

氏名(本籍)	島内武英(東京都)					
学位の種類	医学博士					
学位記番号	博乙第577号					
学位授与年月日	平成2年2月28日					
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当					
審査研究科	医学研究科					
学位論文題目	糖尿病の適正な管理と治療に関する研究 (Dissertation形式)					
主査	筑波大学教授	工学博士	大島	宣雄		
副査	筑波大学教授	医学博士	大菅	俊明		
副査	筑波大学教授	医学博士	大貫	稔		
副査	筑波大学教授	医学博士	工藤	典雄		
副査	筑波大学教授	工学博士	吉沢	能政		

## 論文の要旨

### 〈目的〉

糖尿病の根治がきわめて困難である現状では、糖尿病の治療に際しては、この疾患の本態である、インスリンの作用不足により招来される代謝異常を是正して血糖値を正常に保ち、合併症を防止して、quality of life を高めるように、糖尿病の適正な管理ないしコントロールを行うことがきわめて重要な目標となる。特に、この疾患の治療の基本は、食事・運動療法にあるところから、患者自身が治療の目標について深い理解をもち、治療への十分な動機づけをもつ必要がある。このような糖尿病の自己管理を容易にするために、簡便で信頼できる糖尿病のコントロールの指標を確立し、治療の指針を患者にも理解できるような形で提示し得る手法を開発することが望まれる。

本研究は、以上のような視点から、物理化学および工学的手法を基礎として、糖尿病のコントロールに用いる指標を計測し得る新しい方法を提示し、かつ自己管理の指針を得るために治療過程を計算機を用いてシミュレート(模擬)する方法を考案することを目的とした。

### 〈方法〉

#### a.尿糖量を用いた糖尿病のコントロールの新しい試み

糖尿病の短期のコントロールの指標として、これまでは血糖値が多用されてきたが、その検査は患者自身が行えない欠点がある。これに対して、尿糖は測定は容易であるが、糖の排泄閾値の決定が困難であり、尿糖と血糖の関係が明確でないことが最大の問題であった。そこで、腎の尿細管吸収極量の新しい推定法を考案し、かつその方法に基づいて糖の排泄閾値を推定する方法と平均血糖値を推算する方法を考案した。これらの方法の基礎となる理論式は、従来用いられてきた、離散的

な時間間隔での計測値を基にする物質収支式を、連続的な時系列での観測の収支式に拡張したものである。これらの新しい式に基づく糖尿病の病態の指標の計測法を4例の糖尿病患者に応用して、その妥当性と有用性を検討した。

#### b. 計算機を用いるインスリンの投与量の決定

インスリン治療は、その有効性の反面で、副作用としての低血糖が問題であり、患者自身による自己管理が特に重要となる。最近では、簡易型の自己血糖測定器が開発されたことにより、その血糖測定値を基にして、インスリン調節を患者に行わせることが可能となってきた。このような治療を前提として、インスリンの自己調節を行う際の治療方針を決定する計算機のプログラムを開発した。

このプログラムのアルゴリズム（計算手順の基礎）は、従来、臨床医が行ってきたインスリンのコントロール法を線形計画法（linear programming）を用いて数式化したものである。このプログラムによれば、現在までに観測されている血糖の日内変動、投与すべきインスリンの種類、希望する最低血糖値などを入力して、一日の平均血糖を最小とするようなインスリンの単位数を出力させることができる。このプログラムを携帯用の計算機上で作動させて、日常の臨床で経験する9種類の典型的なパターンの血糖の日内変動例に対して治療のシミュレーションを行い、臨床医による治療方針の決定過程と比較した。

〈結果および考察〉

#### a. 尿糖量を用いた糖尿病のコントロールの新しい試み

新しく考案した方法を糖尿病患者に応用して糖の尿細管再吸収極量を推定した結果は、これまでに報告されている値と比べ妥当な値を示した。また、本法は従来法にない多くの利点を有することが確かめられた。すなわち、測定の実理において、従来法が血中濃度の離散的な測定値を対象とするのに対し、本法はこれを連続測定値に対して拡張したことによって、精度のよい推定がなされることが理論的にも確かめられた。また検査の実施に際しても、血糖値を比較的長い時間一定に保つ必要がないことや、蓄尿の必要がなくなったことから、検査の煩雑さと患者の負担が軽減された。

さらに、糖尿病患者に対して糖尿値から推算された平均血糖値は、尿糖回収時間の中間での中央血糖値に対して、相関係数  $r=0.93$  ( $p<0.001$ ) でよく相関することから、著者の考案した方法による推定法の有効性が確かめられ、また平均血糖値が糖尿病コントロールの有効な指標になり得ることが示された。これらの成果に基づいて、最近市販されるようになった尿糖用試験紙を用いた尿糖の測定値から、患者が自宅で平均血糖値を推定できるようなノモグラムを考案した。

#### b. 計算機を用いるインスリンの投与量の決定

作成された計算機プログラムはBASIC言語で約400ステップになるもので、簡易型自己血糖測定器で測定された血糖値を基に、次回に投与すべきインスリンの投与量および投与時間を容易に計算することができた。治療のシミュレーション実験からは、血糖値の日内変動の9種類の変動のパターンに対して、日常の臨床例で経験するインスリンの投与の基準とよく一致した結果が得られた。また、このシミュレーションは、携帯用の計算機を用いているので誰でも操作することができ、患者によ

る糖尿病の自己管理の有力な手段となることが期待できる。

## 審 査 の 要 旨

本論文は、糖尿病の適正な管理と治療指針の客観化を容易にすることを目的として、糖尿病の病態の指標を推定する新しい手法の開発とインスリン治療の計算機によるシミュレーションを行った、大別して2つの性質の異なる研究を基礎としている。それぞれの研究において、著者の考案した手法には新規性が認められ、各手法の理論的な根拠についても理工学の視点からの批判に堪えうものと考えられた。またこれらの手法が、専門知識のない患者が糖尿病の自己管理の指針を得るために有効に利用できるように、ノモグラムや携帯型計算機による推定の結果として、治療の指針が分かり易く示されるように工夫が加えられており、患者の教育や治療の動機づけに利用できる可能性があることを示したことが評価される。しかしながら、著者の考案した手法の有効性が臨床的にも実証されるためには、臨床例での検討がやや不足しており、今後、本論文の手法を発展させ、なおかつ個々の患者の病態に即した臨床的研究の蓄積が望まれるところである。これらの欠点は有するものの、全体として、糖尿病の管理の理論化を試みようとした本論文の意義は積極的に評価できる。

以上により、著者は臨床研究者としての基本的な能力を有しているものと評価される。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。