であることがわかった。

### (4) 夜間の血糖値変化のモデル化と血糖値制御法の検討

夜間の血糖値上昇現象の一つである暁現象の原因を成長ホルモンによる糖代謝への影響であると考え、睡眠による成長ホルモンの増加と成長ホルモンによるインスリンクリアランスの増加としてモデル化した。また、このモデルを脂質代謝を含む糖代謝モデルと組み合わせることにより、暁現象を表せる可能性をシミュレーションにより示した。さ

らに、このモデルが妥当であれば、比例積分制御により暁現象の抑制が可能であることを示した。

#### <引用文献>

- ① J. Bao, V. de Jong, et al., Food insulin index: Physiologic basis for predicting insulin demand evoked by composite meals, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 90, No. 4, 2009, 986-992
- ② O. Kordonouri, R. Hartmann, et al., Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy, *Pediatric Diabetes*, Vol. 3, No. 7, 2012, 540-544
- ③ C.C. Yamamoto Noguchi, E. Furutani and S. Sumi, Mathematical model of glucose-insulin metabolism in type 1 diabetes including digestion and absorption of carbohydrates, *SICE Journal of Control, Measurement, and System Integration*, Vol. 7, No. 6, 2014, 314-320
- ④ S.S. Gropper and J.L. Smith, *Advanced Nutrition and Human Metabolism 6th Edition*, Wadsworth, 2012
- ⑤ D.J. MacGregor and G. Leng, Modelling hypothalamic control of growth hormone secretion, *Journal of Neuroendocrinology*, Vol. 17, 2005, 788-803

#### 5. 主な発表論文等

##### [雑誌論文] (計3件)

- ① Claudia Cecilia Yamamoto Noguchi, Eiko Furutani, Mixed meal model in type 1 diabetes –Minimal compartments of triglycerides and non-esterified fatty acids, *Transactions of Institute of Systems, Control, and Information Engineers*, 査読有, Vol. 30, No. 7, 2017, 掲載予定
- ② Claudia Cecilia Yamamoto Noguchi, Shogo Hashimoto, Eiko Furutani, In silico blood glucose control for type 1 diabetes with meal announcement using carbohydrate intake and glycemic index, *Advanced Biomedical Engineering*, 査読有, Vol. 5, 2016, 124-131, DOI: 10.14326/abe.5.124
- ③ Claudia Cecilia Yamamoto Noguchi, Shogo Hashimoto, Eiko Furutani, Shoichiro Sumi, Model of gut absorption from carbohydrates with maximum rate of exogenous glucose appearance in type 1 diabetes, *SICE Journal of Control, Measurement, and System Integration*, 査読有, Vol. 9, No. 5, 2016, 201-206, DOI:

10.9746/jcmsi.9.201

##### [学会発表] (計7件)

- ① 藤原嵩之, Claudia Cecilia Yamamoto Noguchi, 古谷栄光, 脂質の糖代謝への影響を考慮した1型糖尿病患者の食事時の血糖値制御, 第61回システム制御情報学会研究発表講演会, 2017年5月25日, 京都テルサ(京都府)
- ② 橋本将吾, Claudia Cecilia Yamamoto Noguchi, 古谷栄光, 1型糖尿病患者の食事時の血糖値制御における個人差の制御性能への影響, 平成27年度計測自動制御学会関西支部・システム制御情報学会若手研究発表会, 2016年1月8日, 大阪大学銀杏会館(大阪府)
- ③ Claudia Cecilia Yamamoto Noguchi, Noriaki Kunikane, Shogo Hashimoto, Eiko Furutani, Mixed model of dietary fat effect on postprandial glucose-insulin metabolism from carbohydrates in type 1 diabetes, *The 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'15)*, 2015年8月29日, ミラノ(イタリア)
- ④ 橋本将吾, Claudia Cecilia Yamamoto Noguchi, 古谷栄光, 2自由度モデル予測制御を用いた1型糖尿病患者の食事時の血糖値制御法の検討, 第59回システム制御情報学会研究発表講演会, 2015年5月22日, 中央電気倶楽部(大阪府)
- ⑤ 國兼範昭, Claudia Cecilia Yamamoto Noguchi, 古谷栄光, 1型糖尿病患者の食事による血糖値変化への脂肪と蛋白質の影響のモデル化, 第59回システム制御情報学会研究発表講演会, 2015年5月20日, 中央電気倶楽部(大阪府)
- ⑥ Claudia Cecilia Yamamoto Noguchi, 橋本将吾, 古谷栄光, グリセミック指数による炭水化物を考慮に入れた1型糖尿病患者のフィードバック・フィードフォワード血糖値制御, 第57回自動制御連合講演会, 2014年11月11日, ホテル天坊(群馬県)
- ⑦ Shogo Hashimoto, Claudia Cecilia Yamamoto Noguchi, Eiko Furutani, Postprandial blood glucose control in type 1 diabetes for carbohydrates with varying glycemic index foods, *The 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'14)*, 2014年8月29日, シカゴ(アメリカ合衆国)

##### [その他]

ホームページ等

<http://turbine.kuee.kyoto-u.ac.jp/~furu>

tani/kakenhi/kaken\_26420414

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古谷 栄光 (FURUTANI, Eiko)

京都大学・工学研究科・准教授

研究者番号： 4 0 2 1 9 1 1 8