

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：34441

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460927

研究課題名(和文) 高齢者糖尿病患者におけるクローズドループを用いた新規血糖制御モデルの作成

研究課題名(英文) Insulin secretion related to glucose time complexity expressed by Detrended Fluctuation Analysis

研究代表者

山本 直宗 (Yamamoto, Naomune)

藍野大学・公私立大学の部局等・教授

研究者番号：00454546

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：胃ろう作成者18名の高齢糖尿病患者、5名の高齢非糖尿病患者に三種類の栄養素の異なる経腸栄養をランダムに投与し、72時間5分ごとの連続血糖測定を行ない、その時系列データの複雑性解析を行った。非糖尿病群と糖尿病群を比較した場合、その複雑性はDetrended Fluctuation Analysis (DFA)解析を用いると 1.379 ± 0.069 vs. 1.484 ± 0.073 , $P=0.012$ 、と有意に糖尿病群での血糖複雑性は低下していた。またその低下はインスリン分泌と有意に負の相関を認め、血糖の時間変動の説明因子にインスリン分泌が有効であった($R^2=0.33$, $P<0.01$)。

研究成果の概要(英文)：Different enteral nutrition of three kinds of nutrients were randomly applied to 18 elderly diabetic patients who made PEG (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy) and the 5 elderly nondiabetic subjects. Continuous blood glucose measurement (CGM) was carried out every 5 hours for 72 hours, and the time series data were analyzed by non-linear time series analysis was performed to evaluate the complexity of blood glucose fluctuation and examined whether it is predictable or not.

The complexity was significantly decreased in DM group (1.379 ± 0.069 vs. 1.484 ± 0.073 , $P = 0.012$) by using Detrended Fluctuation Analysis (DFA) analysis. And same results showed by using Fast Fourier Transform (1.734 ± 0.105 vs. 2.617 ± 0.329 , $P < 0.001$). In addition, the decrease DFA was significantly negative correlated with insulin secretion ($R^2=0.33$, $P<0.01$). Thus, blood glucose fluctuation could predict insulin secretion as an explanatory variable.

研究分野：医学

キーワード：糖尿病 血糖変動 時系列解析

1. 研究開始当初の背景

(1) 糖尿病は、認知症のハイリスクであり認知症が併発することにより治療のコンプライアンスを著しく低下させ、自己注射によるインスリン治療が必要な高齢者糖尿病の加療は非常に難渋することが多い。そこで自動血糖コントロールアルゴリズム付きのクローズドループ方式のインスリン持続注入ポンプの開発を行うことを目的とする。

(2) 重症糖尿病群では、フラクタル次元が2次元以下であり、その平均値や標準偏差も明らかに大きくなっており、血糖の調節は、主に1つの調節因子が大きく影響している。それに対し、正常型、軽症糖尿病では2~4次元程度であり、その調節因子の数は2~4個あると考えられる。従って、グルコース応答性を有するインスリンやグルカゴンの最低2つのパラメータで血糖のクローズドループ制御系モデルを作成すれば正常の血糖制御システムに近いモデルの構築が可能である。

2. 研究の目的

(1) 高齢者糖尿病患者にCGMを施行し、得られる時系列データを用いて非線形解析を行い、血糖の空間的、時間的調節の特性を明らかにして、フィードフォワード制御および、フィードバック制御により構成されるモデルを用いて血糖制御を決定する。

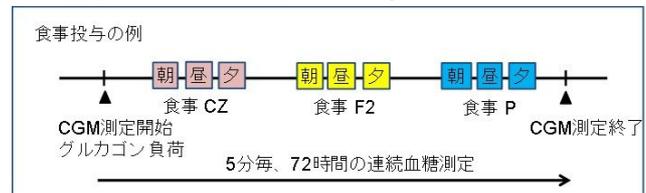
(2) 特に調節因子としてインスリンおよびグルカゴンの2因子をクローズドループの血糖調節のコントローラとして用い、血糖の予測および制御可能なモデルの作成を行い、臨床応用を行う。

(3) アルゴリズムが完成すれば、既存のインスリン連続皮下投与システムと連続皮下血糖測定を組み合わせた人工すい臓の開発の基礎システムを確立できると考えられる。

3. 研究の方法

胃ろう作成者18名の糖尿病患者、および非糖尿病患者に三種類の栄養素の異なる経腸

栄養をランダムに投与し、72時間5分ごとの連続血糖測定を行ない、その時系列データをモノマルチフラクタル解析にて行い、血糖変動の複雑性の評価を行い予測可能かどうかの検討を行った。胃ろう患者を選択した結果、口腔内での咀嚼時間、胃までに食物が届く時間などの条件を一定にすることができ、自由経口摂取にした過去の私たちの報告 (Yamamoto N, et al Diabetes Technol Ther 2010) で測定した血糖変動の複雑性をより正確に評価することを可能とした。



胃瘻から栄養組成と形状の異なる栄養剤3剤を、

糖質 60% 液体 CZ (CZ-Hi®)

糖質 63% 半固形 F2 (F2 ショット®)

脂質 55% 液体 P (プルモケア®)

朝、昼、夕の定刻に、24Kcal/Kg/dayで1回1時間、1日3回投与をランダムに行い72時間の血糖値を、連続血糖測定 (CGM) で測定し、血糖変動の比較を行った。

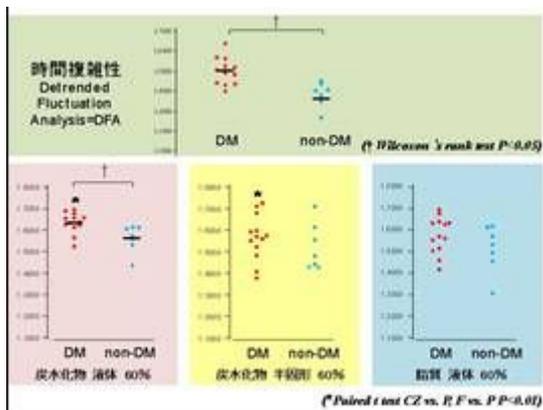
なお本研究を行うに際して、事前に当院の倫理委員会の承認を得た。

4. 研究成果

(1) 各栄養素の食後4時間の血糖値をそれぞれ切り出し、それぞれの栄養組成で血糖の平均、変動、時間的複雑性の比較を行った。DM群ではP群は優位にCZ群、F2群より平均血糖は小さかった。Non-DM群でもCZ群は有意にF2群、P群より大きかった。DM群とnon-DM群ではCZ群のみで食後血糖の平均に差があった。一方血糖変動を表すSDではDM群ではすべての群で有意差を認めnon-DM群ではCZ群とP群で有意差を認めた。またすべての栄養剤でDM群とnon-DM群で有意差を認めた。

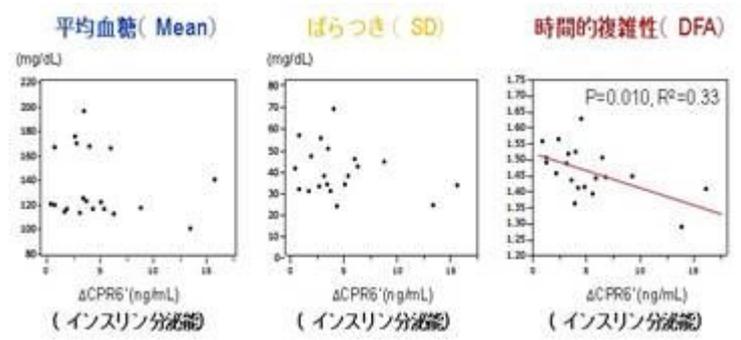
72時間全体の血糖の時間的調節をDFAという指標で比較した。DFAは数値が高いと元の値に戻るのに時間がかかる、すなわち時間的複雑性が低いという指標である。全体ではDM群で有意に高値であり、明らかに短時間で血糖が元に戻ろうとする時間はnon-DM群に比較してかかることが分かった。そこで私たちは各栄養剤で同様の時間的指標を比較したところ、CZのDFAは(1.63vs. 1.56)有意にDM群で高値でありほかの2栄養剤では差は認めなかった。すなわち、CZ投与中が血糖が元に戻ろうとする時間はDM群で有意にかかると分かりました。またDM群ではCZ群、F2群はP群よりDFAは有意に高値であった。Non-DM群ではDFAは変化は認めなかった(図1)

図1



(2) そこでこの時間複雑性に関連するコントローラーを検討するためにグルカゴン負荷試験によるインスリン分泌とグルカゴン(メルコディア社製、ELISA)との相関関係を求めたところ、グルカゴン負荷試験によるインスリン分泌と負の相関を認めた(図3)。すなわちインスリン分泌が低下するほど、平均血糖値やSDが変化するより先にDFAが高値となり、短時間で血糖が元に戻ろうとする時間的反応が遅くなることが明らかになり、その調節系が単純になることが明らかとなった。グルカゴンはばらつきが大きく、相関を認めなかった。(図2)

図2



そこで4時間の血糖値をインスリンを説明変数として食後4時間の血糖値を予測したところ、炭水化物が60%、タンパク質20%、脂質20%の糖尿病食に近い栄養素ではNon-DM病群では4次以上の差分方程式で $R^2=0.60$ 、DM群では2回差分方程式で $R^2=0.75 \sim 0.95$ と非常に良い相関を認めることを見出した。すなわち、これはNon-DM患者のような細かい血糖変動を再現することは不可能である(解を求めることが不可能)が、DM群のように時間的複雑性が単純な血糖変動は条件がそろえば、再現することが可能(解を求めることが可能)であることを示した。さらに今回の検討で今までにない新知見が得られた。

同じ栄養剤でも朝、昼、夕では血糖の変動が異なること(複雑性は変わらないので2回差分方程式で解を求めることは可能だが係数の調整が必要であること)

ほかの炭水化物63%、タンパク質17%、脂質20%の半固形の栄養素の場合には、液体と同様の2回線形差分方程式で再現できるが、炭水化物28%、タンパク質17%、脂質55%を投与した場合は3次以上の差分方程式とよく相関することが判明し、炭水化物の含有率によりその血糖変動の次数が糖尿病群で変化することが判明した。すなわち炭水化物摂取による血糖変動の複雑性は低下するが、炭水化物が低下し脂質メインになると糖尿病患者でも血糖変動の複雑性は低下しておらず、再現するためには別のアプローチが必要

であることが判明した。

(3)以上の結果は2018年 老年学会学術総会(6/14~6/16)で発表を行った。今後論文投稿する予定としている。ただ今回の検討では、新しい知見、特に同じ栄養素でも時間による血糖変動を検討する必要がある、人工すい臓の作成にまでは到達できなかったため、今後はさらに見つかった新しい知見に対し、データの収集、因子解析の変更など行い、今後の人工すい臓のデバイス作成に応用する予定である。

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 3件)

1. Hypothyroidism induce hypermagnesemia with at a small amount of magnesium administration.

Yamamoto N, Oh E, Ayaka Yoshikawa, Takai M, Yoshida M, Saeki A, Ishii H, Sugino M Geriatr Gerontol Int. In press

2. Case of insulinoma manifesting as hyperinsulinemia after discontinuing quetiapine in an elderly patient with delirium

Yamamoto N, Oh E, Nishiyama K, Yoshida M, Saeki A, Ishii H, Takeda Y, Hamahata T, Sugino M.

Geriatr Gerontol Int. 2017

May;17(5):849-851.

3. Initial limited three-level thin-section computed tomography scorings predict the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyos.

Kotani T, Takeuchi T, Yoshimatsu Y, Ishida T, Yamamoto N, Fujiki Y, Oda K, Isoda K, Hata K, Kamimori T, Fujiwara H, Makino S, Hanafusa T. Mod Rheumatol. 2016 Sep;26(5):738-43.

4. Depression and Altitude: Cross-Sectional Community-Based Study Among Elderly High-Altitude Residents in the Himalayan Regions.

Ishikawa M, Yamanaka G, Yamamoto N, Nakaoka T, Okumiya K, Matsubayashi K, Otsuka K, Sakura H.

Cult Med Psychiatry. 2016 Mar;40(1):1-11.

5. Effect of early diagnosis and lifestyle modification on depressive symptoms in community-dwelling elderly adults with glucose intolerance: 5-year longitudinal study. Effect of early diagnosis and lifestyle modification on functional activities in community-dwelling elderly adults with glucose intolerance: 5-year longitudinal study.

Okumiya K, Fujisawa M, Sakamoto R, Wada T, Chen WL, Imai H, Ishimoto Y, Kimura Y, Fukutomi E, Sasiwongsaroj K, Kato E, Tanaka M, Hirosaki M, Kasahara Y, Nakatsuka M, Nose M, Ishine M, Yamamoto N, Otsuka K, Matsubayashi K.

J Am Geriatr Soc. 2015 Feb;63(2):393-5.

6. Effects of long-term microgravity exposure in space on circadian rhythms of heart rate variability

Yamamoto N, Otsuka K, Kubo Y, Hayashi M, Mizuno K, Ohshima H, Mukai C.

Chronobiol Int. 2015 Apr;32(3):327-40.

[学会発表](計 11件)

[学会発表]胃瘻で栄養されている糖尿病患者における、栄養組成および形状の異なる栄養剤を用いた食後血糖の変動に関する比較検討 2018 山本直宗、王衣里子、杉野正一 日本第60回老年医学会学術集会

[学会発表]都市部における亜急性病院が必要とされる条件の検討 2018 山本直宗、梅

本豊、金城恵美子、榎本絵里子、杉野正一 第 60 回老年医学会学術集会

[学会発表]訪問看護有用であった認知症 2 型糖尿病の 2 例 2017 小川真由美、山本直宗、中野ひろみ、香川由起子、山下由香里、木股宏恵、王衣里子、永田浩志、吉田麻実、佐々木恵雲、杉野正一 第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会

[学会発表]エンパグリフロジン内服中に脳梗塞を発症した 2 型糖尿病の 1 例 2017 森本貴子、中村善胤、王里衣子、塚原彰宏、斯波秀行、山本直宗、永田浩志、吉田麻美、佐伯彰夫、杉野正一 第 217 回日本内科学会近畿地方会

[学会発表]一度の教育入院で望ましいセルフケア行動が維持できている患者の心理的背景の検討 2016 蓮池沙緒里、中野明子、山本愛、木股宏恵、永田浩志、山本直宗、吉田麻美、杉野正一 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会

[学会発表]甲状腺機能低下症に高マグネシウム血症来たした 1 例 2016 山本直宗、木股宏恵、合田薫、中澤博子、坂井宏実、阿部恵子、吉田麻美、佐伯彰夫、石井博、杉野正一 第 212 回内科学会近畿地方会

[学会発表]甲状腺機能低下症・抑うつにて加療されていた汎下垂体機能低下症の一例 木股 宏恵、袴田 美奈子、廣瀬 昂彦、辻理恵、永井 孝治、山本直宗、吉田 麻美、佐伯 彰夫、杉野 正一 第 211 回内科学会近畿地方会

[学会発表] SGLT2 阻害薬投与で血圧が低下した肥満 2 型糖尿病の一例 2015 山本直宗、木股宏恵、王衣里子、吉田麻美、佐々木恵雲、杉野正一 第 52 回日本糖尿病学会近畿地方会

[学会発表] 臨床心理士による構造面接を用いた治療介入が有効であった療養指導 2015 蓮池沙緒里、山本直宗、中野明子、山本愛、首藤賢、王衣里子、吉田麻美、佐々木

恵雲、葛谷健、大澤仲昭、杉野正一 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会

[学会発表] 高齢糖尿病患者における Cardio-Vascular Index (CAVI) と頭部 MRI との関連の検討 2015 山本直宗、木股宏恵、袴田美奈子、廣瀬昂彦、永井孝治、西山浩司、林修平、合田薫、中澤博子、坂井宏美、阿部恵子、河島久人、金善江、吉田麻美、佐伯彰夫、杉野正一 第 57 回老年医学会学術集会

[学会発表] 胃瘻で栄養されている高齢糖尿病患者における栄養組成および形状の異なる栄養剤を用いた血糖の変動についての比較検討 2014 王衣里子、山本直宗、吉田麻美、佐伯彰夫、杉野正一 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会

[学会発表] 高齢糖尿病患者における Cardio-Vascular Index (CAVI) と頭部 MRI との関連の検討 2014 山本直宗、王衣里子、金万淳一、永井孝治、西山浩司、林修平、阿部恵子、河島久人、金善江、吉田麻美、佐伯彰夫、葛谷健、大澤仲昭、杉野正一 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

山本直宗 (YAMAMOTO Naomune)

藍野大学 医療保健学部・臨床教授

研究者番号：00454546