

血糖値管理の現状とシステム制御情報技術

古谷 栄光*

1. はじめに

糖尿病は、血糖値が正常範囲より高くなる病気で、国際糖尿病連合 (International Diabetes Federation; IDF) の調査 [1] によると、2011 年の患者数は全世界で 3 億 6600 万人以上、日本でも 1000 万人以上に達しており、また今後も増えつづけて、2030 年には全世界で 5 億 5000 万人超になると予想されている。

糖尿病には、何らかの原因でインスリンを分泌する膵β細胞が損傷し、インスリンがほとんど分泌できなくなる 1 型糖尿病と、生活習慣などによりインスリンの効果や分泌能が低下してしまう 2 型糖尿病があるが、いずれも脳血管障害、視力障害、腎臓病、心筋梗塞、神経障害などさまざまな病気の原因となる高血糖状態になる。このような高血糖のリスクを低減するため、糖尿病患者は日々血糖値を管理し、適切な範囲に維持することが望ましい。とくに 1 型糖尿病患者にとってはインスリン投与による血糖値調節が生きるために欠かせない。現在通常行われている血糖値管理は、日に数回血糖値測定を行い、測定結果と食事量に基づいてインスリンを投与し、血糖値測定結果、インスリン投与量などを記録し、定期的にそのデータに基づいて医師の指導を受け、インスリン投与量を調節していくというものである。ところが、血糖値測定時には穿刺により血液を採取するため痛みを伴う、またその結果を記録しなければならず面倒であるなどの理由から、十分な管理が行われないことが多い。しかし、このような不十分な管理が原因で適切な指導を受けられず、血糖値を望ましい範囲に維持できずに病状を悪化させている患者も少なくないと考えられる。

以上のような問題は従来から指摘されており、状況の改善のためにさまざまな研究・開発が行われてきている [2]。最も望ましいのは、血糖値に合わせてインスリンを自動的に投与する血糖値自動制御システムが開発されることであるが、現在のところ十分な性能をもつシステムはまだない。そこで、少しでも患者の負担を軽減するため、負荷の小さい血糖値センサの開発、自動的に血糖値データを保存してくれる血糖値測定器やソフトウェア

の開発、血糖測定値のデータベースへの蓄積や医師との共有、血糖値の連続測定装置や携帯型のインスリン投与ポンプなどのさまざまな機器等の開発が行われている。本稿では、このようなさまざまな血糖値管理に関する機器等の現状と関連する技術およびその動向を紹介する。

2. 血糖値センサと測定器

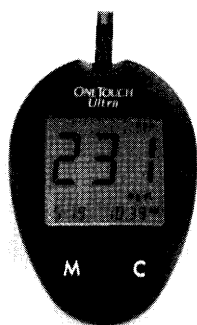
高血糖状態は上でも述べたとおりさまざまなリスクがあるので、血糖値を正常な範囲にできるだけ維持することが重要である。近年、血糖値を正常範囲 (70–110 mg/dL (3.9–6.1 mmol/L)) に維持するようにインスリンを投与する厳密な血糖値管理 (強化インスリン療法 [3]) が注目されており、従来の血糖値管理方法と比較して、糖尿病の状態を表す指標である HbA1c¹ [4] を低下させ、細小血管障害、網膜症、腎症などのリスクを低下させるという結果が示されている [5–7]。ただし、血糖値を正常範囲に維持するためにはインスリンを過剰投与する可能性が高くなり、直ちに生命の危険につながる低血糖を引き起こすリスクも増加し、厳密な血糖値管理をした方が死亡率が高いという結果も出ている [6]。よって、適切な血糖値管理のためには、低血糖状態を回避しながら十分なインスリン投与を行う必要があり、精確な血糖値を把握しなければならない。ところが、患者の負担の小さい無侵襲の連続測定可能なセンサが開発されるには至っていないのが現状である。

現在、血糖値を測定する方法としてよく用いられているのは、指に穿刺することにより出てくる血液を測定用のチップに採り、血糖値測定器 (第 1 図) により測定するという方法である。利用されている測定原理には酵素電極法と比色定量法の 2 種類があるが、いずれもグルコースに酵素を反応させて、その量を電流・電圧、あるいは反応後の色により測定するものである。このような測定法を用いた血糖値測定器が多く市販されているが、現在はいずれも 100 回以上の測定値を蓄積でき、過去の血

¹ヘモグロビンにグルコースが結合したグルコヘモグロビンの割合を表す指標で、長期間の血糖値を反映するので、一時的な空腹時血糖値よりも適切に糖尿病の状態を表すとされている。健常者は国際標準値 (NGSP 値) で 6.2% 未満であり、6.5% 以上で糖尿病と診断され、値が大きくなるほど重度とされる。

* 京都大学 大学院 工学研究科

Key Words: blood glucose management, insulin, glucose-insulin metabolism, blood glucose control, continuous glucose monitoring.



第 1 図 血糖値測定器の例 (LifeScan 社製 OneTouch Ultra)

糖値変化を確認できるものとなっている。しかし、血糖値管理を行うためには 1 日に 3–6 回程度測定を行わなければならない。最近では針のサイズや形状を工夫することで痛みは大きくないようになってはいるものの苦痛を伴う。また、血糖値測定器の測定誤差については基準が定められている [8] が、血糖値が 75 mg/dL (4.2 mmol/L) 未満で ± 15 mg/dL (0.8 mmol/L), 75 mg/dL 以上で $\pm 20\%$ 以内に 95% の測定結果が入っていればよいという緩い基準であり、とくに低血糖時の測定誤差が大きく、低血糖の検出には精度が不十分である。さらに、通常は 1 日に数回しか測定されず、その間の重要な血糖値変化を見逃してしまうことが多い。

最近では、より適切な病状の把握と治療のために、血糖値を頻繁に測定することの重要性が認識されてきたため、血糖値連続測定 (Continuous Glucose Monitoring; CGM) のための装置の開発および利用が進められている。現在利用可能な CGM システムは、組織間液のグルコース濃度が血糖値と強い相関があることを利用するのであり、針状のセンサを皮下組織に留置することで血糖値を測定するものである。測定間隔は最短のもので 5 分程度で連続というには不十分であるが、従来の穿刺による測定と比較して、非常に短い周期でデータが測定できる。ただし、大きな問題点が三つある。まず血糖値に対する測定値の遅れが大きいことである。血糖値の変化が組織間液に反映されるまでに 10–15 分程度かかるため、測定値が血糖値に対して遅れる。よって、後から血糖値変化の特性を把握するのには有用であるが、食事などの急激な血糖値変化をリアルタイムで把握したり、低血糖状態を即時に検出したりすることには利用できない。二つ目は頻繁に校正が必要であることである。十分な精度で測定するためには、日に数度穿刺により測定した血糖値に基づく校正を行う必要があり、通常の血糖値管理と比較して患者の負担は低減できない。三つ目はセンサの劣化が早く、最長のもので 7 日間程度しかもたないため、センサの交換を頻繁に行う必要があることである。これも患者の負担を増すことになり望ましくない。

最も望ましいセンサは無侵襲で連続測定できるものである。そのため、光の吸収あるいは反射を利用したセ

ンサ、代謝による熱エネルギーに基づくセンサ、電磁界の変化に基づくセンサなど、さまざまな方法を利用したセンサの開発が行われてきている [9–11]。その一部は市販されているが、最も注目されているのは光センサである。これは、複数の波長の光の吸収量あるいは散乱量を検出し、多変量解析などを行って血糖値を測定しようというものであるが、実用化が期待されているものの、グルコース以外の血液成分や皮膚などの状態による影響、レーザ光の温度依存性などにより、精確な血糖値の測定は困難であり、十分な精度をもつ装置は開発されていない。最近では血糖値に応じて光の強度が変化する蛍光性のゲルをファイバ状に加工したものを体内に埋め込み、体外から光を当てて光の強度を測定することにより血糖値を測定する光センサの研究も行われており、生体での有効性が確認されている [12]。血糖値の適切な管理や自動制御システムの開発のために無侵襲のセンサが早期に実用化されることが期待される。

3. 血糖値管理ソフトと遠隔管理

血糖値の測定データは血糖値管理の上で非常に重要な情報である。とくにインスリンを投与して血糖値調節を行っている患者にとっては、食事に含まれる炭水化物量とインスリン投与量が適切に対応しているかどうかを判断するための情報であり、医師はこれらの記録に基づいて患者の指導を行っている。自動データ収集は、記録ミスの回避などの理由から望ましいとされており、マニュアルで行うより指導効果が高いという結果もある [2]。

前節でも述べたように、現在利用されている血糖値測定器は血糖値データを蓄積できるものが多い。また、パソコンなどとも接続してデータを取り込むことが可能な機種も増えている。このような機能を利用することで、患者が病院へ行った際にデータに基づいた医師の指導を受けることができる。また、血糖値測定器のメーカーでもさまざまな Web 上のサービスが提供されており、機種によっては自宅でもパソコンにデータを取り込んで管理することが可能である。一方、医療機関向けには、多くの血糖値測定器と接続できる血糖値管理システムが市販されており、血糖値の日内変動、異常値検出、統計的解析や、院内ネットワークでの情報共有や患者による Web 上でのデータ確認などが可能である。

また、高齢者などにとっては、いちいち病院に行かなくても血糖値の変動やインスリン投与量の確認ができ、医師の指導を受けることもできるのが理想的であると考えられる。このようなことを目的とした遠隔管理のためのシステムも多く開発されている。まず、測定した血糖値のデータを送信できるように、スマートフォンに直接接続可能な血糖値測定器や携帯電話にワイヤレスでデータを送信できる血糖値測定器が市販され、対応する血糖値管理のアプリも開発されている。また、携帯電話と血糖値測定器をケーブルで接続するだけで血糖値データの

取り込みや送信を行う機能や、蓄積されたデータを携帯電話やパソコンで参照できる機能など、利用者の負担が小さいサービスが提供されている [13].

今後は、単にデータを蓄積するだけではなく、血糖値調節機構モデルと組み合わせることにより、患者の血糖値変化の傾向の推定や適切なインスリン投与量の推定なども可能なシステムを開発することや、CGM との連動などを進めていくことが望ましい。

4. 血糖値調節機構モデル

血糖値を管理する際に重要なのは、インスリンを投与したときの血糖値変化をできるだけ精確に推定することである。そのためには、個々の患者のインスリンに対する反応を精確に表現できるモデルがあることが望ましい。また、適切なモデルがあれば、病気の理解や原因の解明などにも利用可能であり、治療法の発見にもつながる。体内でのグルコースの代謝やインスリンの分泌などによる血糖値調節は非常に複雑な機構であるが、モデル化は1960年代から試みられており [14]、現在のモデルの基礎となっている Bergman の minimal model [15] は1970年代にすでに提案されている。ここではまず、Bergman の minimal model について説明したあと、最近の研究を中心にさまざまな血糖値調節機構モデルを紹介する。

Bergman のモデルは血糖値変化とリモートインスリン（インスリンとしての効果が現れる状態となったインスリン）の変化に注目して構成された第2図で表されるモデルであり、パラメータの数が少なく、特性の把握が容易であることから、従来より広く研究に用いられている。モデルの式の形やパラメータ値は、主に静脈内にグルコースを投与した後の血糖値変化を測定する静脈内グルコース負荷試験 (Intravenous Glucose Tolerance Test; IVGTT) の結果から求められており、以下の式で表される。

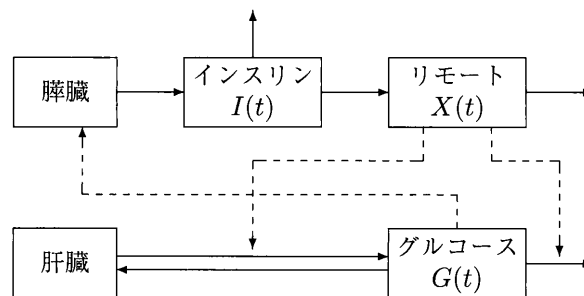
$$\frac{dG(t)}{dt} = -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) \quad (1)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b) \quad (2)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = p_4 \max\{0, G(t) - p_5\}t - p_6(I(t) - I_b) \quad (3)$$

ここに、 $G(t)$ は血糖値、 $X(t)$ はリモートインスリン濃度、 $I(t)$ は血中のインスリン濃度、 G_b は血糖値の基礎値、 I_b はインスリン濃度の基礎値、 p_i はパラメータである。第1式は血中のグルコース濃度の変化、第2式は血中グルコースの細胞内への取り込みに寄与するリモートインスリンの濃度の変化、第3式はインスリン分泌を表している。ただし、このモデルには $G_b = p_5$ としなければ適当な定常状態とならないという問題点があり、それを解消するためのモデルが提案されている [16].

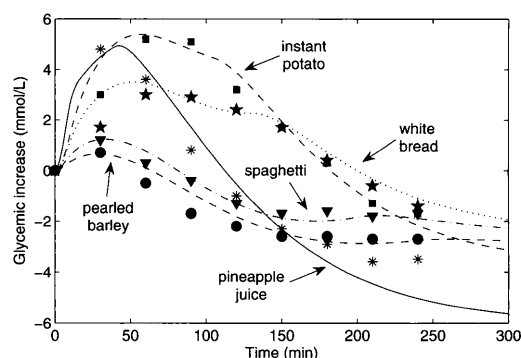
このモデルのパラメータ p_i は病気の型や重症度によって大きく異なり、また患者によってもかなり異なる [17].



第2図 Bergman の minimal model (実線は物質の移動、破線は移動に影響を与えることを表す)

したがって、モデルを血糖値制御に利用する際には対象を絞ったモデル、すなわち、1型糖尿病患者、重症糖尿病患者、術後糖尿病患者など対象とする患者に対応したモデル [18–20] を用いるべきである。

また、食事時の血糖値管理は非常に重要な課題であり、難しい問題でもある。健康者は食後でも血糖値は160 mg/dL (8.9 mmol/L) 程度までしか上昇しないが、1型糖尿病患者の場合、食前にインスリンを投与したとしても200 mg/dL (11.1 mmol/L) 程度以上まで上昇してしまう。この血糖値の上昇が繰り返されることで徐々に細小血管障害や神経障害などを引き起こすと考えられており、できるだけ上昇を抑制することが望ましい。このような制御法を検討するためには食後の血糖値変化を精確に表せるモデルが必要である。このような背景から、食事を考慮したモデルも研究されている [21]。また、従来は食事の炭水化物量のみに基づくモデルが考えられていたが、血糖値の上昇は炭水化物量だけではなく、その吸収の速さによって影響されることがわかってきたため、吸収の速さに対応する指標であるグリセミック指数 (Glycemic Index; GI) を考慮に入れたモデルの作成も行われてきている [22–24]。第3図は炭水化物量が同じ食事をした場合のGIによる血糖値変化の違いと、GIを考慮に入れたモデル [24] の応答である。さらに、GIだけではなく、蛋白質や脂肪の割合などの食事の組成も血糖値変化に関係すると考えられており、そのような点を考



第3図 食物のGIによる血糖値変化の違いとGIを考慮したモデルの応答 [24] (プロットは実測値、曲線はモデルの応答を表す)

慮に入れたモデルについても研究が始められている [25].

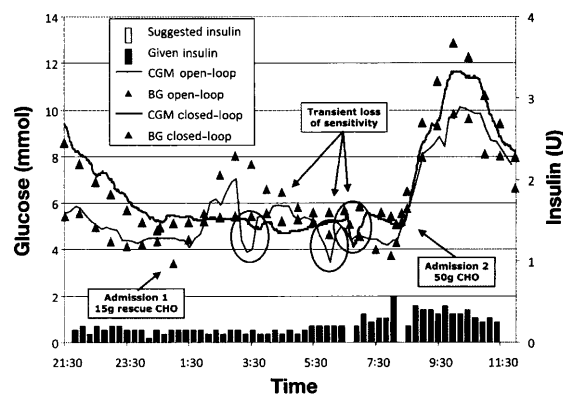
そのほか、血糖値調節機構の詳細なモデルを作成しようとする研究も非常に多く行われている [26–31]. ただし、これらは機構や病気の原因の解明という点では有用であるが、血糖値制御システムで利用するには複雑過ぎるとともにパラメータが多く、各個人に合わせたモデルとすることが難しい。制御に用いるためには、できるだけ簡単でかつ特性を表せるモデルが望ましいと考えられる。

5. 血糖値制御システム

血糖値制御システムの研究も非常に古くから数多く行われており [32–35, 18, 36], 臨床応用されているシステムや市販のものもある。しかし、糖尿病患者が日常的に利用できる十分な制御性能をもったシステムが開発されているとは言い難い状況である。現在までに市販されたいわゆる「人工臓器」とよばれるシステムとしては、Biostator (Miles Laboratories 社製), STG-22 (日機装社製) などがある [11] が、その一つである STG-22 は、1 時間あたり 2 mL の連続採血という侵襲的な血糖値測定法を用いているという問題点はあるものの、「(インスリンの基礎分泌量) + (血糖値に対する PD 制御による分泌量)」で決まるインスリンを投与するという生体のインスリン分泌を模擬した制御アルゴリズムを実装しており、各患者に合わせて基礎分泌量と PD パラメータを設定することで、ある程度適切な制御が実現できている。大型で移動できず連続採血が必要であるため日常的に利用することは不可能ではあるが、発売から 20 年以上経った現在でも、現存するシステムと同レベルの性能を持っているといっても過言ではないと思われる。

つぎに、最近の研究を中心に紹介する。現在おもに研究・開発されているのは携帯型のシステムである。1 型糖尿病患者などに対する厳密な血糖値管理を安全に実現することを目的として、インスリン腹腔内連続投与 (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion; CSII) という基礎量にあたるインスリンを腹腔内に持続的に投与するシステムが開発されている。これは、各個人の血糖値傾向に合わせてプログラムした基礎量にあたるインスリンを持続的に自動投与するシステムであるが、基礎量にあたるインスリンしか投与されないため、食事については別途自分で追加的にインスリンを投与する必要がある。また、厳密な血糖値管理による低血糖の危険性を回避するためにある設定値未満に血糖値が低下すると基礎量のインスリン投与を自動的に停止する LGS (Low-Glucose Suspend) インスリンポンプが開発されており、2009 年からヨーロッパで行われている臨床応用により、低血糖の頻度を効果的に減少できることが確認されている [37].

以上は、基本的に開ループ制御を行うシステムであるが、CSII と CGM を組み合わせて、体内に留置したセンサーで測定した血糖値に基づいてインスリンを腹腔内に



第 4 図 CGM を利用した血糖値制御結果 [38] (フィードバック制御を行っている方が高血糖状態になっているにもかかわらず、低血糖を回避できている)

投与するフィードバック制御システムもある [36, 38, 39]. これらのシステムで用いられているおもな制御法は、モデル予測制御法 (Model Predictive Control; MPC) と PID 制御法である。Kovatchev ら [38] は CGM で測定した血糖値に基づいて MPC を用いてインスリン投与速度を自動調整するシステムを 1 型糖尿病患者に適用したところ、第 4 図からもわかるように、とくに夜間の低血糖の頻度を少なくでき、より適切な範囲に維持できるという結果を得ている。Steil ら [39] は 1 型糖尿病患者を対象として PID 制御にインスリン濃度の推定に基づく修正を加えた制御アルゴリズムを構成し、従来低血糖状態になりやすかった朝食後の血糖値制御結果を改善できることを示している。また、インスリンのみで血糖値を制御するのではなく、低血糖を回避する手段として血糖値を上昇させるホルモンであるグルカゴンも利用したフィードバック制御システムの研究も行われている [40]. この研究では低血糖状態の時間を短縮できる効果が確認されているが、実用性という点ではまだ問題がある。このように、CGM を利用したフィードバック制御システムの臨床応用が行われ、ある程度の成果が得られているが、CGM の測定むだ時間が 10–15 分あることからわかるように、食事時の急激な血糖値変化には十分な対応が不可能であり、患者自身が食事に合わせて追加インスリン投与量を決めて投与を行う必要がある。Luijf らの研究 [41] では食事の 15 分前にインスリンを投与することで食後の血糖値上昇をかなり抑制できるとされている。

さらに、新しい制御法の適用もシミュレーションにより検討されている。Grosman ら [42] は MPC の評価関数として設定された範囲から外れた出力だけが反映される形のものを考える zone MPC [43] を利用した血糖値制御システムのシミュレーションを行い、1 型糖尿病患者を対象として食事時も含めて従来の開ループ制御法より適切に血糖値を維持できることを確認している。また、Wang ら [44] はモデル予測制御法に食事時の動特性の繰

返し学習を組み合わせた血糖値制御システムを構成し、1型糖尿病患者を対象としたシミュレーションにより食事量や食事時刻の変動についても対応可能であることを確認している。以上のように、さまざまな研究が進められており、シミュレーションではかなり現実に近い状況でも制御可能であるような結果が得られている。しかし、食事時にも血糖値が160 mg/dL以下に維持されるという健常者の血糖値変化を実現できるまでには至っていない。また、研究としては制御パラメータを適応的に調整するシステムは興味深い、糖尿病患者への適用を考えると、術後などのパラメータが大きく変化するときを除いて、事前に十分に個々の患者の血糖値変化の特性を調べて制御パラメータを調整しておくのが適当であると考えられる。さらに、現在まで対象として考えられているのはほとんどがインスリンが効く1型糖尿病患者であり、糖尿病患者の90%以上を占めるインスリンの効果が低下している2型糖尿病患者についての研究はあまり行われていないので、今後の検討が期待される。

6. おわりに

以上、血糖値管理の現状と関連する最近の研究を述べてきたが、古くから研究が行われてきたにもかかわらず、ニーズを満たすものができていないというのが現状である。最大の問題は血糖値センサであり、無侵襲で連続測定可能なセンサができれば、糖尿病患者のQOLの改善に大きく貢献できる。また、現在のインスリンは最も早く効果が現れるものでも最大効果が投与後15分以降で現れ、食事で血糖値が変化してからでは血糖値の上昇を抑制できない。そのため、より短時間で効果の現れるインスリンが開発されている。したがって、糖尿病患者のためには、将来実用化が期待される技術、とくに血糖値制御法および個人に対するパラメータ調整法の研究・開発を進めつつ、現在利用可能なもので安全にかつ容易に血糖値管理ができるシステムを並行して構成していく必要があると考えられる。

(2012年8月3日受付)

参考文献

- [1] International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas, Fifth edition (2011)
- [2] Special Issue: ATTD 2011 Yearbook: Advanced Technologies and Treatments for Diabetes; *The International Journal of Clinical Practice*, Vol. 66, Suppl. 175 (2012)
- [3] G. van den Berghe, P. Wouters, et al.: Intensive insulin therapy in critically ill patients; *The New England Journal of Medicine*, Vol. 345, pp. 1359–1367 (2001)
- [4] R. J. Koenig, C. M. Peterson, et al.: Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus; *The New England Journal of Medicine*, Vol. 295, pp. 417–420 (1976)
- [5] Y. Ohkubo, H. Kishikawa, et al.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study; *Diab. Res. Clin. Prac.*, Vol. 28, pp. 103–117 (1995)
- [6] R. C. Turner, R. R. Holman, et al.: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33); *Lancet*, Vol. 352, pp. 837–853 (1998)
- [7] R. S. Wiener, D. C. Wiener and R. J. Larson: Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: A Meta-analysis; *J. Amer. Med. Assoc.*, Vol. 300, No. 8, pp. 933–944 (2008)
- [8] ISO 15197:2003: In vitro diagnostic test systems — Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus
- [9] 山田・垂水：光学的血糖値測定の数値シミュレーションと誤差低減法；*医科器械学*, Vol. 73, pp. 415–421 (2003)
- [10] 田村：無侵襲血糖値測定法の現状と課題；*光学*, Vol. 33, No. 7, pp. 380–386 (2004)
- [11] 小西・山崎：人工臓器；*人工臓器*, Vol. 37, No. 3, pp. 153–157 (2008)
- [12] Y. J. Heo, H. Shibata, et al.: Long-term in vivo glucose monitoring using fluorescent hydrogel fibers; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 108, No. 33, pp. 13399–13403 (2011)
- [13] <https://health.fmworld.net/dm/index.html>
- [14] V. W. Bolie: Coefficients of normal blood glucose regulation; *J. Appl. Physiol.*, Vol. 16, pp. 783–788 (1961)
- [15] R. N. Bergman, Y. Z. Ider, et al.: Quantitative estimation of insulin sensitivity; *Amer. J. Physiol.*, Vol. 236, pp. E667–677 (1979)
- [16] A. De Gaetano, and O. Arino: Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test; *J. Mathematical Biology*, Vol. 40, pp. 136–168 (2000)
- [17] R. N. Bergman, L. S. Philips and C. Cobelli: Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man; *J. Clin. Invest.*, Vol. 68, pp. 1456–1467 (1981)
- [18] R. Hovorka, V. Canonico, et al.: Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes; *Physiological Measurement*, Vol. 25, pp. 905–920 (2004)
- [19] R. Hovorka, L. J. Chassin, et al.: A simulation model of glucose regulation in the critically ill; *Physiological Measurement*, Vol. 29, pp. 959–978 (2008)
- [20] T. Van Herpe, M. Espinoza, et al.: Glycemia prediction in critically ill patients using an adaptive modeling approach; *J. Diabetes Sci. Technology*, Vol. 1, Issue 3, pp. 348–355 (2007)

- [21] C. Dalla Man, R. A. Rizza and C. Cobelli: Meal simulation model of the glucose-insulin system; *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. BME-54, No. 10, pp. 1740–1749 (2007)
- [22] T. Wolever and C. Bolognesi: Source and amount of carbohydrate affect postprandial glucose and insulin in normal subjects; *J. Nutr.*, Vol. 126, No. 11, pp. 2798–2806 (1996)
- [23] C. C. Yamamoto, E. Furutani and S. Sumi: Mathematical model of postprandial glucose-insulin metabolism in insulin-dependent diabetics with subcutaneous and intravenous insulin administration routes; *SICE Annual Conf. 2011*, pp. 2648–2653 (2011)
- [24] C. C. Yamamoto, E. Furutani and S. Sumi: Enhanced mathematical model of postprandial glycemic excursion in diabetics using rapid-acting insulin; *SICE Annual Conf. 2012*, pp. 566–571 (2012)
- [25] A. Roy and R. S. Parker: Mixed meal modeling and disturbance rejection in type I diabetic patients; *Proc. 28th IEEE EMBS Annual International Conference*, pp. 323–326 (2006)
- [26] G. Nucci and C. Cobelli: Models of subcutaneous insulin kinetics. A critical review; *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Vol. 62, pp. 249–257 (2000)
- [27] J. Sturis, K. S. Polonsky, et al.: Computer model for mechanisms underlying ultradian oscillations of insulin and glucose; *American Journal of Physiology-Endocrinology Metabolism*, Vol. 260, pp. 801–809 (1991)
- [28] I. M. Tolic, E. Mosekilde and J. Sturis: Modeling the insulin-glucose feedback system: the significance of pulsatile insulin secretion; *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 207, pp. 361–375 (2000)
- [29] D. L. Bennett and S. A. Gourley: Asymptotic properties of a delay differential equation model for the interaction of glucose with plasma and interstitial insulin; *Applied Mathematics and Computing*, Vol. 151, pp. 189–207 (2004)
- [30] J. Li, Y. Kuang and B. Li: Analysis of IVGTT glucose-insulin interaction models with time delay; *Discrete Contin. Dyn. Systems Ser. B*, Vol. 1, No. 1, pp. 103–124 (2001)
- [31] 新藤, 古谷 ほか: 門脈コンパートメントを含む血糖値調節機構モデルのパラメータの検討; 第50回システム制御情報学会研究発表講演会, pp. 83–84 (2006)
- [32] 河盛, 鮎谷 ほか: 人工膵 β 細胞による膵摘糖尿病犬の血糖制御; 医用電子と生体工学, Vol. 16, pp. 81–88 (1978)
- [33] U. Fischer, W. Schenk, et al.: Does physiological blood glucose control require an adaptive control strategy?; *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. BME-34, No. 8, pp. 575–582 (1987)
- [34] R. S. Parker, F. J. Doyle III and N. A. Peppas: A model-based algorithm for blood glucose control in type I diabetic patients; *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. BME-46, No. 2, pp. 148–157 (1999)
- [35] S. Kan, H. Onodera, et al.: How to control blood glucose under continuous glucose challenge; *ASAIO Journal*, Vol. 49, No. 3, pp. 237–242 (2003)
- [36] R. Hovorka: Closed-loop insulin delivery: from bench to clinical practice; *Nat. Rev. Endocrinol.*, Vol. 7, pp. 385–395 (2011)
- [37] J. C. Pickup: Semi-closed-loop insulin delivery systems: Early experience with low-glucose insulin suspend pumps; *Diab. Tech. Ther.*, Vol. 13, pp. 695–698 (2011)
- [38] B. Kovatchev, C. Cobelli, et al.: Multinational study of subcutaneous model predictive closed-loop control in type 1 diabetes mellitus: summary of the results; *J. Diabetes Sci. Technology*, Vol. 4, pp. 1374–1381 (2010)
- [39] G. M. Steil, C. C. Palerm, et al.: The effect of insulin feedback on closed-loop glucose control; *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Vol. 96, pp. 1402–1408 (2011)
- [40] J. R. Castle, J. M. Engle, et al.: Novel use of glucagon in a closed-loop system for prevention of hypoglycaemia in type 1 diabetes; *Diabetes Care*, Vol. 33, pp. 1282–1287 (2010)
- [41] Y. M. Luijck, A. C. van Bon, et al.: Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes; *Diabetes Care*, Vol. 33, pp. 2152–2155 (2010)
- [42] B. Grosman, E. Dassau, et al.: Zone model predictive control: a strategy to minimise hyperglycaemic and hypoglycaemic events; *J. Diabetes Sci. Technology*, Vol. 4, pp. 961–967 (2010)
- [43] A. H. Gonzalez and D. Odloak: A stable MPC with zone control; *J. Process Control*, Vol. 19, pp. 110–122 (2009)
- [44] Y. Wang, H. Zisser, et al.: Model predictive control with learning-type setpoint: application to artificial pancreatic β -cell; *AIChE Journal*, Vol. 56, pp. 1510–1518 (2010)

著者略歴

ある くに えい こう
古 谷 栄 光 (正会員)



1965年2月20日生。1989年3月京都大学大学院工学研究科電気工学第二専攻修士課程修了。同年4月読売電波工業高等専門学校助手, 1991年4月京都大学工学部助手, 講師を経て, 2002年京都大学大学院工学研究科助教授, 2007年准教授となり, 現在に至る。医療制御, むだ時間制御系などの研究に従事。京都大学博士(工学)。IEEE, 電気学会, 計測自動制御学会, 日本生体医工学会などの会員。