

2013. 6

特集号



(題字：脇口宏学長)

国立大学法人
高知大学学報

高知大学学位授与記録第六十三号

法人企画課広報戦略室発行

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、高知大学学位規則第14条に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

 *
 *
 *
 *
 *
 *
 *
 *
 *

高知大学学報

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

目 次

学位記番号	氏 名	学 位 論 文 の 題 目	ページ
乙総医博第25号	塚 本 雄 貴	Evaluation of a novel artificial pancreas: closed loop glycemic control system with continuous blood glucose monitoring (新型人工膵臓の評価：連続血糖モニタリングによる クローズドループ型血糖管理システム)	1

氏名(本籍)	塚本雄貴 (静岡県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙総医博第25号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成25年5月21日
学位論文題目	Evaluation of a novel artificial pancreas: closed loop glycemic control system with continuous blood glucose monitoring (新型人工膵臓の評価: 連続血糖モニタリングによるクローズドループ型血糖管理システム)
発表誌名	Artificial Organs(in press)

審査委員	主査	教授	藤本	新平
	副査	教授	西原	利治
	副査	教授	渡橋	和政

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨

氏名 塚本 雄貴

論文題目

Evaluation of a novel artificial pancreas:
closed loop glycemic control system with
continuous blood glucose monitoring

(新型人工膵臓の評価：連続血糖モニタリングによる
クローズドループ型血糖管理システム)

(論文要旨)

背景と目的：連続血糖値の測定および目標血糖値に見合ったインスリンまたはグルコースを自動的に注入する、いわゆるクローズドループ型の血糖管理システムを有する人工膵臓は、1987年から本邦において臨床応用され、主として糖尿病の診断としてグルコースクランプ法によってインスリン抵抗性を測定する装置として活用されてきた。近年、外科周術期の厳密な血糖管理が術後の感染症制御に優れていることが判明したが、時には致死的な低血糖発作の発生や血糖値の安定性に課題を残した。こうした問題点を解決するために、2006年から我々は人工膵臓を用いた外科周術期の血糖管理法の確立を目指した大規模な臨床研究を世界に先駆けて推進してきた。その結果、人工膵臓を用いた外科周術期における厳密な血糖管理法は低血糖発作のない、安定した血糖管理が可能であることを報告した。また我々は日機装社との産学共同研究を介して、現在の工業規格や臨床現場のニーズを考慮し、使い勝手の向上も加味した、新型人工膵臓 STG-55 の開発研究も推進してきた。本研究の目的は、STG-55 の血糖測定性能と血糖制御性能を動物実験で検証するだけでなく、臨床応用の可能性も評価することである。




対象と方法：STG-55 の使い勝手の向上の評価として、従来的人工膵臓装置 STG-22 との比較検討を行った。その評価項目は装置の小型化、ディスプレイモニター、バッテリー内蔵およびガイダンス機能の改善、準備時間の短縮とした。血糖測定性能および血糖制御性能の評価は、STG-22 をコントロール（比較基準）として、動物血による血糖測定データについてクラークエラーグリッド解析により比較検討した。また、糖尿病の診断で用いられるグルコースクランプ法を模擬し、グルコース注入率（GIR）の平均値も比較した。臨床応用が可能か否かの評価では、STG-55 を使って目標血糖域を予め 80mg/dL から 110mg/dL に設定した群および 140 から 160mg/dL に設定した群（各 n=5）、の 2 群における血糖値を連続測定して、3 時間おきにその平均値を求め、各々の群で予め設定した目標血糖域へ安定化できるか検討した。

結果：STG-55 は STG-22 に比べて、装置の小型化、ディスプレイモニター、バッテリー内蔵およびガイダンス機能の改善、準備時間の短縮がみられた。また動物実験において STG-22 および STG-55 の血糖値は両者に強い相関を示した（Pearson の積率相関係数は 0.97、n=1636）。クラークエラーグリッド解析では、データの 98.4% が A または B 域に入っており、精度として問題の無い範囲に収まっていた。GIR の平均値（n=77）の差は 0.2mg/kg/min 以下であり、統計学的有

意差はみられなかった。臨床評価では、目標血糖域を 80mg/dL から 110mg/dL に設定した群および 140 から 160mg/dL に設定した群のいずれの群も、ほぼ目標血糖域内に収めることが出来た。更に低血糖 (40mg/dL 以下) 発作は皆無であった。

結論：外科周術期の厳密な血糖管理を行う装置として STG-55 は STG-22 に比べて、使い勝手が優れているだけでなく、遜色のない安全かつ精度の高い安定した血糖管理も可能であった。今後は糖尿病、外科周術期だけでなく、救急救命領域や集中治療領域などの急性期医療における普及が期待される。

論文審査の結果の要旨

	氏 名		塚 本 雄 貴
審 査 委 員	主 査 氏 名	藤 本 新 平	
	副 査 氏 名	西 原 利 治	
	副 査 氏 名	渡 橋 和 政	

題 目 Evaluation of a novel artificial pancreas: closed loop glycemic control system with continuous blood glucose monitoring
 (新型人工膵臓の評価：連続血糖モニタリングによるクローズドループ型血糖管理システム)

著 者 Yuuki Tsukamoto, Yoshihiko Kinoshita, Hiroyuki Kitagawa, Masaya Munekage, Eri Munekage, Yuka Takezaki, Tomoaki Yatabe, Koichi Yamashita, Rie Yamazaki, Takehiro Okabayashi, Masatoshi Tarumi, Masaki Kobayashi, Suguru Mishina, Kazuhiro Hanazaki

発表誌名、巻(号)、ページ(~), 年 月
 Artificial Organs(in press)

要 旨

【背景・目的】

連続血糖値の測定により目標血糖値に見合ったインスリンまたはグルコースを自動的に注入するクローズドループ型の血糖管理システムを有する人工膵臓は、1987年から本邦において臨床応用され、主としてグルコースクランプ法によるインスリン抵抗性の評価手段として糖尿病診療において活用されてきた。近年、外科周術期の厳密な血糖管理が術後の感染症制御に有効であることが判明したが、重篤な低血糖発作の発生や血糖値不安定性が課題であった。こうした問題点を解決するために、2006年から申請者らは人工膵臓を用いた外科周術期の血糖管理法の確立を目指した臨床研究を世界に先駆けて推進してきた。その結果、外科周術期の人工膵臓使用により低血糖発作のない、安定した厳密な血糖管理が可能であることが明らかとなった。また申請者らは日機装社との産学共同研究により、さらに利便性向上をめざした新型人工膵臓STG-55の開発研究も推進してきた。本研究では、STG-55の血糖測定性能と血糖制御性能を動物実験で検証し、臨床応用の可能性も評価することを目的とした。

【対象・方法】

STG-55の利便性向上について、従来の人工膵臓装置STG-22と比較し評価した。STG-55の血糖測定

性能の評価は、STG-22を比較基準として、麻酔下の犬の肝虚血時の血糖変動時の測定観測値についてクラークエラーグリッド解析により比較検討した。また、血糖制御能についてグルコースクランプ法にて、グルコース注入率（GIR）の平均値も比較した。さらに臨床応用に向けた検討として、STG-55を使って目標血糖域を予め80mg/dLから110mg/dLに設定した群および140から160mg/dLに設定した群（各n=5）、の2群における血糖値を連続測定して、3時間おきにその平均値を求め、各々の群で予め設定した目標血糖域へ安定化できるか検討した。

【結果】

STG-55はSTG-22に比べて、装置の小型化、ディスプレイモニター、バッテリー内蔵およびガイド機能の改善、準備時間の短縮がみられた。またSTG-22およびSTG-55における血糖値は強い相関を示した（Pearsonの積率相関係数は0.97、n=1636）。クラークエラーグリッド解析では、データの98.4%がAまたはB域に入っており、精度として問題の無い範囲に収まっていた。GIRの平均値（n=77）の差は0.2mg/kg/min以下であり、統計学的有意差はみられなかった。臨床評価では、目標血糖域を80mg/dLから110mg/dLに設定した群および140から160mg/dLに設定した群のいずれの群も、ほぼ目標血糖域内に収めることが出来た。その際、低血糖（40mg/dL以下）発作は皆無であった。

本論文で、STG-55はSTG-22に比べて、利便性が向上しており、測定精度は遜色ないことが明らかになった。さらに動物実験で安全かつ精度の高い安定した血糖管理も可能であった。STG-55を用いて外科周術期における厳密な血糖管理を安全に実施するうえでの根拠となり、臨床応用に貢献する結果である。よって、本論文は、高知大学博士(医学)に値すると判断した。