

博士論文

生体成分動態の数理モデルによる解析

片山 俊郎

2005年4月6日

奈良先端科学技術大学院大学

情報科学研究科 情報生命科学専攻

本論文は奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科に
博士(工学)授与の要件として提出した博士論文である。

片山 俊郎

審査委員： 湊 小太郎 教授
杉本 謙二 教授
杉浦 忠男 助教授

生体成分動態の数理モデルによる解析*

片山俊郎

内容梗概

生体の器官や組織は、個々の細胞が集合した不均質構造を形成しており、内外環境の変動に対して常に一定の機能を維持するために様々なプロセスを含む物質の移動現象が生じている。この器官や組織における物質の移動現象は、数多くの酵素とそれに関わる化学反応により複雑な代謝制御ネットワークを構築している。本論文では、このネットワークシステムに関与している生体内物質のデータより物質移動モデルを構築し、シミュレーション解析を行うことにより、システムとしての挙動から複雑な細胞内代謝の動的な振る舞いを類推し、生体成分動態に関する代謝機能を解析した。

最初に、生体内コレステロールの代謝異常は、高コレステロール血症の発症を促し、動脈硬化症やそれに伴う心疾患の発症原因となるので、コレステロールのホメオスタシス維持の一端を担う胆汁酸の機能に着目し、胆汁酸機能の調節機構を解明するために、胆汁酸の生合成過程と腸肝循環過程のシステムをモデル化した。しかし、胆汁酸機能のシステムは複雑であり、その機能の全てを把握することは極めて難しく、そのシステムの記述に必要な全ての状態変数を測定することは不可能である。よって、体内の血清コレステロールの血液中レベルが胆汁酸の腸肝循環メカニズムにより統御、調節されているので、この腸肝循環機能の一部を胆汁酸負荷試験の試行により独立したモデルとして記述し、血清中の負荷胆汁酸の経時的変動を線形微分方程式により記述し、小腸からの胆汁酸吸収率および肝臓における門脈系からの胆汁酸摂取率を血清コレステロールの変動に関するインデックスとして抽出した。この胆汁酸負荷試験のシミュレーション結果から、血清コレステロール濃度は臨床的正常域にまで低下し、腸肝循環を行う物質およびその動態に影響を与える物質に対するインデックスの有効性を定量的に確認することができた。

次に、生体組織において最も普遍的なエネルギー供給源であるブドウ糖の代謝に着目した。ブドウ糖は、生体内における複雑な調節システムにより制御され、常に一定の濃度範囲で血漿中に存在する。生体内のブドウ糖代謝の遺伝的或いは環境的異常により高血糖状態が出現し、高血糖それ自体がインスリン分泌不全やインスリン抵抗性をさらに憎悪させ、悪循環により糖尿病の発症を促す。この疾病の治療目的は糖尿病の進展抑制と慢性合併症の発症・進展の阻止を実現することにある。

*奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科 情報生命科学専攻 博士論文
NAIST-IS-DT0361007 2005年4月

そのために、インスリン療法における血糖の非線形予測法を新たに開発し、高血糖状態の是正を目指した。ここで、早朝空腹時血糖の変動はインスリン分泌とインスリン抵抗性のバランスで規定されているので、ブドウ糖－インスリン代謝系を表す数理モデルを組み込んで安定化した早朝空腹時血糖値の時系列データに、タケンスの埋め込み定理を用いてカオスモデルを再構成し、局所ファジィ再構成法を適用して翌日の空腹時血糖値を予測した。この予測値から最適なインスリン投与量を計算し、インスリンの分泌と抵抗性との体内バランスを図り、生活習慣を規定する食事などの環境要因の変動を患者自身が自己管理により抑え、カオスモデルの更なる安定化を図り、長期間にわたって十分な予測精度を確保した。

最後に、生命現象に必須の生体物質である水の動態に着目した。水は、体内のあらゆる階層において効率よく取り込まれ、ダイナミックな水移送により生命を維持しているので、生体内組織と血管内との間の水移送をコンパートメント間での物質移動モデルとして記述し、コンパートメント内における水と生体分子との相互作用をこのモデルにより解析する。ここで、水の輸送量が最も多い腎臓の機能が廃絶した透析患者において、除水に伴う体水分量の変動を部位別の生体インピーダンスの変化として計測するとともに、同時に、血液中における膠質浸透圧の変化を計測し、細胞外液量及び膠質浸透圧の変化に対するモデルの有効性とこれらの変化に伴うインピーダンスの変化の関係を検討した。この結果から、除水に伴う膠質浸透圧の変化から各コンパートメントにおける水分量とコンパートメント間の移動水分量を推定することができ、生体インピーダンスの計測値との相関を得ることができた。

胆汁酸動態モデルによる本手法のインデックスは、腸管、肝臓の生理的機能を定量的に評価する先駆的な研究であり、高コレステロール血症の病態レベルや治療薬の薬理効果を定量的に評価するだけでなく、健康増進に欠かせないサプリメントのコレステロール低下作用を定量的に評価することができる。ブドウ糖－インスリン代謝系の数理モデルを組み込んだカオスモデルによる血糖予測法は、従来から提案されている線形、非線形の血糖値予測法の概念を根底から覆すもので、患者個々の病態レベルや内因性インスリンの分泌レベルおよびインスリン製剤の副作用や効果発現時間などの特性を考慮した血糖コントロールを実現することができる。さらに、水移送モデルによる生体インピーダンス計測法は、従来の体脂肪や体組成の計測のみならず、透析治療前後における体液量の過不足状態の管理や透析間の水分摂取許容量の決定ができる。

キーワード

胆汁酸動態モデル, ブドウ糖－インスリン代謝系モデル, カオス, 血糖予測法, バイオインピーダンス

Mathematical modeling and analysis of the dynamics of an ingredient in organism

Toshiro KATAYAMA

Abstract

The apparatus and tissue of human body form the non-homogeneous configuration by sets of interacting cells, and always maintain constant mechanism by moving an ingredient in organism for drifting of inside and outside environment. This dynamics of an ingredient in organism builds a complicated metabolism control network by numerous enzyme reaction. In this thesis, I developed a mathematical model describing the dynamics of an ingredient in organism from experimental data participating in this network system. The model equations were solved numerically to simulate the dynamics of the complicated metabolism in a cell. Model simulation closely predicted the metabolic function about organism ingredient dynamics.

At first, in cholesterol metabolism in organism, a function of a bile acid taking one end of stability maintenance of cholesterol is investigated. Aberration of cholesterol metabolism develops hypercholesterolaemia and becomes critical cause of arteriosclerosis and heart disorder with it. Elucidation of adaptation mechanism of bile acid composition is an important problem in clinical. In other words, a system taking a biosynthesis process and an enterohepatic circulation process of a bile acid is complicated. It is extremely difficult to grasp all of the function and impossible to observe all state variables to be necessary for a description of the system. Because a level of serum cholesterol is regulated by control of enterohepatic circulation mechanism of the bile acid, I described the mathematical model of bile acid endurance test. By simulating drifting time course of a load bile acid in serum by linear differential equations, I extracted the bile acid absorption rate from intestinum tenue and the bile acid uptake rate from portal system in liver as the indices of serum cholesterol level. From a simulation result of this bile acid endurance test, the serum cholesterol level fell in a clinical normal level. And I was able to confirm availability of an index quantitatively for the materials which does enterohepatic circulation and gives influence of it.

Next, metabolism of the glucose that is the most universal energy source of supply in an organism organization is investigated. Glucose is controlled by a complicated adaptation system to be able to put in organism, and there is always it in plasma by a constant concentration range. A hyperglycemia state develops by heredity and environmental aberration of glucose metabolism in organism. Hyperglycemia in itself turns worse in insulin resistance and Insulin secretion and promotes the onset of diabetes mellitus by circulus vitiosus. Therapeutic purpose of diabetes mellitus restrains development of it in itself and checks the onset and development of a chronic complication. Therefore, I developed a non-linear prediction method of blood glucose in an insulin treatment afresh and aimed at correction of a hyperglycemia state.

*Department of Bioinformatics and Genomics, Graduate School of Information Science, Nara Institute of Science and Technology

NAIST-IS-DT0361007 April/2005

Since the fasting blood glucose level is regulated by the balance of insulin secretion and resistance the chaos model is created by the embedding theorem of Takens from the stabilized time series of the fasting blood glucose level incorporating the mathematical model of glucose-insulin metabolism. The fasting blood glucose level of the next morning can be predicted using the partial fuzzy reconstructing method and the optimal amount of insulin injection before going to bed can also be calculated from that prediction. As a result, the patient can regulate his life style using this quantitative perspective. Under this regulation, both the chaos model and the prediction become more stable and accurate over the long period.

Last , dynamics of the water which was required biological material in life phenomenon is investigated. Water is taken in effectively in every internal hierarchy and maintains life by the water transportation that is dynamic. Therefore, I made mechanism of water transport between an organism organization and a blood vessel by compartment model. I described interaction of an organism molecule and water of compartment internal and material displacement at a compartment interval by differential equations. And I analyzed it mathematically. In the dialysis patient that a function of the kidney with much transport volume of water became extinct, I measured a change of body water with elimination of excess water as a change of bioimpedance according to locus. At same time, I measured a change of oncotic pressure in blood plasma and reviewed availability of a model for a change of extracellular fluid volume and oncotic pressure. Finally, I reviewed relation of a change of impedance with these changes. From these results, I estimated a quantity of moisture in each compartment and a quantity of displacement moisture between compartments from a change of oncotic pressure with elimination of excess water and got correlation with instrumentation value of bioimpedance.

An index by a bile acid dynamics model is a study of a pioneer to evaluate a physiological function quantitatively of bowel and liver. This can evaluate a disease state level of hypercholesterolaemia and pharmacological effect of drug quantitatively and cholesterol degradation action of the supplement which is indispensable to health promotion quantitatively. In addition, the chaos model prediction method that built in a mathematics model of glucose - insulin metabolism overturns from the root the conception of a linear and non-linear blood glucose value prediction method suggested conventionally. This can realize glycemic control in consideration of a disease state level of a patient individual and a secretion level of internal cause insulin and characteristics such as a side effect or effect manifestation time of insulin pharmaceutical. Furthermore, in addition to instrumentation of conventional body fat and body composition, bioimpedance counting by a water transport model can decide fluid intake tolerance between control and dialysis of an overs and shorts state of total body water in dialysis treatment front and back. As for these, the future clinical use is highly expected.

Key word

a bile acid dynamics model, a mathematical model of glucose-insulin metabolism, chaos, blood glucose prediction method, bioimpedance

目次

第 1 章 序章

1. 1	はじめに	1
1. 2	生体内物質動態のモデル化	1
1. 3	カオスによる時系列解析	2
1. 4	論文構成	3

第 2 章 胆汁酸動態

2. 1	はじめに	5
2. 2	数理モデル	
2. 2. 1	腸肝循環の数理モデル	6
2. 2. 2	胆汁酸負荷による数理モデルの簡略化	10
2. 3	実験方法	
2. 3. 1	実験概要	12
2. 3. 2	対象	13
2. 3. 3	外因性経口胆汁酸負荷試験	13
2. 3. 4	測定項目	13
2. 4	結果	
2. 4. 1	測定結果	15
2. 4. 2	シミュレーション結果	15
2. 5	考察	18
2. 6	結語	19

第 3 章 ブドウ糖代謝系

3. 1	はじめに	20
3. 2	カオスモデル	
3. 2. 1	糖尿病について	21
3. 2. 2	カオスモデルを用いた血糖コントロール法	24
3. 2. 2. 1	アトラクタの再構成	27
3. 2. 2. 2	局所ファジィ再構成法	27
3. 2. 2. 3	ブドウ糖-インスリンモデル	28
3. 2. 2. 4	血糖予測値の評価	31
3. 3	実施例	
3. 3. 1	実施対象	31
3. 3. 2	実施手順	31
3. 4	結果	
3. 4. 1	インスリン療法	32
3. 4. 2	血糖値予測	34
3. 4. 3	予測評価	38
3. 5	考察	40
3. 6	結語	41

第 4 章 体内水分動態

4. 1	はじめに	42
4. 2	数理モデル	
4. 2. 1	バイオインピーダンスモデル	43

4.2.2	水移動モデル	44
4.3	方法	
4.3.1	測定方法	47
4.3	結果	
4.3.1	健常者群	
4.3.1.1	飲水負荷	50
4.3.1.2	食事負荷	53
4.3.1.3	発汗負荷	56
4.3.2	透析患者群	
4.3.2.1	バイオインピーダンス計測	60
4.3.2.2	膠質浸透圧計測	64
4.4	考察	
4.4.1	健常者群	65
4.4.2	透析患者群	68
4.5	結語	74
第5章	結論	76
	謝辞	80
	付録	82
	参考文献	87
	研究業績	92

目次

2・1	胆汁酸の腸肝循環	7
2・2	胆汁酸の生合成経路 (neutral pathway)	8
2・3	胆汁酸の肝摂取と肝輸送	9
2・4	数理モデル (a) 負荷胆汁酸の動態	11
	(b) 数理モデルの微分方程式	11
2・5	海苔の微粉末錠剤を服用する前の 血清UDCAの経時的変動	16
2・6	海苔の微粉末錠剤を1週間服用した後の 血清UDCAの経時的変動	16
3・1	膵臓ランゲルハンス島 β 細胞のインスリン分泌機構	22
3・2	骨格筋・脂肪組織におけるインスリン作用	22
3・3	高血糖状態の持続による影響	23
3・4	ブドウ糖とインスリンの代謝メカニズム	24
3・5	カオスによる非線形予測法	25
3・6	実験手順	26
3・7	ブドウ糖とインスリンの経時的濃度変化	29
3・8	ブドウ糖とインスリンの代謝メカニズムの コンパートメント・モデル	29
3・9	数学モデル	30
3・10	リアプノフスペクトラム	34
3・11	アトラクタ	35

3・1 2	早朝空腹時の予測値と実測値のトレンド（条件1）	36
3・1 3	早朝空腹時の予測値と実測値のトレンド（条件2）	37
3・1 4	早朝空腹時の予測値と実測値のトレンド（条件3）	37
3・1 5	予測精度	39
4・1	水分負荷によるインピーダンス変化	
	(a) 上肢、(b)体幹	51
	(c)下肢	52
4・2	食事負荷によるインピーダンス変化	
	(a) 上肢、(b)体幹	54
	(c)下肢	55
4・3	サウナによるインピーダンス変化	
	(a) 上肢	57
	(b)体幹、(c)下肢	58
4・4	透析治療によるインピーダンス変化	
	(a) 上肢、(b)体幹	61
	(c)下肢	62
4・5	限外濾過による血液指標の変化	64
4・6	体重と体幹のインピーダンス計測値との関係	67
4・7	除水量と血漿膠質浸透圧との関係	70
4・8	血漿膠質浸透圧の逆数の時間変動	72
A・1	主成分分析に基づくアトラクタ	85

表目次

2・1	海苔の微粉末錠剤を服用する前のUDCA分画、 総胆汁酸の経時的変動と総コレステロール の測定値	14
2・2	海苔の微粉末錠剤を1週間服用した後のUDCA分画、 総胆汁酸の経時的変動と総コレステロールの 測定値	14
2・3	小腸からの吸収率 k_1 と肝臓の摂取率K (a) 海苔の微粉末錠剤の服用前 (b) 海苔の微粉末錠剤の1週間服用後	17
3・1	2型糖尿病患者へのインスリン療法	33
3・2	ブドウ糖-インスリン代謝系数理モデル のパラメータ	33
3・3	カオス時系列解析の定量的指標	35
3・4	血糖予測の結果	39
4・1	飲水・食事負荷実験の被験者の身体的特徴	47
4・2	サウナ負荷実験の被験者の身体的特徴	48
4・3	負荷実験の条件	48
4・4	透析患者の臨床的背景	49
4・5	透析患者の身体的特徴	49
4・6	飲水負荷前と負荷後60分のインピーダンス測定値	52
4・7	飲水負荷前と負荷後60分の細胞外液量計算値	53

4・8	食事負荷前と負荷後60分のインピーダンス測定値	55
4・9	食事負荷前と負荷後60分の細胞外液量計算値	56
4・10	サウナによる枯渇時とその後の飲水時の インピーダンス測定値	59
4・11	サウナによる枯渇時とその後の飲水時の 細胞外液量計算値	60
4・12	血液浄化療法におけるインピーダンス測定値	62
4・13	血液浄化療法における細胞外液量計算値	63
4・14	(a)身体的な特徴・ (b)膠質浸透圧とヘマトクリットの測定結果	63
4・15	飲水負荷と食事負荷による細胞外液量の変化と その増加量	66
4・16	血液浄化療法施行前後における細胞外液の変化量と 除水量および細胞外液の抵抗率の計算値	68
4・17	血漿膠質浸透圧の測定値から求められた循環血液量 ・細胞外液量 部位別細胞外液量 ・部位別バイオインピーダンス値	73
4・18	部位別インピーダンスの測定値と計算値との比率	74

第1章 序章

1. 1 はじめに

新しい世紀を迎え、我が国では、21世紀における国民健康づくり運動（健康日本21）の施策が制定された。これは、すべての国民が健やかで心豊かに生活できる活力ある社会とするために、壮年期死亡の減少、健康寿命の延伸及び生活の質の向上を実現し、生活習慣病の低減を目的としている。すなわち、我々国民が、自らの健康状態や健康観に基づき、生活上の創意工夫をこらして、健康を増進し、生活習慣病の発病を予防するために、自らの生活習慣を改善し、健康づくりに取り組むことが求められている。

本論文では、生活習慣病が健康診断で発見され、血液検査によってさまざまな病気の兆候や進行を見極めることができる点に着目し、生活習慣病を診断する上で重要な生体内成分の体内動態を、生理学的知見および仮定に基づいて数理モデルを構築し、そのモデルの理論的解析、あるいはコンピュータ・シミュレーションによる解析を通じて、生活習慣病の発症と進展を抑え、生活習慣の改善を図ることを目的とする。

1. 2 生体内物質動態のモデル化

生命は生体内における物質の質的な変化、量的な流れの微妙な調節によって保たれている。生体物質の作用もまた生体内のこれらの動きによって大きく影響を受ける。これまで、医学分野においては、個体レベルでの現象の本質（機構）を理解するために、臓器、細胞、蛋白、遺伝子レベルへと遡る解析的な研究が推進され大いなる成果をあげてきた。しかしながら、こうして解明された分子レベルでの機構をもとに、個体レベルでの現象を定量的に再構築する事を可能にするような方法論が開発されない限り、生体物質の動態の解析、予測と制御という目的を果たすことはできない。

そのために、生命現象の基本単位である細胞のしくみと働きをモデル化することから始める。まず、細胞の時間変化や刺激に対する応答などの現象を化学反応論の延長としてとらえ、その現象を再現するしくみには、どのような機構が考え

られるかを調べる。ここで、一般的に化学反応は、熱力学に基づいた質量作用則にしたがって、その速度を記述することができる。しかし、化学反応の反応式が完全に分かっている場合には、厳密で正確に速度を記述することはできるけれども、いまだ未知の部分が多く、かつ既知であっても非常に複雑な細胞内の化学反応においては、速度を記述することはできない。そこで、細胞内反応の基本形式である様々な酵素反応系を、ミカエリス-メンテン式を用いて数学的にモデル化し、細胞内の酵素反応系システムを構築する。

ここで、生体成分の体内動態は、(1) 消化器系から循環血中への吸収過程、(2) 代謝、排泄などの肝臓による解毒過程、(3) 作用に関わる組織への移行過程、(4) 受容体への結合、それに続く発現などの諸過程を経なければならない。これらの諸過程は、臓器血流、細胞内外の pH 差、電位差などの生理解剖学的パラメータと、血中、組織中の蛋白への結合性、生体膜透過性、輸送担体（トランスポーター）および代謝酵素との相互作用、情報伝達過程などを表す生化学的パラメータにより表現することが可能である。従って、これらパラメータをミカエリス-メンテン式による酵素反応系システムに組み込むことにより、1) 肝での代謝、排泄クリアランスおよび腎での排泄クリアランス、2) 種々の組織への分布の程度（分布容積）により記述された血中濃度推移を算出し、代謝、輸送、結合といった生理解剖学的パラメータから代謝、輸送クリアランスを予測する。

1. 3 カオスによる時系列解析

生体の代謝調節系は、低次階層モデルである酵素反応系の連携ネットワークであるとすると明らかに非線形性を有しており、カオスが存在する可能性は高い。したがって、生体機能が働いた結果として発現する生体成分動態の情報がカオス系に由来しているかどうかを判定する作業が必要となる。測定された時系列データからタケンスの埋め込み定理に従ってアトラクタを再構成し、相関次元やリヤプノフ指数などを計算して低次元のカオスか否かを判定するという方法論が必要となり、脳波や心拍変動などにこうした方法論が適用され、低次元のカオスを発見したという報告が数多くなされた。しかし、時系列解析によって生体情報がカオス的な性質を有するか否かを同定し、カオスらしいと判定されても、そこから逆に調節システムがどのようなダイナミクスをもっているかというようなことを

解明することは困難である。

したがって、ある生理解剖学的事実に立脚してモデルを構築し、それが予測する挙動と実際の挙動を比べることによりモデルの正当性を強化するというようなアプローチが生体の代謝調節系の解明には考えられる。すなわち、時系列解析を基盤としたカオスの存在の可能性を示すデータを蓄積し、こうした時系列解析の結果とモデルによる推論とを相互参照しながらカオスの存在を探求していくというのは一つの方法として有効である。すなわち、ある生体情報がカオスであることが証明され、それに基づいて、それを生み出す系のダイナミクスの詳細が解明され、最終的には、カオスが生体機能に果たす役割が解明されるということになり、カオスの概念が生体調節機構について新たな知見をもたらすことになると思われる。一見、非常に複雑に見える生体现象といえども、その背後には何らかの規則性・法則性がある。こういった規則性や法則性を数理モデルとして構築して、モデルの振る舞いを解析し、仮説が正しいかどうか、あるいは、モデルの予測が成り立つかどうか、などの手順を踏んで対象とした生体现象の謎に迫る。

1. 4 論文構成

20世紀最大の生物学的成果は各種のゲノム情報の蓄積が飛躍的に進んだことであり、配列情報、立体構造の情報及び機能解析に関する情報などが、体系的、網羅的かつ大規模に進められるようになってきた。それと同時に、生体機能のモデリングとそのコンピュータ・シミュレーションが、複雑な生体内代謝の動的な振る舞いを理解するための新しい方法論として注目を集めている。ここで、代謝等の動的な生体機能を真に解析するためには生体をありのままに見ることが重要であり、特に *in vivo* における種々の因子の相互作用に関する時系列データ、及び空間的データを元に、生理学的モデルを構築し、シミュレーション解析を行うことが最も有効な手段として考えられる。

第2章では、サプリメントのコレステロール低下作用を定量的に評価するための指標を見出すことを目的とした。血清コレステロールのレベルは、肝臓においてコレステロールから生合成される胆汁酸の腸肝循環メカニズムの統御により調節されているので、この腸肝循環機能の一部を胆汁酸負荷試験の試行により独立したモデルとして記述し、血清中の負荷胆汁酸の経時的変動を線形微分方程式に

よりシミュレートすることにより、小腸からの胆汁酸吸収率および肝臓における門脈系からの胆汁酸摂取率を血清コレステロールの変動に関する指標(インデックス)として抽出した。ここで、血清総コレステロールの軽度上昇者にサプリメントの服用前後において胆汁酸負荷試験を試行し、この胆汁酸モデルを負荷胆汁酸の経時的測定データに適用し、コンピュータ・シミュレーションの結果から指標の有用性とサプリメントのコレステロール低下作用を定量的に評価する。

第3章では、2型糖尿病の病態はカオス性を含んだ多くの要素が互いに関係しているダイナミクスとして規定できるので、早朝空腹時血糖の変動を抑え、2型糖尿病の高血糖状態を是正するための新たな制御法を開発した。早朝空腹時血糖の変動はインスリン分泌とインスリン抵抗性のバランスで規定されているので、ブドウ糖-インスリン代謝系を表す数理モデルを組み込んで安定化した早朝空腹時血糖値の時系列データに、タケンスの埋め込み定理を用いてカオスモデルを作成した。局所ファジィ再構成法を適用して翌日の空腹時血糖値を予測し、この予測値から最適なインスリン投与量を計算して、インスリン分泌とインスリン抵抗性をバランスさせることにより、血糖値変動に与える外乱的影響を抑え、血糖値を正常化し、2型糖尿病患者の基本的病因の改善を図る。

第4章では、体脂肪計として用いられているバイオインピーダンス法に着目し、体表面に印加される微弱電流の周波数を高域と低域で新たに設定することにより、生体の部位別(右腕、左腕、体幹、右脚、左脚)インピーダンスを計測し、バイオインピーダンスモデルを作成し、生体内水分量の推定を試みた。健常被験者では、飲水負荷実験を試行し、周波数毎のインピーダンスの変化を部位別にかつ経時的に計測し、水分摂取によるインピーダンスの変化からバイオインピーダンスモデルの有用性を検討した。透析患者による被験者では、血液浄化療法による除水による水分動態のモデルを作成し、治療前後のインピーダンスの変化を経時的に計測するとともに、血中の膠質浸透圧を同時に測定することにより、除水による血漿内水分の移動とそれに伴う細胞内からの水分移動についての水分動態モデルの有用性を検討し、腎不全患者の細胞内外における水分の分布状態についての検討を加える。

最後に、第5章では、本研究で得られた結果を総括する。

第2章 胆汁酸動態

2.1. はじめに

近年、経済の発展に伴い飽食による「食生活の乱れ」が多くの生活習慣病を生み出しており、厚生労働省は、21世紀の生活習慣病対策として、食薬区分の見直しの一環として保健機能食品に対する規制緩和基準の見直しを始め、着実に栄養補助食品のカテゴリー化を進めている。そのためもあって、疾病予防のための健康の維持と増進が国民のおおきな関心事となり、健康ブームを巻き起こし、サプリメントなどの健康食品が数多く販売され、抗酸化サプリ、ダイエットサプリ等の新語まで生まれている。ここで、サプリメントとは、科学的に合成或いは食物から抽出されたビタミン、ミネラルおよびポリフェノール等のファイトケミカル (Phyto chemical) であり、その効能等は欧米諸国において数多く研究されてきた^{2.1), 2.2)}。しかし、民間療法で用いられている健康食品は、その成分分析のみが研究の主流であり、効能および生体作用についての研究は比較的少ない。

本研究では、サプリメントや健康食品によるコレステロール低下作用について、その効果を定量的に比較するための一つの手法を提案する。この評価法は、コレステロールから生合成される胆汁酸の腸肝循環メカニズムを表す数理モデルを基礎に、胆汁酸負荷試験の試行によって抽出されたサブシステムによって数理モデルを簡略化する。胆汁酸は、肝臓でコレステロールから生合成され、胆汁中へのコレステロール分泌及びVLDL-コレステロールの血中への放出を調節し、腸管で脂質のミセル化によりコレステロールの吸収を調節している。したがって、胆汁酸は腸肝循環の各過程において脂質代謝回転の中心的役割を演じるとともに、その統御に深く関与しているので、このモデルを記述する線形微分方程式より負荷胆汁酸の経時的変動をシミュレートすることができる。負荷試験の検査結果とこのシミュレーションから、胆汁酸の小腸からの吸収率および肝臓門脈系からの摂取率を推定する。これらの2つのパラメータをコレステロール低下作用の効果を示すインデックスとする。

食物繊維含量が多く、高タンパク、高ミネラルで日本の伝統食品である海苔にはコレステロール低下作用があると言われている^{2.3) ~2.5)}。代表的な海苔の成分

物質は、40%近く含有されている食物繊維のポルフィラン、脂肪酸の50%を占めるEPA（エイコサペンタエン酸）、1～2%含まれているタウリン及び抗酸化作用を有するポリフェノール類のフコキサンチン等である。

ここでは、海苔微粉末錠剤の服用前後において胆汁酸負荷試験を実施し、シミュレーションによって上述の2つのインデックスを測定し、その結果を比較検討してこの定量的評価法の実用可能性を示すとともに、海苔微粉末錠剤によるコレステロールの低下効果を明らかにする。

2.2. 数理モデル

2.2.1 腸肝循環の数理モデル

胆汁酸はコレステロール由来の極性領域と非極性領域をあわせ持つ強力な界面活性剤であり、一次胆汁酸と二次胆汁酸がある。肝臓でコレステロールから生合成されるコール酸（以下、CA）、ケノデオキシコール酸（以下CDCA）の一次胆汁酸は、肝細胞内でグリシン、タウリンにより抱合され、胆嚢に輸送され貯蔵濃縮される。この抱合型胆汁酸は、食餌刺激により胆汁として胆道系を経て十二指腸へ排出され、食物由来の脂質やビタミンを乳化やミセル化によって可溶化することにより、リパーゼによる脂質の加水分解を速やかに進行させ、回腸末端に至る腸管から能動輸送により再吸収される。小腸で吸収を免れた抱合型胆汁酸は、腸内細菌により脱抱合及び脱水酸基をうけデオキシコール酸（以下、DCA）、リトコール酸（以下、LCA）およびウルソデオキシコール酸（以下、UDCA）の二次胆汁酸に変化し、95%以上が腸管より再吸収される。再吸収された胆汁酸は、門脈系を経て肝臓に輸送され、キャリア蛋白を介する能動輸送と拡散による受動輸送により肝細胞に効率よく取り込まれる。すなわち、胆汁酸の大部分は、図2・1に示すように極めて閉鎖的な腸肝循環を形成しており、生体内で胆汁酸プールは一定に保たれ、生体のホメオスタシス（恒常性）の維持に極めて重要な役割を担っている。

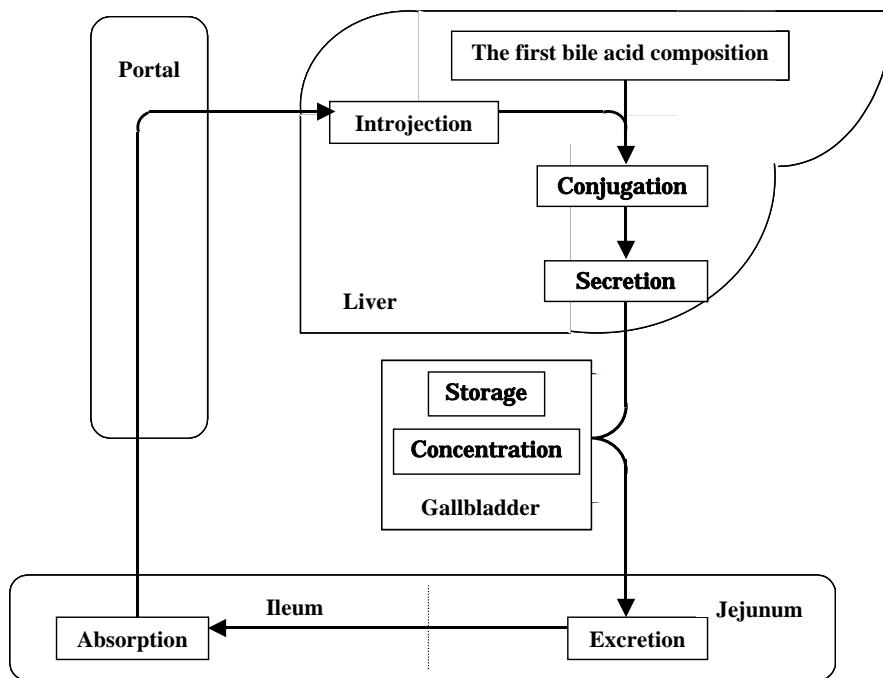


図 2・1 胆汁酸の腸肝循環

腸肝循環をなす胆汁酸の体内動態は、肝細胞における合成と分泌、胆嚢による貯蔵、腸管による吸収、腸内細菌による代謝、門脈による輸送、肝細胞による摂取と肝細胞内輸送および肝からの再分泌という 7 種のサブユニットにより構成された閉鎖回路である^{2・6)}。ここで、肝細胞における胆汁酸の合成経路は、図 2・2 に示すようにコレステロール母核の cholesterol 7 α -hydroxylase による変換反応が律速段階で、これに引き続き 14 種類の酵素による側鎖変換により一次胆汁酸が生成され、さらに、様々な因子による調節機構が関与している^{2・7)}。

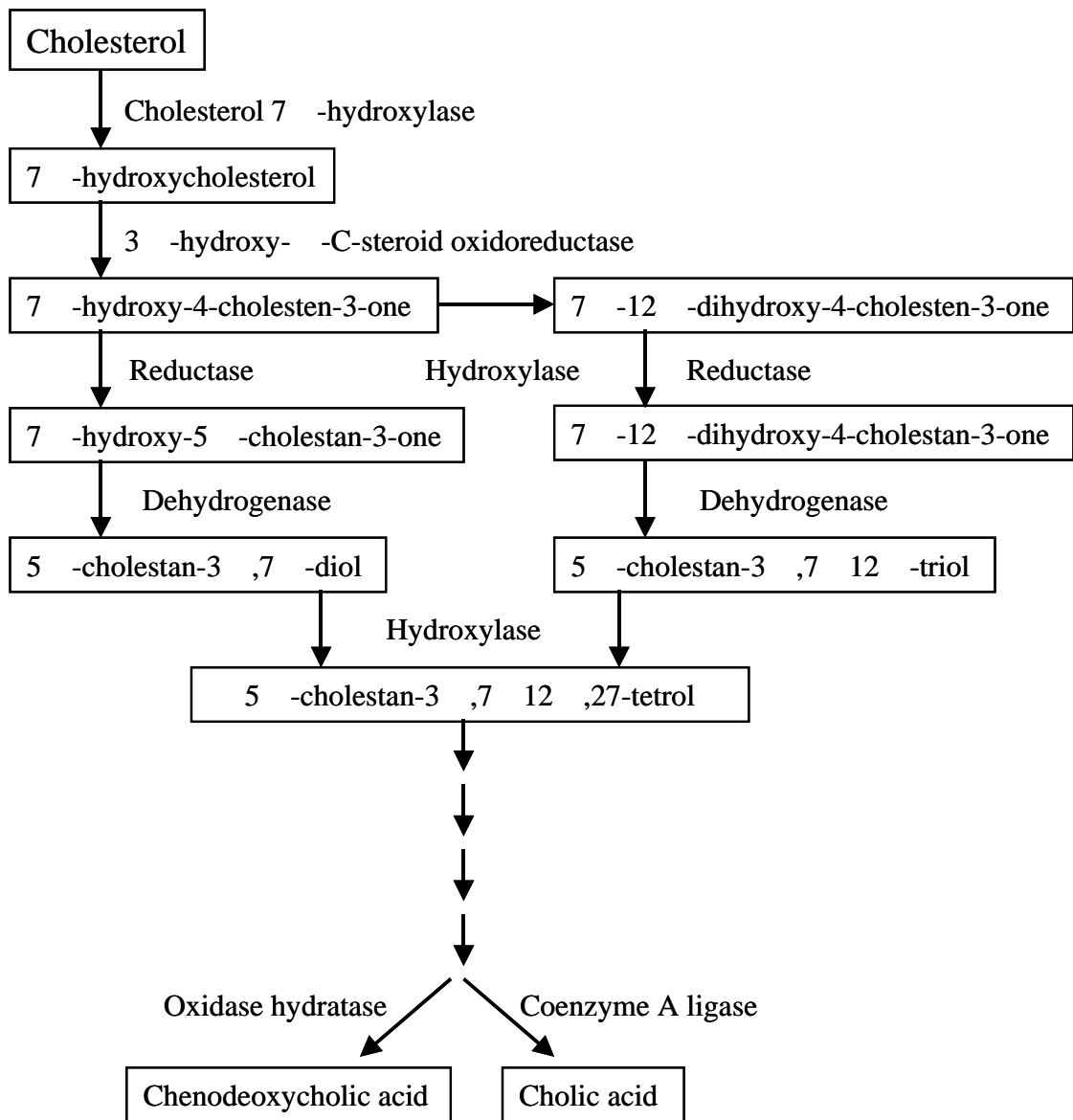


図 2・2 胆汁酸の生合成経路 (neutral pathway)

この肝細胞における酵素反応系は、ミカエリス・メンテン理論に代表される酵素反応速度論に従って数理モデルを構築することができ、その調節機構もフィードバック調節機構により数理モデル化することができる。つぎに、図 2・3 に示すように肝細胞による摂取と肝細胞内輸送は、細胞膜上のトランスポータと胆汁酸

との相互作用を酵素反応速度論により記述し、移動速度と移動のポテンシャルより数理モデルを構築することができる。しかし、胆汁酸の腸肝循環自体を生理学、生化学的知見により数理モデルにより記述できたとしても、数理モデルのパラメータ全ての生体情報を計測することは不可能であり、生体機能の発現結果として、食後の一次、二次胆汁酸及び抱合形胆汁酸の血中濃度の推移から関連物質の動態を予測することは不可能である。

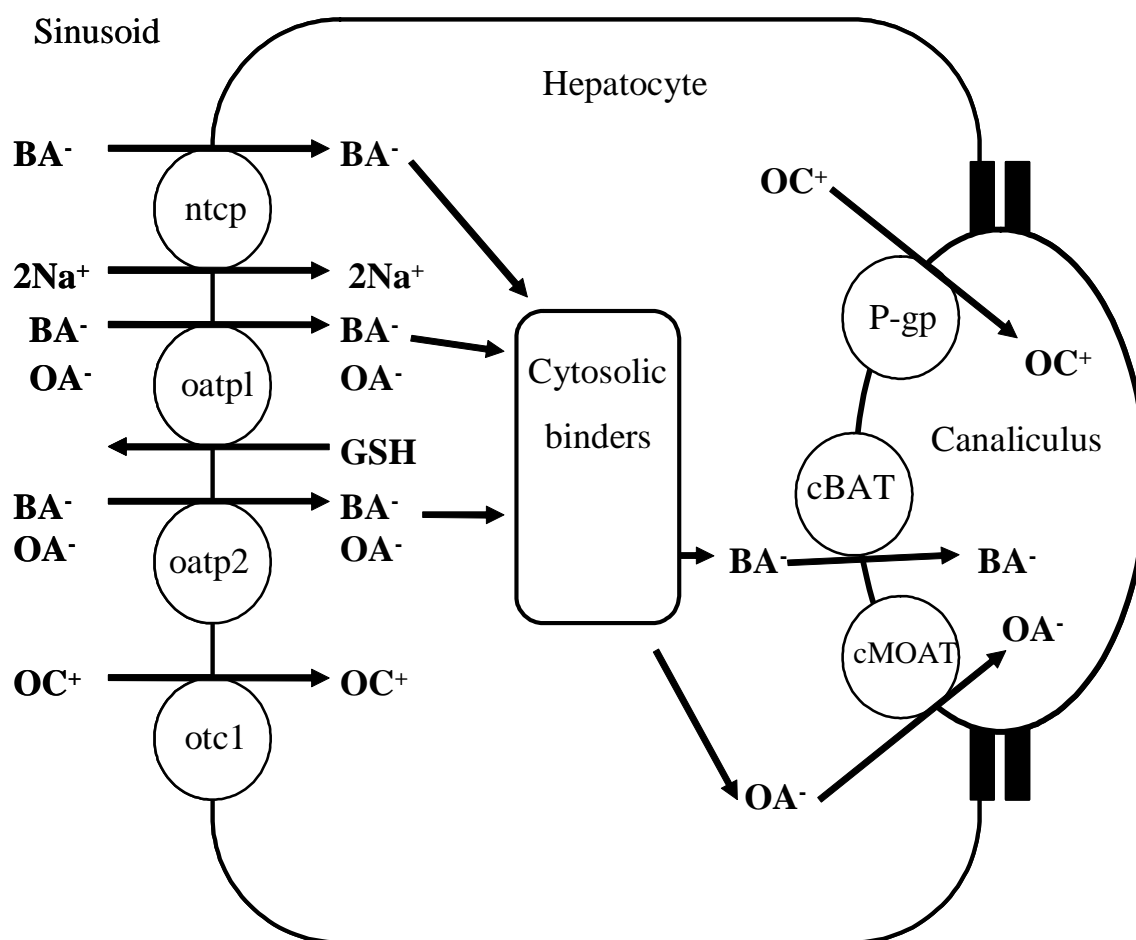
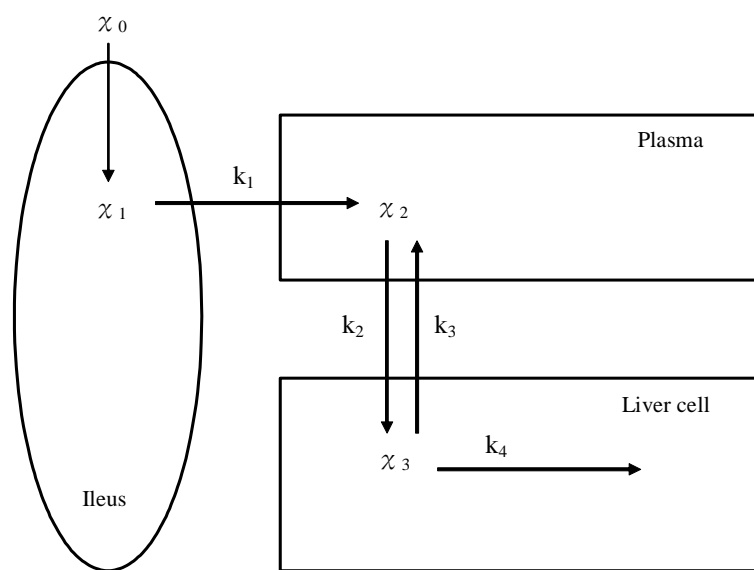


図 2・3 胆汁酸の肝摂取と肝輸送

2.2.2 胆汁酸負荷による数理モデルの簡略化

慢性非活動性肝炎患者に対する胆汁酸負荷試験の知見及び数理モデルによる解析結果^{2・8) ~2・10)}より、腸肝循環における胆汁酸の回腸からの再吸収及び門脈系からの肝臓の摂取は、肝細胞の障害により明らかに低下することが判った。また、胆汁酸の生成と代謝異常^{2・11)}の知見より、胆汁酸の腸肝循環における肝摂取率の低下を考えると、これは肝臓内胆汁酸プール量の上昇を意味し、これより胆汁酸生合成過程のコレステロール異化が低下し、血液から肝臓へのコレステロールの取り込みが低下し、血清コレステロールの上昇を誘発すると考えられる。さらに、血清胆汁酸プール量は細胞膜を障害する胆汁酸毒性により常に低値に抑えられているので、この肝摂取率の低下により小腸からの胆汁酸の再吸収量は低下し、これにより小腸内胆汁酸プール量が増加し、脂質のミセル化が促進され、小腸におけるコレステロールの吸収が亢進し、血清コレステロールの上昇が増強されると考えられる。したがって、肝摂取率の低下により、結果として胆汁酸の生成と代謝に関連したコレステロールの代謝異常が誘発されるので、次の条件において構築される胆汁酸負荷の数理モデルは肝細胞障害に対するモデルで記述することができる。

- ① 経口投与された負荷胆汁酸は胆嚢刺激を誘発しない。
- ② 負荷胆汁酸は遊離型胆汁酸であるので、一定の消化管通過時間後に小腸に達する。
- ③ 負荷胆汁酸は回腸末端までに腸内細菌の影響を受けることなく吸収される。
- ④ 血清胆汁酸分画の経時的変動は負荷胆汁酸分画のみで、他の胆汁酸分画は変動しない。
- ⑤ 負荷胆汁酸の抱合型の経時的変動は一定時間後に発現する。



(a)

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1 x_1$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k_1 x_1 - K x_2 \quad \because K = k_2 \left(1 - \frac{k_3}{k_3 + k_4} \right)$$

$$\frac{dx_3}{dt} = K x_3$$

(b)

図 2・4 数理モデル

(a) 負荷胆汁酸の動態 (b) 数理モデルの微分方程式

このモデルのスキームと数理モデルを図 2・4 に示す。ここで、胆汁酸負荷によるモデルのスキーム(a)は、腸管による吸収、門脈における輸送および肝細胞による摂取の腸肝循環のサブユニットのみとなり、 x_i は腸管、血管と肝臓とにおける負荷胆汁酸の濃度を表し、 k_i は各パートにおける速度定数を表している。

数理モデル(b)より、血清負荷胆汁酸の濃度 x_2 は

$$x_2 = \frac{x_0 k_1}{k_1 - K} \left[e^{-k_1 t} - e^{-Kt} \right] \quad (2-1)$$

となり、 x_0 は負荷胆汁酸の初期濃度、 k_1 は小腸からの吸収率および K は肝臓における門脈系からの摂取率を表している。さらに、負荷胆汁酸の血清濃度の経時の変動には最大値が存在し、その値を t_{max} 、 x_{2max} とすると、 $dx_2/dt = 0$ より

$$t_{max} = \frac{1}{K - k_1} \ln \frac{K}{k_1}$$

$$x_{2max} = x_0 \left(\frac{K}{k_1} \right)^{\frac{K}{k_1 - K}} \quad (2-2)$$

となる。これより、肝臓における門脈系からの摂取率 K は

$$K = \frac{\ln x_0 - \ln x_{2max}}{t_{max}} \quad (2-3)$$

と表される。すなわち、ここで求められた K 、 k_1 を肝脂質代謝および腸管脂質吸収に関するインデックスと定義し、血清コレステロールの上昇或いは低下に対する生体内の生理的機能改善の評価を定量的に判定する。

2.3. 実験方法

2.3.1 実験概要

血清総コレステロールが食事性に軽度上昇している者に、海苔を一定期間服用させ、服用前後において外因性経口胆汁酸負荷試験を実施する。海苔の細胞外壁は、厚い食物繊維により構成されており、ポルフィラン以外の細胞質物質である EPA のような脂肪酸やアミノ酸であるタウリンおよびフコキサンチンといったポリフェノール類の抗酸化作用物質を消化管で細胞壁を十分に消化し、必要成分を効率よく摂取することはできないので、海苔の含有成分を効率よく摂取するために海苔の超微粉末錠剤（有限会社鍵庄：マイクロ未来タブレット）を使用した。

一週間の服用においては、被験者の日々の生活習慣を変えないように、一日の服用量を合計10錠とし、被験者の食事の状況に合わせ、食後に服用することとした。

2.3.2 対象

肝疾患の既往および輸血や飲酒歴が無く、総コレステロールを含め一般肝機能検査成績が全て正常範囲内にある健常者4名（男子2名、女子2名）と肝疾患の既往および輸血や飲酒歴が無く、総コレステロール以外の一般肝機能検査成績が全て正常範囲内にあり、総コレステロールが軽度上昇している者6名（男子4名、女子2名）で、年齢構成が21歳～28歳の計10名を対象とした。

2.3.3 外因性経口胆汁酸負荷試験

負荷胆汁酸は、実験的検証により生体毒性の低いウルソデオキシコール酸（UDCA）とし、副作用を考慮し投与量を300mgとした。UDCAは三菱ウェルファーマ社のウルソ100（錠剤）を使用した。対象に対し、食事性の刺激による胆嚢からの内因性胆汁酸の分泌を抑え、負荷胆汁酸の血中動態を計測するために、早朝空腹時に肘静脈より採血を行い、UDCA 300mgを経口投与し、投与後30分、45分、60分、90分、120分、180分と経時的に採血を行った。

2.3.4 測定項目

1次、2次胆汁酸及びそれらの抱合型胆汁酸は高速液体クロマトグラフィ（HPLC）を用いた酵素蛍光法により血清胆汁酸の分画測定として計測された。また、血清総胆汁酸および血清総コレステロールは臨床検査法において規定された日常一般法として実施されている酵素法により測定された。

表 2・1 海苔の微粉末錠剤を服用する前のUDCA分画、総胆汁酸の経時的変動と総コレステロールの測定値

Min.	Normal subjects			Subjects increasing of cholesterol		
	UDCA	TBA	T-Cho	UDCA	TBA	T-Cho
0	0.71±0.13	5.45±0.76	178.5±10.2	0.70±0.33	7.22±1.63	253.5±15.6
30	16.73±2.21	22.26±3.83		9.89±2.72	18.62±3.27	
45	19.56±3.73	26.73±4.76		12.82±3.46	21.31±3.87	
60	16.69±1.97	23.46±3.77		13.94±4.07	22.49±6.22	
90	7.92±1.26	14.21±1.96		10.87±2.65	16.54±4.72	
120	2.06±0.59	8.76±1.12		8.44±1.98	15.89±3.92	
180	0.94±0.16	6.83±0.94		5.16±1.25	13.66±3.08	

UDCA : Ursodeoxycholic acid

TBA : Total Bile acid

T-Cho : Total Cholesterol

表 2・2 海苔の微粉末錠剤を1週間服用した後のUDCA分画、総胆汁酸の経時的変動と総コレステロールの測定値

Min.	Normal subjects			Subjects increasing of cholesterol		
	UDCA	TBA	T-Cho	UDCA	TBA	T-Cho
0	0.68±0.22	5.45±0.76	168.4±7.9	0.83±0.26	6.48±1.26	195.2±9.8
30	18.23±3.08	22.26±3.83		13.44±3.51	20.37±4.07	
45	20.34±3.68	26.73±4.76		16.87±3.94	24.02±5.03	
60	17.56±1.88	23.46±3.77		14.33±3.46	21.59±4.88	
90	8.42±1.63	14.21±1.96		9.73±2.28	15.82±2.94	
120	2.53±0.77	8.76±1.12		5.37±1.65	11.75±2.31	
180	0.81±0.24	6.83±0.94		3.64±0.92	12.16±2.95	

UDCA : Ursodeoxycholic acid

TBA : Total Bile acid

T-Cho : Total Cholesterol

2.4. 結果

2.4.1 測定結果

表2・1に海苔錠剤を服用する前の、表2・2にそれを一週間服用しつづけた後のUDCA分画、総胆汁酸の経時的測定値と空腹時における総コレステロールの測定値を示す。総コレステロールの血中濃度は、海苔錠剤の服用前において、軽度上昇者は軽症高脂血症と判定され、健常者の血中濃度と明らかに差があった ($p < 0.05$)。次に、一週間の海苔錠剤の服用において、健常者と軽度上昇者ともに血清総コレステロール値の改善が見られ服用前とは明らかに差があり ($p < 0.05$)、軽症高脂血症の軽度上昇者全てが基準値内となり、明らかに肝脂質代謝の改善がなされた。胆汁酸分画測定UDCA分画と総胆汁酸との血中濃度は経時的にそれらの変動が測定され、その経時変動は、胆汁酸負荷前(0分)の測定値を基準とし、その点からの相対値であると仮定する。これより、180分の測定値を除いて、総胆汁酸の変動は全て負荷胆汁酸の変動と有意差が無いことが判った ($p < 0.05$)。また、海苔錠剤を服用する前の結果において、健常者と総コレステロール値軽度上昇者との間で血清UDCAの測定値は、60分と90分の測定値を除いて明らかに有意差があり ($p < 0.05$)、海苔錠剤を服用した後の結果において、両群の間で血清UDCAの測定値は、120分と180分の測定値を除いて有意差がなかった ($p > 0.05$)。

2.4.2 シミュレーション結果

負荷胆汁酸が経口負荷され、上位消化管を經由し、小腸から吸収されるまでの時間は、検証実験の結果、 14.6 ± 2.61 分となり、負荷後15分を時間0分とした。これより、UDCA負荷における血液中のUDCA濃度の経時変動と数理モデルによる計算結果を示す。図2・5は海苔錠剤を服用する前の、図2・6はそれを一週間服用しつづけた後の結果である。図中の●は健常者のUDCAの測定平均値、■は総コレステロール値軽度上昇者のUDCAの測定平均値であり、標準偏差の値が正の誤差範囲として付記されている。また、図中の実線で示した曲線は数理モデルによるシミュレーション結果である。

Before taking tablet of laver

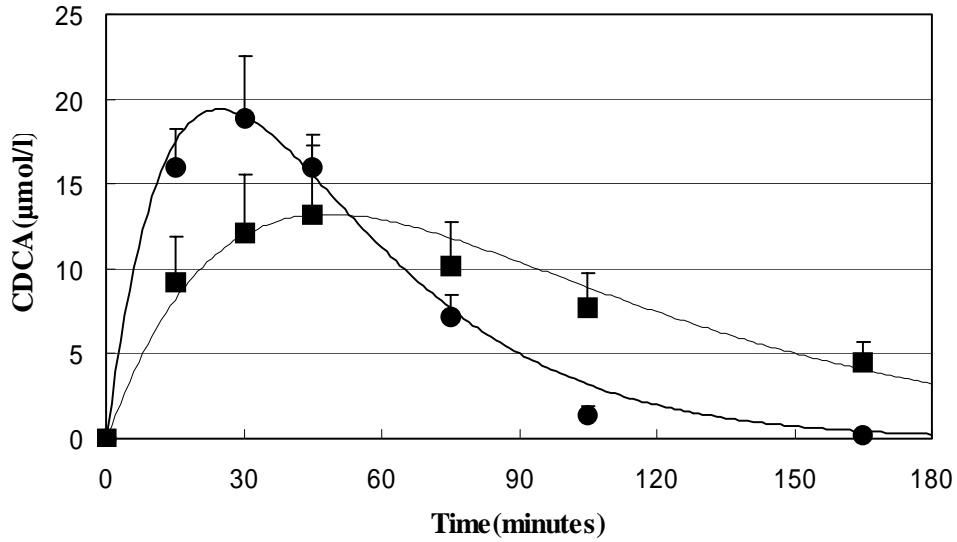


図 2・5 海苔の微粉末錠剤を服用する前の血清UDCAの経時的変動

● : 健常者 ■ : コレステロール軽度上昇者 実線 (—) : シミュレーション結果

One week after taking tablet of laver

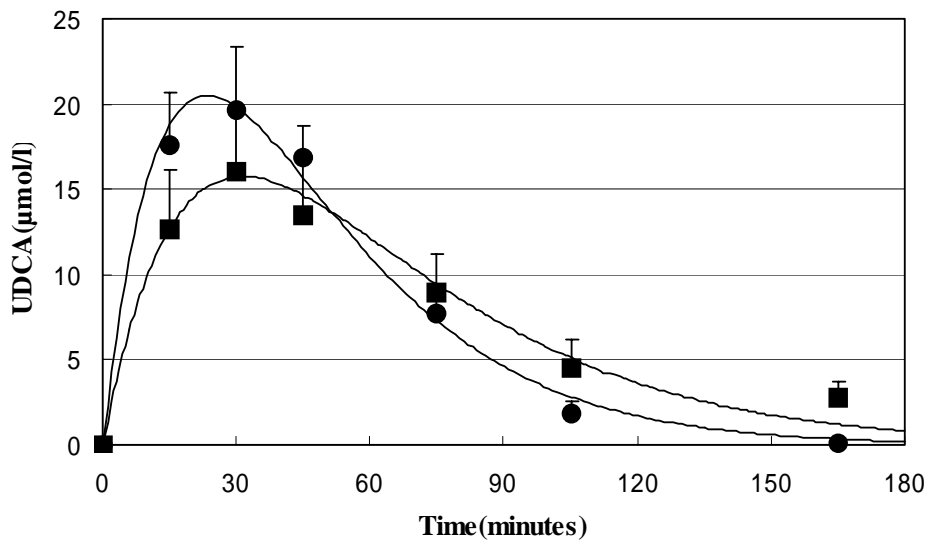


図 2・6 海苔の微粉末錠剤を1週間服用した後の血清UDCAの経時的変動

● : 健常者 ■ : コレステロール軽度上昇者 実線 (—) : シミュレーション結果

図 2・5 の海苔錠剤を服用する前のシミュレーション結果から求めた小腸からの吸収率 k_1 および肝臓における門脈系からの摂取率 K を表 2・3 (a) に示す。同様に、図 2・6 の海苔錠剤を服用した後のシミュレーション結果から求めた小腸からの吸収率 k_1 および肝臓における門脈系からの摂取率 K を表 2・3 (b) に示す。海苔錠剤の服用前後で健常者、総コレステロール値軽度上昇者ともに、負荷 UDCA の小腸からの吸収および肝臓における門脈系からの摂取は改善された。また、総胆汁酸の経時的変動における小腸からの吸収率 k_1 および肝臓における門脈系からの摂取率 K は、UDCA 分画の結果と比較して有意差 ($p > 0.05$) は認められなかった。

表 2・3 小腸からの吸収率 k_1 と肝臓の摂取率 K

(a) 海苔の微粉末錠剤の服用前 (b) 海苔の微粉末錠剤の 1 週間服用後

(a) Before taking tablet of laver

Parameter	Normal subjects	Subjects increasing of cholesterol
	Oral UDCA loading(n=4)	Oral UDCA loading(n=6)
k_1 ($l/\mu \text{ mol} \cdot \text{min}$)	3.935×10^{-2}	2.016×10^{-2}
K ($l/\mu \text{ mol} \cdot \text{min}$)	4.168×10^{-2}	2.113×10^{-2}

UDCA : Ursodeoxycholic acid

(b) One week after taking tablet of laver

Parameter	Normal subjects	Subjects increasing of cholesterol
	Oral UDCA loading(n=4)	Oral UDCA loading(n=6)
k_1 ($l/\mu \text{ mol} \cdot \text{min}$)	4.163×10^{-2}	3.008×10^{-2}
K ($l/\mu \text{ mol} \cdot \text{min}$)	4.375×10^{-2}	3.347×10^{-2}

UDCA : Ursodeoxycholic acid

2.5. 考察

総コレステロール値軽度上昇者において、海苔の微粉末錠剤を服用する前の血清総コレステロール値は $253.5 \pm 15.6 \text{ mg/dl}$ 、1週間服用した後の血清総コレステロール値は $195.2 \pm 9.8 \text{ mg/dl}$ となり、服用前後において明らかに有意差 ($p < 0.05$) が認められた。ここで、総コレステロール値軽度上昇者全員の血清総コレステロール値は、基準値 ($130 \sim 220 \text{ mg/dl}$) 内に改善されたことにより、海苔の微粉末錠剤の肝脂質代謝に対する有用性は確認された。

胆汁酸の腸肝循環インデックスにおいて、総コレステロール値軽度上昇者の肝臓における門脈系からの摂取率 K は、海苔の微粉末錠剤を服用する前の 2.113×10^{-2} から服用した後の 3.347×10^{-2} に改善され、同様に、小腸からの吸収率 k_1 は、海苔の微粉末錠剤を服用する前の 2.016×10^{-2} から服用した後の 3.008×10^{-2} に改善された。この結果より、肝臓の脂質代謝回転および腸管の脂質吸収における血清コレステロール値の変動が胆汁酸の腸肝循環インデックスにより定量的に評価され、健康食品である海苔の微粉末錠剤の肝機能に対する効果が定量的に評価された。さらに、健常者の海苔錠剤服用後の血清総コレステロール値は $168.4 \pm 7.9 \text{ mg/dl}$ であり、この値は基準中央値 (175 mg/dl) に近接しているため、海苔錠剤服用後の健常者のインデックス値を基準とし、総コレステロール値軽度上昇者の海苔錠剤服用前後の肝臓における門脈系からの摂取率 K と小腸からの吸収率 k_1 の相対比率を求めると、服用前の摂取比率、吸収比率は 0.483 、 0.484 、同様に服用後は 0.765 、 0.723 となった。したがって、胆汁酸負荷試験による小腸からの吸収率 k_1 および肝臓における門脈系からの摂取率 K は、腸管脂質吸収および肝脂質代謝におけるインデックスとなりうることを示唆された。

次に、胆汁酸負荷試験の長時間に及ぶ採血操作は被験者にかなりの負担を強いるので、被験者負担を軽減するために、血液中の負荷胆汁酸の動態曲線の最大値から摂取率 K を求め、被験者データをもとに検討を加えた結果、動態曲線の最大値は初期条件により推移し、初期値 x_0 を経口投与の胆汁酸量として固定することができず、被験者の小腸の内部環境により吸収率 k_1 とともに変動するので、インデックスとしての有用性はシミュレーションにより求めるのが最も有効であると思われた。

2.6. 結語

本研究では、コレステロール低下作用を定量的に評価するための方法として、胆汁酸負荷試験による胆汁酸動態を代表する数理モデルから、胆汁酸の小腸吸収率 (K) および肝臓門脈系摂取率 (k_1) の2つのパラメータを抽出し、これらを胆汁酸の腸肝循環をあらわす指標 (インデックス) とすること提案した。そして、シミュレーションによってこれらのインデックスを測定する手法を開発した。さらにこの手法を利用して、海苔の微粉末錠剤のコレステロール低下作用を定量的に評価した。

この手法を用いれば、コレステロール低下作用を有するとされる様々なサプリメントや健康食品の有効性を定量的に評価し比較することが可能となる。また、サプリメントの服用効果は漢方薬と同様に個人差があるとされているので、個人的な有効度の評価及びサプリメントの組み合わせによる有効性の判定にも利用できることが示唆される。さらに臨床的にも、高コレステロール血症の病態レベルの定量化、高脂血症治療薬の薬理効果の定量的評価および腸管、肝臓の生理的機能評価などへの利用が期待できる。

第3章 ブドウ糖代謝系

3.1. はじめに

時間と共に変動する時系列情報として計測される現象は、一般に線形理論によって解析され、自己回帰移動平均 (ARMA) モデルなどの手法により予測されてきた^{3.1)}。しかし、このような線形解析で捉えることができないカオス現象の存在が明らかになり、生体系においても脳波や生体リズム等がカオス現象として解析されている^{3.2, 3.3)}。

糖尿病の病態がカオス現象であるとの見地から、過去の血糖値変動の時系列データから翌日の血糖値を予測することが五百旗頭等によっても試みられた^{3.4, 3.5)}。しかし、糖尿病患者個々の生活習慣や経口血糖降下薬或いはインスリン注射による外乱が日々の血糖変動に大きく影響を及ぼしていることから、翌日の予測でさえも満足な精度は得られなかった^{3.5)}。この結果は、日々の血糖値の変動が単一のシステムの発現結果ではなく、体内や体外の環境に関連する複数のシステムのカオス的な相互作用で決定されていることを示している^{3.6)}。一般に、糖尿病における血糖の変動すなわち血糖応答反応は、内因性インスリンの分泌とインスリン拮抗ホルモンの分泌、組織におけるインスリン抵抗性の変化および腸における消化・吸収によって規定される。特に、2型糖尿病患者については、睡眠後の空腹時血糖がインスリン分泌とインスリン抵抗性のバランスで規定されているので、患者自身の日々の生活習慣の変化を抑え、体内環境や外界の影響を安定化すれば、血糖値変動に影響する因子が減ることにより正確な空腹時血糖の予測が可能になると考えられる。したがって、このような2型糖尿病患者を対象として、空腹時血糖の実測値データにタケンス (Takens) の埋め込み定理を用いてアトラクタを再構成し、局所ファジイ再構成法による非線形予測法を適用して翌日の空腹時血糖の予測値を求めることにした。これは、血糖値の変動抑制にある程度の効果があることが示唆されたが、長期的に予測精度を確保することは困難であり、臨床的な効果及び QOL の向上には更なる検討が必要であった^{3.4, 3.7)}。また一般に、インスリン療法における投与インスリンの調整において、この予測法では設定された目標値と予測値の差に応じてインスリンの投与量を増減させる方法が行われ

ているが^{3,4)}、血糖値の予測精度の低さからインスリン投与量の残存効果及びインスリン抵抗性との相互作用により、血糖値の変動は長期的に増大する可能性が示唆され、血糖コントロールの困難さが指摘された。

本研究では、こういった問題点を踏まえ、臨床的な効果及び **QOL** の向上を図り予測精度を確保するために、この非線形予測法にブドウ糖－インスリン代謝系の数理モデルを組み込むことを考えた。すなわち、就寝前の血中ブドウ糖の濃度に応じたインスリンの適正投与量を数理モデルにより決定することで、就寝中におけるインスリン分泌機能の恒常性の維持とインスリン抵抗性の改善を図ることにより、カオスモデルの血糖値変動に与える日常的な生活習慣による外乱的影響を軽減し、非線形予測法による早朝空腹時の血糖値の予測精度を確保し、これを正常化するための新しい血糖コントロール法を提案することが可能となった。

3.2. カオスモデル

3.2.1 糖尿病について

糖尿病は、遺伝的な異常に加えて、過食・飽食と運動不足、肥満、ストレスなどの環境因子が作用して発症する。比較的短期間の高血糖では、ブドウ糖の血中濃度に応答する膵β細胞のインスリン分泌機構（図3・1）のみが影響を受け、長期的な高血糖では、膵β細胞内インスリン含量及びmRNA量の減少が認められるようになり、進行性のインスリン生合成低下と膵β細胞数減少が特徴的となる。また、長期的な高血糖により、骨格筋や脂肪組織におけるインスリン受容体（図3・2）のみが影響を受け、インスリン抵抗性といわれる糖代謝に対する効果が発現しにくい状態となる。すなわち、高血糖状態の持続は、図3・3に示すようにインスリン抵抗性や膵β細胞の脆弱性といった遺伝的・環境的要因により生体を2型糖尿病へと導く。さらに、2型糖尿病における高血糖状態は、種々の蛋白に非酵素的な糖化を引き起こし、その結果生じた血糖コントロールの指標であるHbA_{1c}などの糖化蛋白を産生する。

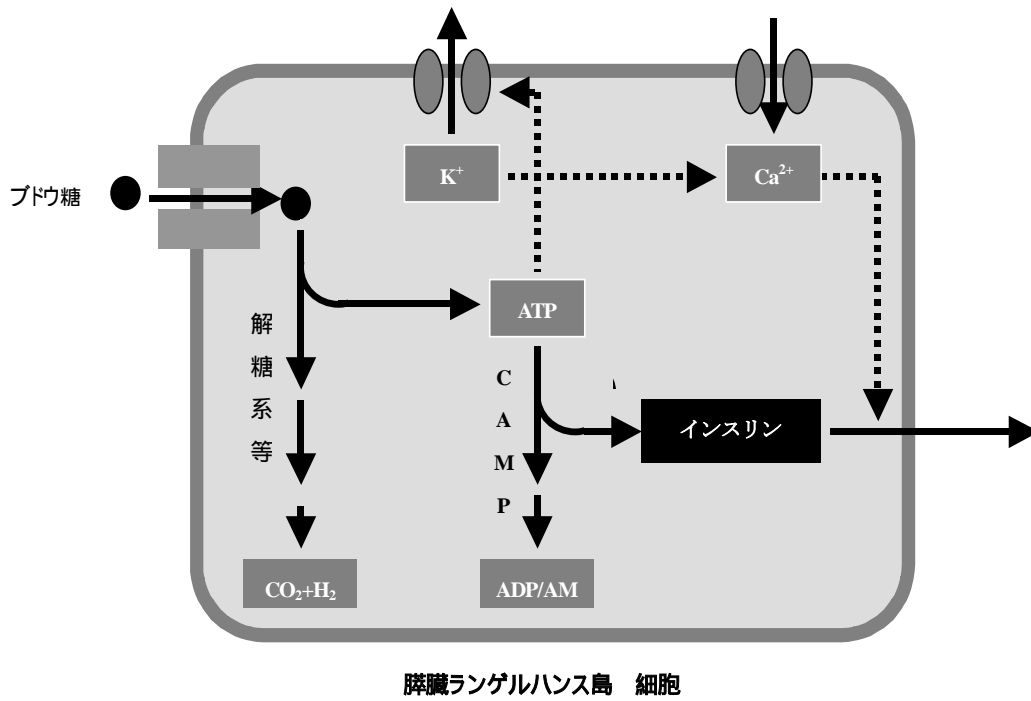


図 3・1 膵臓ランゲルハンス島 β 細胞のインスリン分泌機構

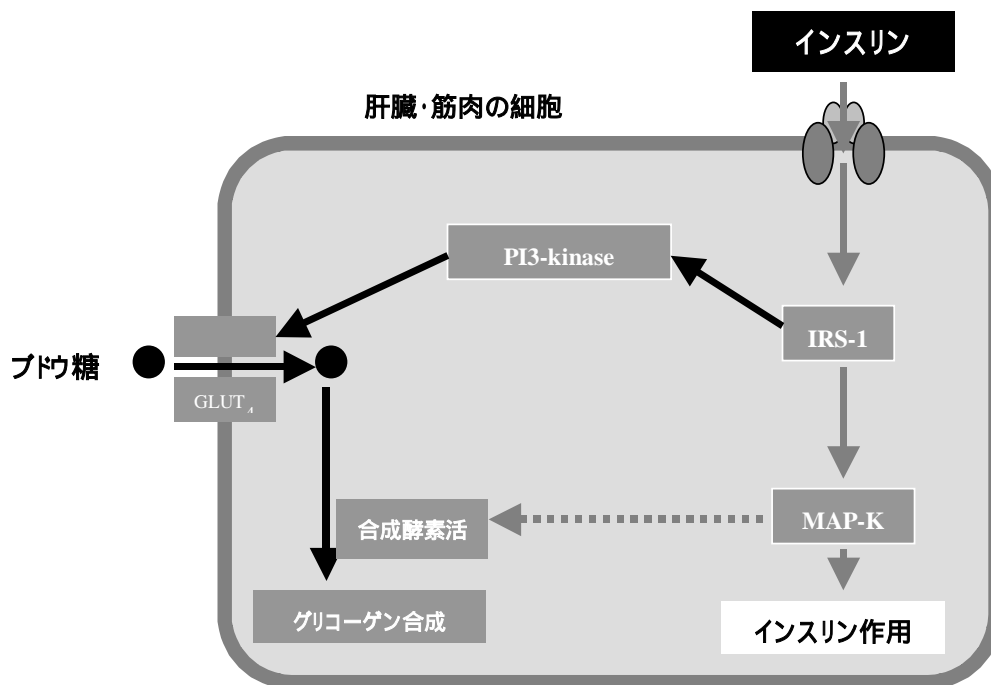


図 3・2 骨格筋・脂肪組織におけるインスリン作用

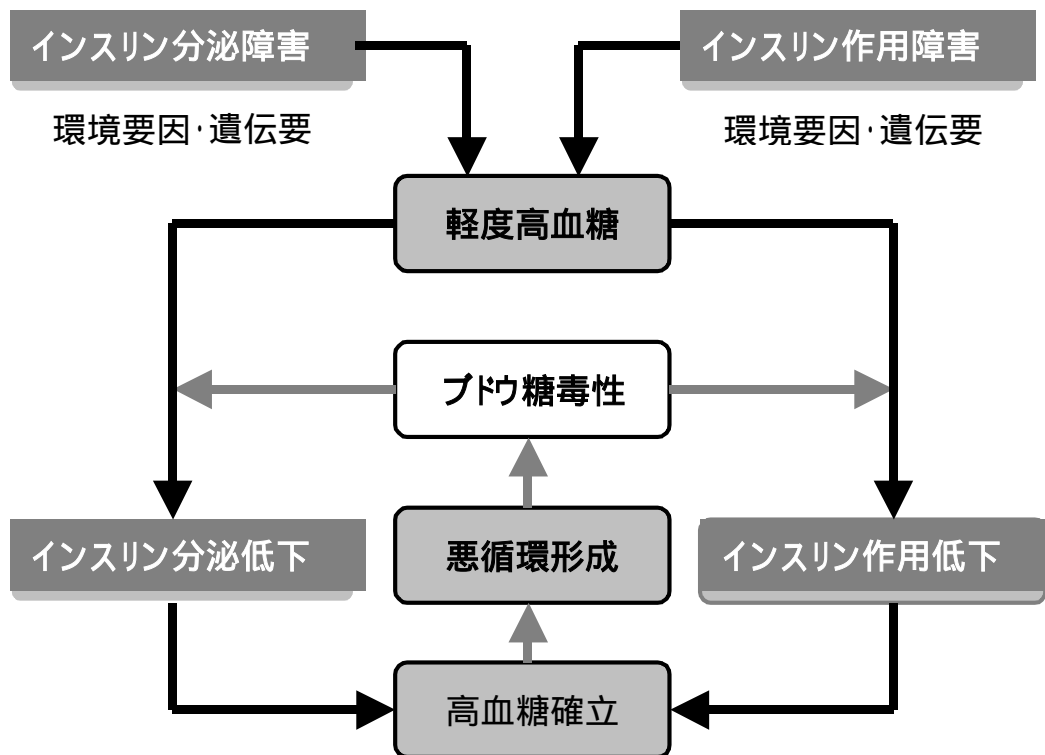


図 3・3 高血糖状態の持続による影響

このような糖化蛋白の産生過程では、無自覚、無症状のうちに生体内のさまざまな生理活性物質に影響を与え、視力障害・神経障害・腎臓障害・動脈硬化などの合併症を発症する。したがって、糖尿病の治療の目的は、血糖値をコントロールすることにより高血糖状態を是正し、血糖の正常化を図り、糖毒性を回避して糖尿病の進展及び合併症の発症を予防することである。

今日、厳格な血糖コントロールを目的に、血糖の自己計測を行い、不足するインスリンの基礎量と追加量を補充するスライディングスケール法といった療法が1型、2型の糖尿病患者に実施され、良好な血糖コントロールを維持し、最小血管合併症の発症進展を抑制し得ることが報告された^{3・8~3・10}。しかし、血糖コントロールを長期的に維持するためには、頻回の血糖自己測定とそれに基づくインスリン投与量の修正が必要であり、現時点において治療に対する医療側と患者側

の認識の不足等から適用ミスが頻発し、血糖値の変動増大や低血糖発症の危険性の増大、さらには合併症の進展や増悪が誘発されるといった問題が発生している(3・11～3・13)。

3.2.2 カオスモデルを用いた血糖コントロール法

正確な空腹時血糖の予測を得るためには、血糖値変動に影響する因子を減らしてカオスモデルを安定化する必要がある。このためには、患者の生活習慣を整え、投薬などの体内外環境もできるだけ定常化することが望ましい。いわば「卵と鶏」のようなこの循環を実現するために、以下に述べるような血糖コントロール法を考案した。

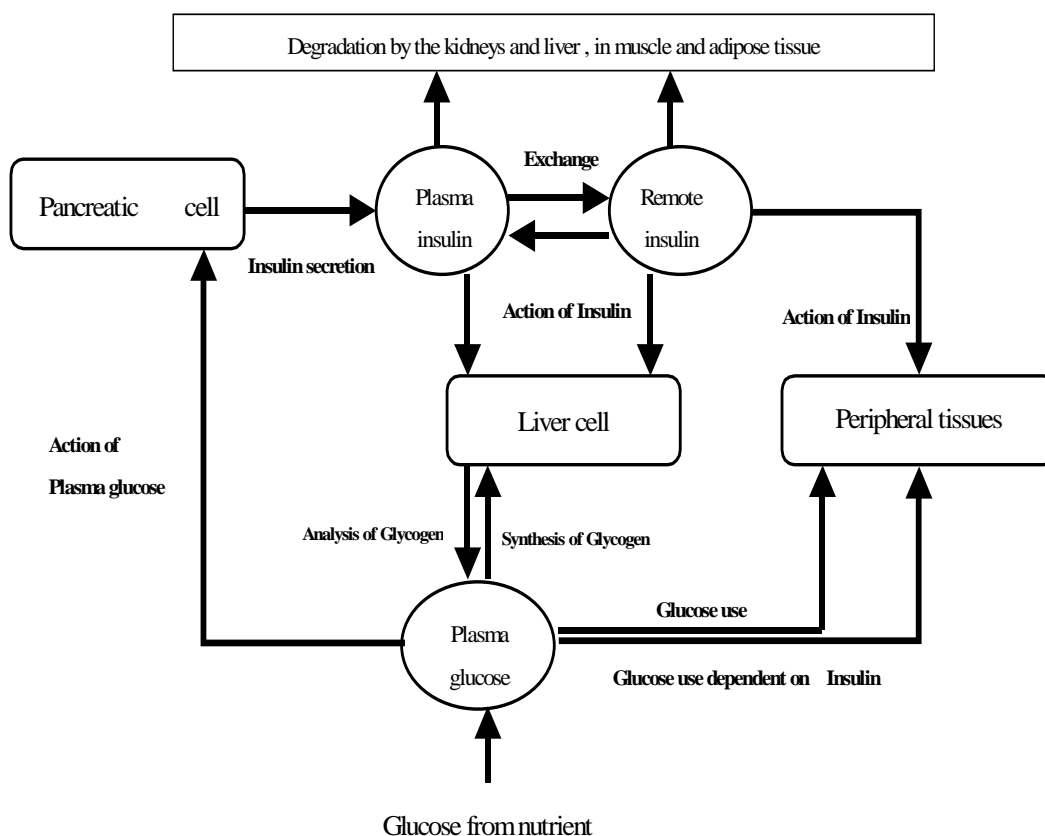


図 3・4 ブドウ糖とインスリンの代謝メカニズム

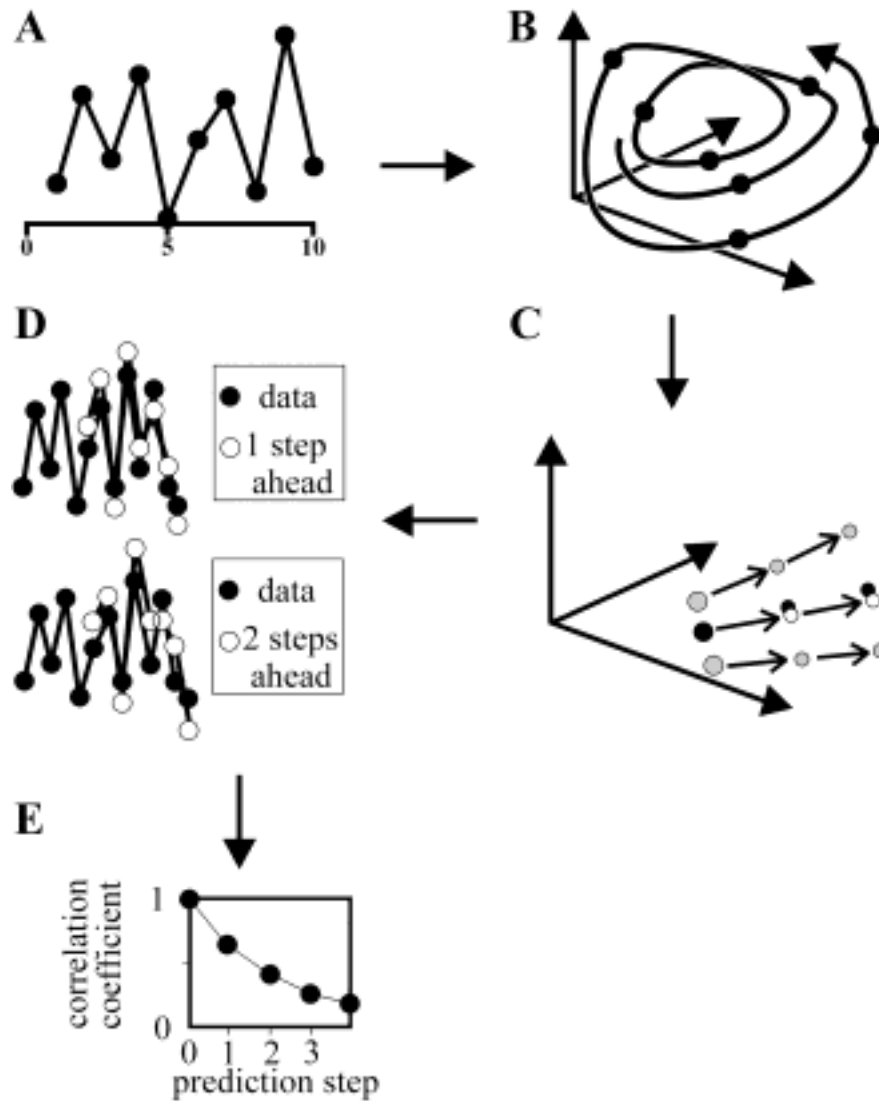


図 3・5 カオスによる非線形予測法

A : 空腹時血糖値の時系列データ、B : アトラクタの再構成、
 C : 予測手順、D : 予測結果、E : 予測評価

まず、従来の空腹時血糖値データ測定時点が、患者の起床時刻によって変動する影響を除くために、図 3・4 に示すようなブドウ糖とインスリンの代謝メカニズムを表す数理モデル（後述）から得られる関数を用いて、等時間間隔の空腹時血糖値データに変換する。これによって、空腹時血糖値は常に一定の基準時点にお

ける値としてデータ化される。次に、この等時間間隔データから平均値と標準偏差を求め、血糖値を正規化する。この正規化時系列データに対してアトラクタを再構成し、局所ファジィ再構成法（後述）を適用し、翌日の空腹時血糖予測値を推定する（図3・5）。この予測値と就寝前の実測血糖値に数理モデル（後述）を適用し最適なインスリンの投与量を決定する。

患者に要求される日々の具体的な作業は以下の通りであり、詳細を図3・6に示す。すなわち、起床後朝食前の空腹時血糖を測定した後、この測定値とカオスモデルから翌日の基準時点における空腹時血糖予測値を知る。前日までのインスリン投与量を考慮し、就寝前血糖値を患者自身で想定することにより、その日の食事や運動などの生活行動計画を作成する。そして、就寝前に血糖値を実測することにより、最適なインスリン投与量を計算すると同時に、自身が想定した就寝前血糖値と比較することによって、この日の生活行動に無理がなかったかどうか評価する。このような意識的なフィードバックを伴う患者自身の自己マネジメントは、患者の生活習慣を規定する食事や運動やストレスなどの環境要因を徐々に安定化する効果がある。一旦生活習慣が安定すると、血糖値予測のためのカオスモデルも純化され、予測精度もさらに向上する。

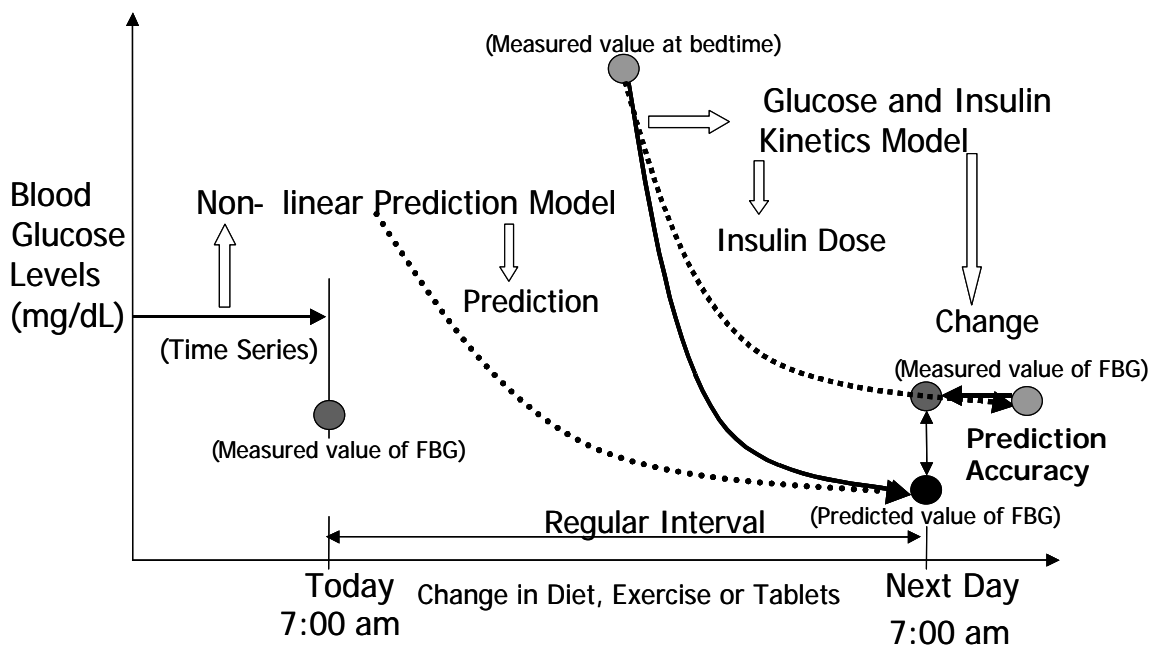


図3・6 実験手順

3.2.2.1 アトラクタの再構成^{3・14)}

空腹時血糖値の等時間間隔の正規化時系列データが決定論的カオスであるかどうかを判定するために、長期予測不能性、自己相似性及び軌道不安定性を検証した。最初に、この時系列データの自己相関関数を求め、この関数が最初に0になる時刻 τ を埋め込み遅延時間として求め、 τ の増加に伴って自己相関関数が0に収束することにより長期予測不能性を確認した。ここで、この埋め込み遅延時間 τ はタケンスの埋め込み定理によってアトラクタを再構成するときの時間遅れに相当する。次に、アトラクタの幾何学的構造を定量化するためにG P法により相関指数を算出し、埋め込み次元を増やしたときに相関指数の収束する値をフラクタル次元として求め、このフラクタル次元が非整数となることから自己相似性を確認し、非整数のフラクタル次元に最も近い整数値 m を埋め込み次元とした。最後に、軌道不安定性はリアプノフスペクトラム解析により、第1リアプノフ指数が正になることから確認された。ダイナミクス推定の手順として、まず等サンプリング間隔の時系列データを、タケンスの埋め込み定理を用いて、 m 次元状態空間に再構成し軌道を作る。すなわち、 n 次元の時系列データ $y(t)$ から埋め込み遅延時間 τ と m 次元の再構成状態空間において、次式のような m 次元ベクトルをつくる。

$$\mathbf{x}(t) = (y(t), y(t+\tau), y(t+2\tau), \dots, y(t+(m-1)\tau)) \quad (3.2.1)$$

この式は m 次元再構成状態空間の1点を示し、 t を変化させていくとこの状態空間に軌道が描ける。そして、もとの力学系が何らかのアトラクタをもっているのならば、状態空間にも似たようなアトラクタが現れる。

3.2.2.2 局所ファジィ再構成法^{3・15)}

局所ファジィ再構成法はファジィ推論システムを使った重み付き重心法による近傍予測法である。いま、最新の観測によって得られたデータベクトル $\mathbf{z}(T)$ の近傍データベクトルを $\mathbf{x}(i)$ とし、その s ステップ先の状態を $\mathbf{x}(i+s)$ とする。そして、予測すべき s ステップ先のデータベクトル $\mathbf{z}(T+s)$ の予測値を $\mathbf{z}'(T+s)$ とする。もし、観測された時系列データの振る舞いが決定論的カオスであるのならば、 $\mathbf{x}(i)$ から s ステップ先の $\mathbf{x}(i+s)$ への変化には、決定論的法則性が存在していると考えられる。よって、 m 次元再構成状態空間における $\mathbf{z}(T)$ の近傍データベクトルを表

す集合を $\mathbf{x}(T)$ とすると、 $\mathbf{x}(T)$ の s ステップ後のデータベクトルを表す集合は $\mathbf{x}(T+s)$ となり、 $\mathbf{x}(i)$ のインデックス i のファジィ集合 i が、 $\mathbf{z}(T)$ の近傍系 $N(\mathbf{z}(T))$ に含まれるとすると、次式のようなファジィルールが成り立つ。

$$IF \mathbf{x}(T) \text{ is } \mathbf{x}(i) \text{ THEN } \mathbf{x}(T+s) \text{ is } \mathbf{x}(i+s) \quad (3.2.2)$$

このファジィルールをデータベクトルの各成分に適用し、 s ステップ後のデータベクトルを求め、そこから時系列データの予測値 $\mathbf{z}'(T+s)$ を求めることができる。

3.2.2.3 ブドウ糖-インスリンモデル

ブドウ糖静脈注入後の血液内のブドウ糖とインスリンの経時的濃度変化の結果(図3・7)より、この系に関するブドウ糖とインスリンの代謝メカニズムのコンパートメント・モデル(図3・8)を図3・9に示すような数理モデルを構築し、微分方程式により記述する^{3・16)}。

$$\begin{aligned} \frac{dG(t)}{dt} &= -[k_2 + k_1 T(t)]G(t) + GI(t), & G(0) &= G_0 \\ \frac{dT(t)}{dt} &= -k_4 T(t) + k_3 |I(t) - I_b|, & T(0) &= 0 \\ \frac{dI(t)}{dt} &= k_5 [f(G(t))] - k_3 |I(t) - I_b|, & I(0) &= I_0 \end{aligned} \quad (3.2.3)$$

ここで、 $G(t)$: 時間 t [min] における血糖値 [mg/dl]、 $I(t)$: 時間 t [min] における血中インスリン濃度 [μ U/ml]、 $T(t)$: 血糖に対するインスリンの効果 [1/min]、 G_b : 血糖基準値 [mg/dl]、 I_b : インスリン基準値 [μ U/ml]、 k_i : 血糖-インスリン反応速度定数 [1/min]、 G_0 : 時間 0 [min] における血糖値 [mg/dl]、 I_0 : 時間 0 [min] における血中インスリンの理論濃度 [μ U/ml] である。

Glucose-Insulin Interaction

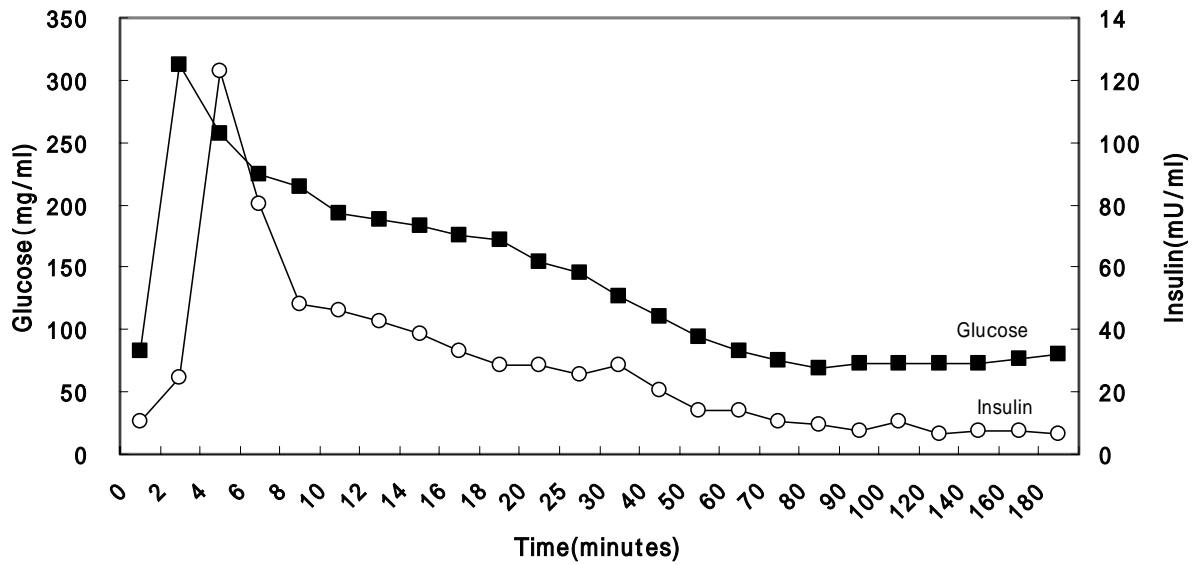


図 3.7 ブドウ糖とインスリンの経時的濃度変化

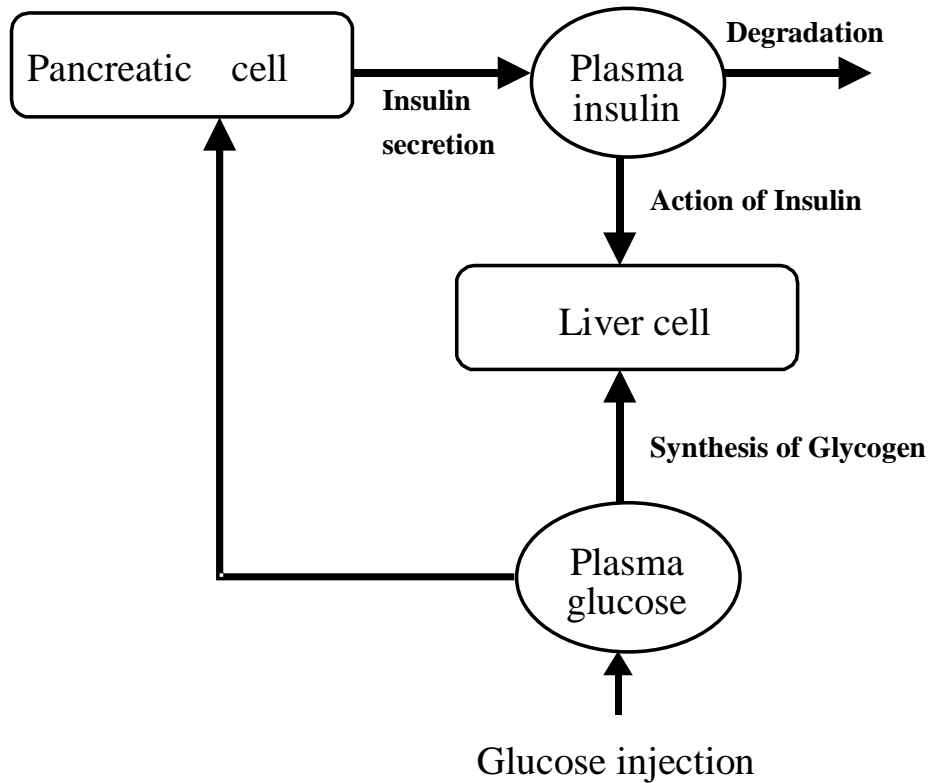


図 3.8 ブドウ糖とインスリンの代謝メカニズムのコンパートメント・モデル

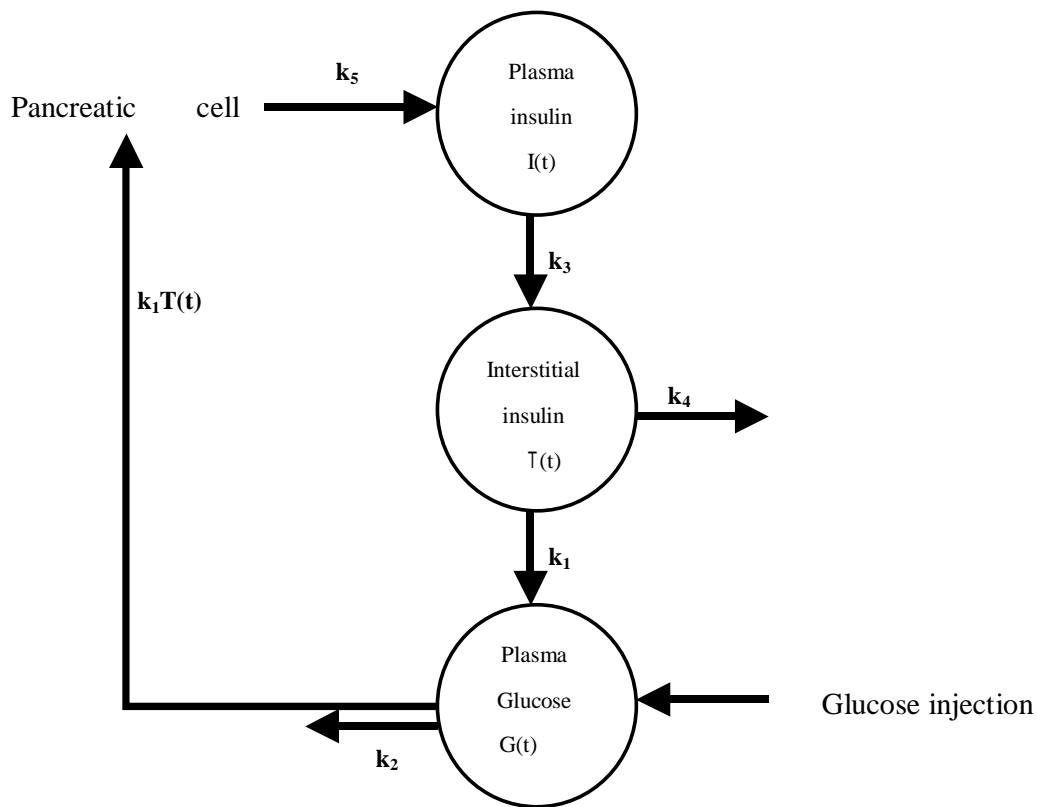


図 3・9 数学モデル

これより、就寝前血糖値から空腹時血糖値への変化は指数関数によって近似することができ、投与インスリンの血液内の動態は過渡応答によって近似することができるので、上述の数理モデルは、次の近似式で表すことができる。

$$\begin{aligned}
 G(t) &= G_b e^{-I(t)} \\
 I(t) &= I_b + I_0 (1 - e^{-t/T})
 \end{aligned}
 \tag{3.2.4}$$

ここで、 T ：インスリン負荷による血中拡散時定数、 I_0 ：投与インスリンによる最大血中インスリン濃度、 I_b ：基礎インスリン濃度である。

3.2.2.4 血糖予測値の評価^{3・14)}

カオスモデルを用いた血糖コントロール法による予測手法は、実測された空腹

時血糖値の時系列データとその予測値の時系列データとの予測ステップ毎の相関係数を用い、定量的に予測精度を評価する。すなわち、予測ステップを横軸にとり、相関係数を縦軸にとることにより、カオスモデルの短期的な予測可能性と長期的な予測不能性を証明することができる。さらに、短期的な予測精度を向上させることにより、カオスモデルの可否を同定することができる。

3.3. 実施例

3.3.1 実施対象

特定非営利活動法人国際糖尿病教育学習研究所の糖尿病プロジェクト（前神戸大学医学部第二内科学教室糖尿病グループ）所属の糖尿病専門医34名の受持ち患者483名から合併症を発症していない2型糖尿病(NIDDM)の患者を対象として、次の条件を満たす患者を抽出し、糖尿病歴20年以上の73歳の男性患者を最終被験者として決定した。

(1)食事療法および経口血糖降下薬による経口剤療法により良好な血糖コントロールが得られない。(2)高血糖の改善によりインスリン分泌能低下とインスリン感受性低下の改善が見込める。(3)膵β細胞機能を保護し、インスリン作用の基礎量と追加量の改善が見込める。(4)糖尿病の治療のための生活習慣の是正に積極的に取り組むことができる。(5)糖尿病に対する深い知識と経験を有する。

3.3.2 実施手順

血糖値測定と診察時検査の結果より糖尿病の進展状況等の病態把握を行い、インスリン療法における投与インスリンの種類、量およびインスリン投与時期等を医師と患者とにより決定し、合併症の発症と進展阻止のための血糖コントロール基準として空腹時血糖値：110mg/dl以下、食後2時間血糖値：180mg/dl以下、血糖コントロール指標のHbA1c：6.5%以下を設定した^{3・17, 3・18}。血糖値測定は毎日の起床後の空腹時血糖値、食事前後の血糖値および就寝前血糖値を、血糖自己測定器により患者自身が経時的にサンプリングした。この空腹時血糖値の測定データを図3・6に示したような実験手順に従って解析を行い、翌日の空腹時血糖値を

予測した。また、この空腹時血糖の測定データと月2回の診察時に検査されたHbA1cの測定値により糖尿病の進展状況を判定し、インスリン療法の修正を行った。さらに、インスリンの投与量が予測に基づき適正に変更されたかを検討するために、全予測数に対するインスリン投与の変更数である変更頻度、インスリン投与の変更による空腹時血糖値の95%信頼区間内の比率である血糖コントロール適正率及びこの95%信頼区間外の比率である誤変更率を求めた。

3.4. 結果

3.4.1 インスリン療法

対象である2型糖尿病患者(N I D D M)におけるインスリン療法は、表3・1に示すように研究期間の臨床的背景から第1期と第2期に分けられた。第1期のインスリン療法は、導入初期において設定され、睡眠前の持続型インスリンによる基礎インスリン量の補充と朝食と夕食前の速効型インスリンによる追加インスリン量の補充を目的としたスライディングスケール法といわれる方法に準拠した方法である。この方法の施行後の経過観察で、食後高血糖の是正が認められるようになり、追加量補充の必要性が軽減したので、睡眠前の持続型インスリンを1日1回注射する方法に切り換え、これを第2期のインスリン療法とした。この方法の施行後、早朝空腹時血糖値と就寝前血糖値は共に低く抑えられ、血糖コントロールがよりよく実現されていることがわかる。

表 3・1 2 型糖尿病患者へのインスリン療法

Index	Therapy 1	Therapy 2
Injection	Three injections	Single daily injection
When to take	Before breakfast Before supper Before going to bed	Before going to bed
Insulin type	Intermediate Acting Short or Rapid Acting	Long Acting
Period	2000/5-2001/7	2001/8-2002/7

表 3・2 ブドウ糖－インスリン代謝系数理モデルのパラメータ

Parameter	Unit	Therapy 1	Therapy 2
k_1	min^{-1}	0.8628 ± 0.1033	0.9123 ± 0.0743
k_2	min^{-1}	0.0278 ± 0.0021	0.0316 ± 0.0023
k_3	min^{-1}	0.1759 ± 0.0037	0.2640 ± 0.0089
k_4	min^{-1}	0.0316 ± 0.0023	0.0107 ± 0.0018
k_5	min^{-1}	0.0046 ± 0.0003	0.0042 ± 0.0002
G_0	mg/dl	211.3 ± 44.4	171.7 ± 43.5
G_b	mg/dl	126.6 ± 25.9	119.6 ± 16.4
I_0	U	20.3 ± 2.5	16.5 ± 4.5
I_b	$\mu\text{U/ml}$	6.7806 ± 1.1254	9.2216 ± 1.2685

3.4.2 血糖値予測

血糖値予測の方法として、最初に、第1期のインスリン療法の導入初期において、早朝空腹時血糖値の実測データからカオスモデルを作成し、局所ファジィ再構成法により翌日の早朝空腹時血糖値を予測した(条件1)。この条件1の予測法は五百旗頭等によって試みられた方法とほとんど同一である。次に、この期間において、早朝空腹時血糖値の実測データに数理モデルを適用し、等時間間隔の正規化時系列データからカオスモデルを作成し、局所ファジィ再構成法により翌日の早朝空腹時血糖値を予測した(条件2)。さらに、第2期のインスリン療法において、条件2と同様の方法により翌日の早朝空腹時血糖値を予測した(条件3)。ここで、条件2、3において適用したブドウ糖-インスリン代謝系数理モデルのパラメータの設定は表3・2のようになった。

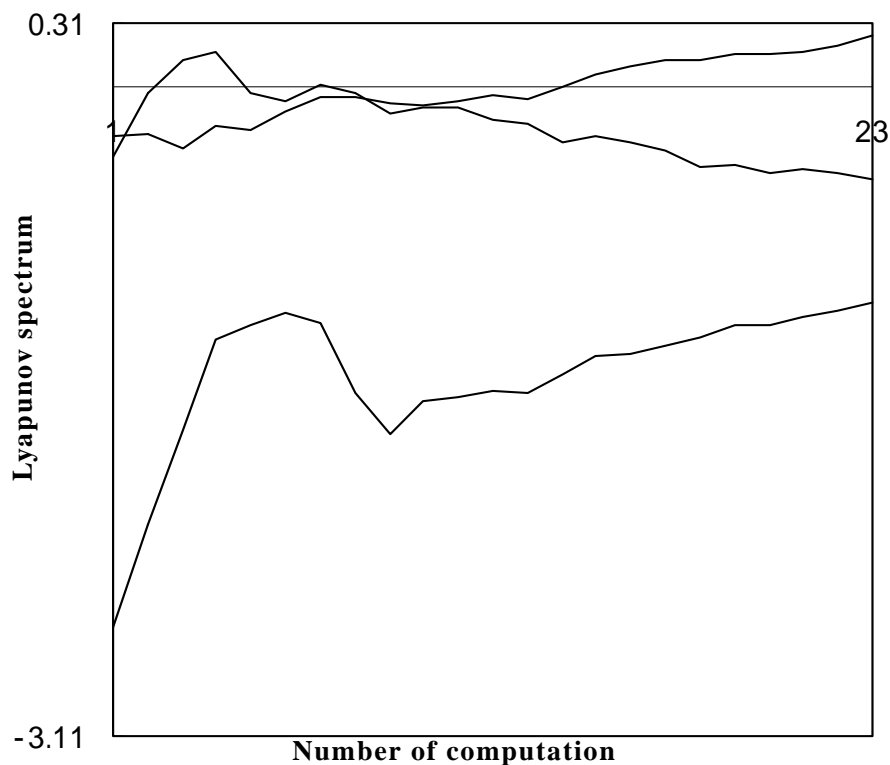


図3・10 リアプノフスペクトラム

$\lambda_1 = 0.25623418$ 、 $\lambda_2 = -0.44309554$ 、 $\lambda_3 = -1.02097573$

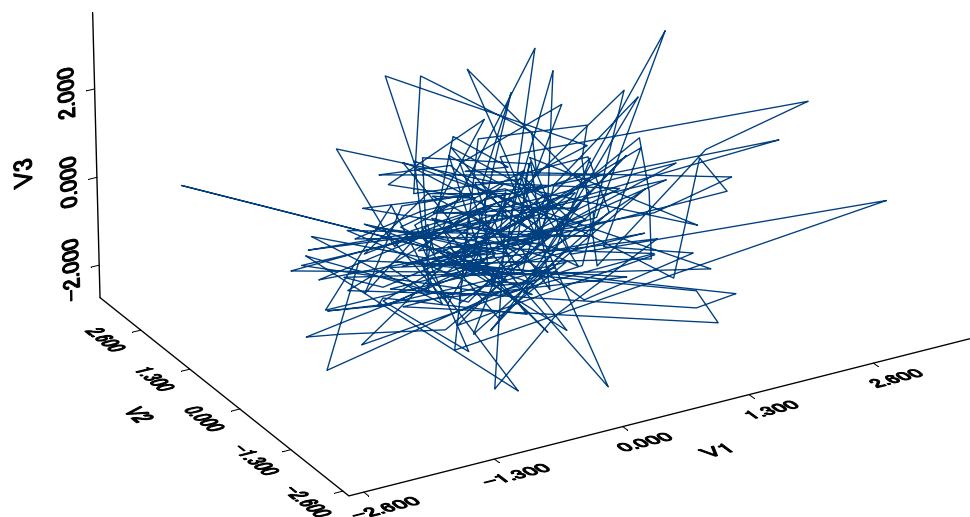


図 3・1 1 アトラクタ

埋込次元 : 3、埋込遅延時間 : 4、エントロピー : 5.3562313

表 3・3 カオス時系列解析の定量的指標

Therapy	Condition	Embedding Delay Time	Fractal Dimension	Embedding Dimension	Lyapunov Index
1	1	8	2.125	3	0.3819
1	2	6	2.316	3	0.3052
2	3	5	2.643	3	0.2523

次に、条件 1、2、3 の時系列データから翌日の早朝空腹時血糖値を正確に予測するために、決定論的カオスから生じる現象の特徴を定量化する必要があり、図 3・1 0 のリアプノフスペクトラム及び図 3・1 1 のアトラクタに示す方法によりカオス時系列解析における定量的評価指標を求め、表 3・3 に示した。

この結果から、埋め込み遅延時間と埋め込み次元を正確に推定することによりアトラクタの再構成が可能となり、局所ファジィ再構成法を適用することにより予測ステップ 1 (翌日)以降の早朝空腹時血糖値を予測することができた (付録参照)。この予測結果と実測値のトレンドは、条件 1 による結果を図 3・1 2 に、条件 2 による結果を図 3・1 3 に、条件 3 による結果を図 3・1 4 に示した。

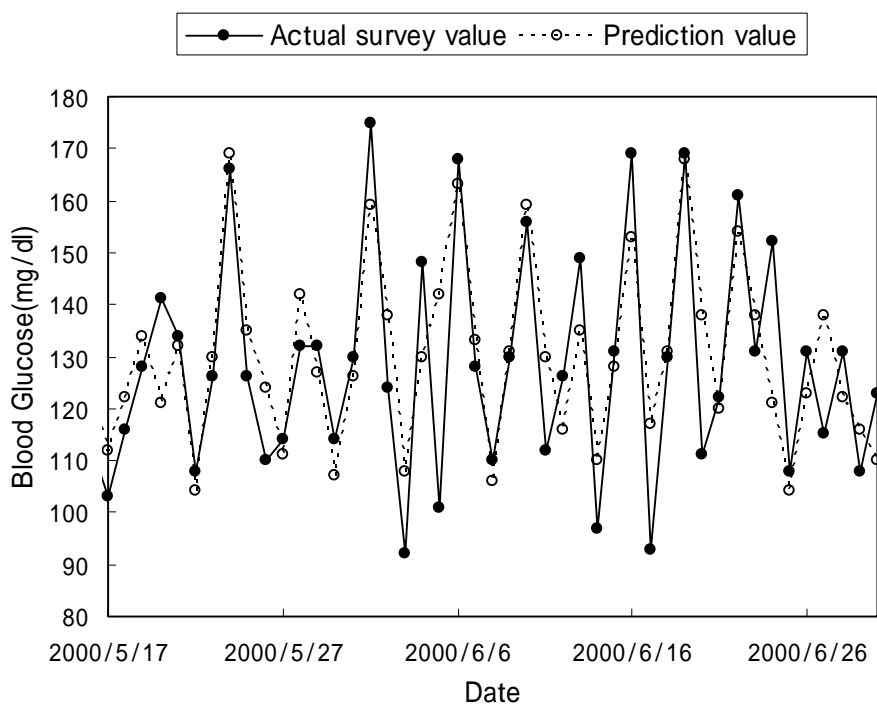


図 3・1 2 早朝空腹時の予測値と実測値のトレンド (条件 1)

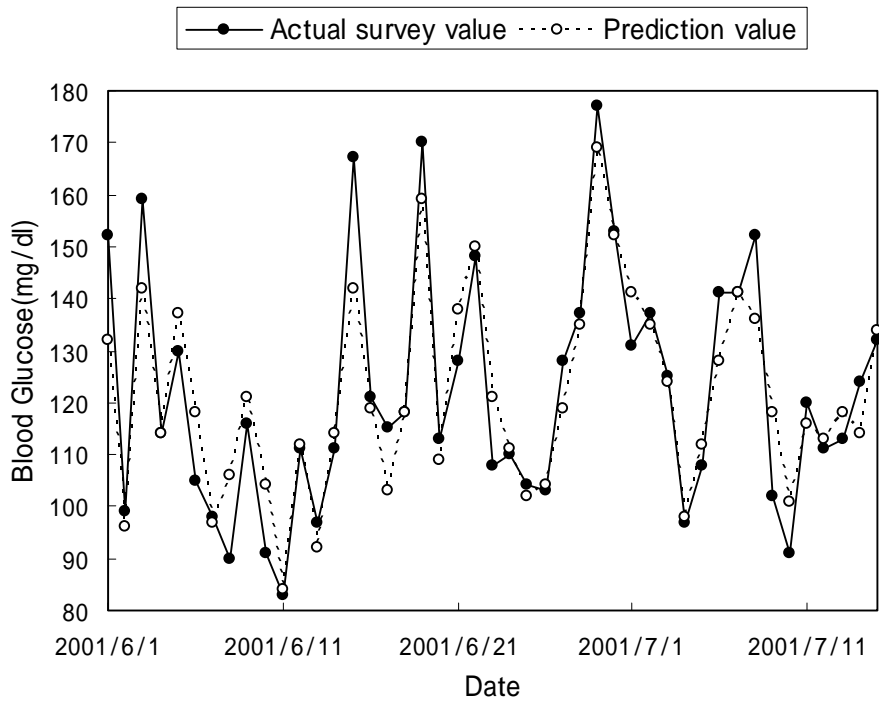


図 3・1 3 早朝空腹時の予測値と実測値のトレンド（条件 2）

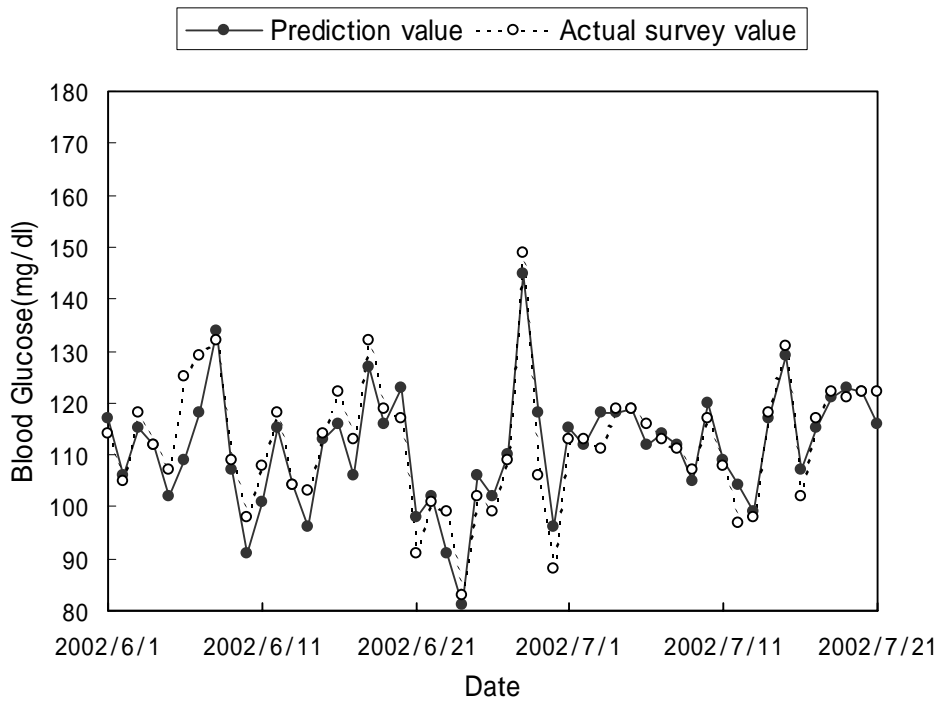


図 3・1 4 早朝空腹時の予測値と実測値のトレンド（条件 3）

これらのトレンド図より、空腹時血糖の予測結果と実測値の差は、条件1から条件3へと順を追って見ていくとインスリン療法の期間の推移と共に予測値と実測値の一致度が上がっているのが判る。

3.4.3 予測評価

早朝空腹時の実測血糖値と局所ファジィ再構成法による予測結果から予測ステップ毎の相関係数を求め、カオス理論に基づく予測精度を図3・15に示した。ここで、ステップ1において明らかに相関係数が1.0に近いので、第1期と第2期のインスリン療法におけるカオスモデルの短期予測可能性を確認するとともに、予測ステップ数を増やすと予測精度は低下することから、長期予測不能性を改めて確認することができた。そして、第1期のインスリン療法では2ステップ目で予測精度が一気に低下し、第2期では3ステップ目で予測精度が一気に低下しているので、翌々日以降の予測精度は信頼性に乏しいが、翌日の早朝空腹時血糖の予測はある程度信頼することができることがわかった。さらに、ステップ1における相関係数は、条件1、2、3の順で1.0に近づき予測精度が向上しているので、条件3のカオスモデルが最も良い非線形モデリングであることが確認できた。次に、第1、2期の両期間において、インスリンの投与量が予測に基づき適正に変更されているかを評価検討した結果を表3・4に示す。第1期のインスリン療法では、変更頻度は52.2%であり、血糖コントロールの適正化は84.5%であり、変更の誤りが15.5%であった。また、第2期のインスリン療法では、変更頻度は32.9%であり、血糖コントロールの適正化は99.2%であり、変更の誤りが0.8%であった。これより、予測に基づきインスリン量が適正に変更され、結果として血糖値を安定化させる方向に正しく修正されたことを意味している。ここで、インスリン投与量は就寝前の持続型インスリンにおいて第1期に比べ第2期では有意 ($p < 0.05$) に低下しており、早朝空腹時血糖値と就寝前血糖値も同様に、第1期に比べ第2期では有意 ($p < 0.05$) に低下している。この結果から HbA1c の測定値は、本研究開始時より有意 ($p < 0.05$) に低下し、血糖コントロールの基準値は6.5%以下となった。

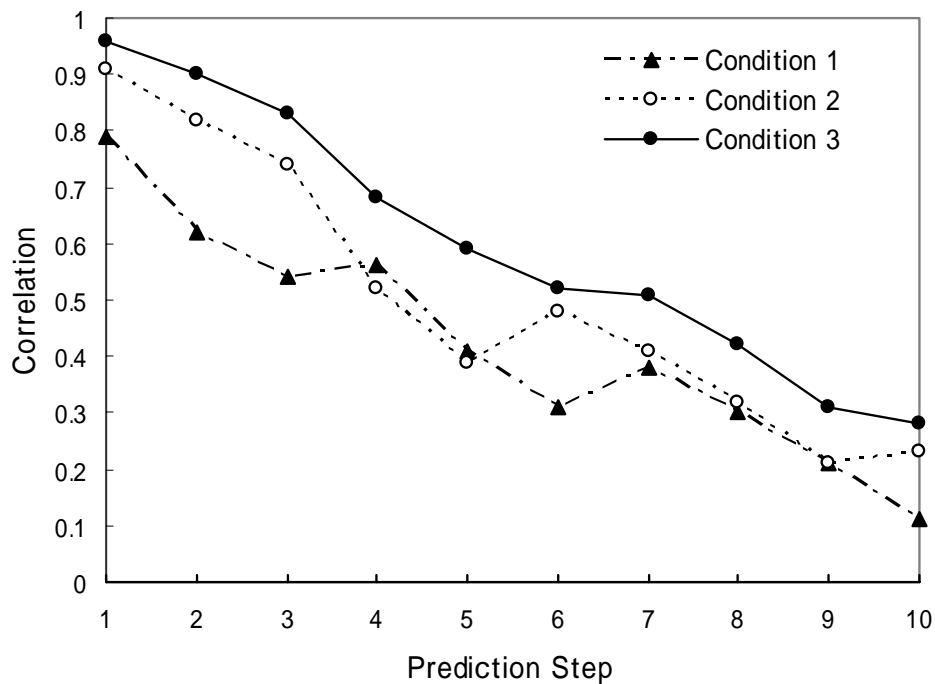


図 3・15 予測精度

表 3・4 血糖予測の結果

Index		Therapy 1	Therapy 2
Blood Glucose (mg/dl)	Fasting	126.6 ± 25.9 *	119.6 ± 16.4 *
	Bedtime	211.3 ± 44.4 *	171.7 ± 32.2 *
Insurin shot(U)	Bedtime	20.3 ± 2.5 *	16.5 ± 4.5 *
Hemoglobin A1c		8.4 7.6	7.6 6.1
Frequency of change		52.20%	32.90%
Adequacy of glycemic control		84.50%	99.20%
Error of change		15.50%	0.80%

* : MEAN ± S.D.

3.5. 考察

第1、2期の両治療期間において、外来性インスリンの投与は、速効型インスリン製剤が内因性の追加インスリン分泌の代替をすることによる食後高血糖の改善、そして持続型インスリン製剤が内因性の基礎インスリン分泌の代替をすることによる朝食前高血糖の改善を目的とし、これより内因性インスリン分泌能の回復を治療指針として実施した。第1期のインスリン療法では、食後高血糖の是正と膵 β 細胞の休息を主目的とし、本研究のカオスモデル予測法による血糖コントロールにおいて、食後の血糖変動が治療開始時期より安定し、持続型と速効型のインスリンの投与量を減少することができた。さらに、食間における低血糖のリスクを抑えることができたので、 α -グルコシダーゼ阻害薬の服用を併用し速効型インスリンの投与を無くすことができた。さらに、第2期のインスリン療法では、眠後の早朝空腹時血糖の変動抑制と正常化を主目的とし、カオスモデル予測法による血糖コントロールをさらに厳格に行うことにより、眠前の持続型インスリン製剤の投与量を減少することができた。

したがって、ブドウ糖-インスリン代謝系の数理モデルを組み込んだカオスモデル予測法による血糖コントロールは、生体のインスリン需要と内因性および外因性のインスリン供給のマッチングを実現し、低血糖等の副作用を抑え、高血糖応答を正常化し、疲弊した膵 β 細胞を休息状態に維持することにより内因性基礎インスリン分泌の機能を回復させる効果があることが示唆され、結果として、外因性インスリンの投与量が減少し、健常人と類似した血糖変動が再現し、空腹時血糖の正常化が実現したものと思われる。

2型糖尿病患者におけるインスリン療法では、患者個々の病態レベルや内因性インスリンの分泌レベルおよびインスリン製剤の副作用や効果発現時間などの特性により、インスリン製剤の選択や投与量およびそれらの修正が求められ、患者個々の治療目的に適した血糖コントロールが必要となる。眠後の早朝空腹時血糖は、前日までの食生活やストレスなどの環境因子の変化に伴い、膵 β 細胞のインスリン分泌能の不安定および各臓器に対するインスリン抵抗性の変化により不規則に変動している。したがって、患者個々の自己マネジメントによって安定したカオスモデルを作成し、これにより非線形予測を行うことで、予測精度を確保

した血糖コントロールを確立することができる。すなわち、治療対象者を含めたカオスモデルにより、2型糖尿病の病態の基本的病因をなすインスリン分泌不全とインスリン抵抗性に対応する血糖コントロールの方法を一症例の結果ではあるが提案することができた。この血糖コントロールによる自己マネジメント法の概念を患者教育に導入することにより、糖尿病患者個々に対応した血糖コントロールの実施を可能にすると思われる。

3.6. 結語

本研究で提案した血糖コントロール法は、一症例ではあるが、血糖値予測に対する有効性が認められ、これにより患者の生活習慣が安定し、血糖変動の抑制と正常化が図られ、膵β細胞の回復とともに合併症の危険を回避する可能性が示唆された。しかし、このカオスモデルを用いた血糖予測による血糖コントロール法の実施に当たっては、患者自身の積極的な参加が必須であり、患者教育の充実が求められる。また、多くの2型糖尿病患者に、このシステムによるインスリン療法を実施するためには、今後インターネット等による運用支援を検討する必要がある。

第4章 体内水分動態

4.1. はじめに

体内の水の出納は、水の欠乏または過剰によりそれぞれ分泌を刺激又は抑制される抗利尿ホルモン(ADH)と口渇感に由来する飲水とにより調節されている。この調節での重要な役割は、視床下部にある浸透圧受容体と左心房の容量受容体で、水過剰の状態ではADHの分泌が抑えられ、尿量が増加し、口渇感が無いので飲水量が減少し、体内水分量が低下する。逆に、水欠乏状態では、ADHの分泌が促進されて尿量が減少し、口渇感が刺激されて飲水量が増える。この基本的な調節能に補完的なものとして、腎機能、不感蒸泄、消化管よりの水分排泄などがあり、副腎皮質や甲状腺の機能なども関与している。

健常者における体内水分量の調節は、体液の減少により細胞外液の浸透圧が上昇し、視床下部の浸透圧受容体が刺激されて、一方ではADHを分泌させることで腎臓における水排泄を抑制し、他方では口渇感をもたらすことで飲水を促す作用が中心となる。病気としては、ADH欠損症の尿崩症や心因性多尿症などがあり、糖尿病などの多尿性疾患や心不全などの浮腫性疾患は、総て水代謝障害を持つ病気である。腎不全である透析患者ではNa蓄積、BUN高値及び高血糖により、血漿浸透圧は健常者よりも高くなる傾向があり、1～2%程度の血漿浸透圧の上昇によって口渇が惹起される。また、BUNの上昇によっても血漿浸透圧上昇をもたらされ、口渇感をもたらされる。さらに、細胞外液量と血漿浸透圧を決めるのはNaの出納であり、過剰な塩分摂取は口渇感出現の最も大きな原因となり、味覚異常により食塩を過剰に摂取する患者では、さらに血漿浸透圧が上昇する。このため、水摂取制限が必要であるにもかかわらず、透析患者はしばしば強い口渇感を覚える。

細胞外液の過剰が要因の一つとなっている慢性透析患者の死因の第一位は心血管系合併症である。よって、透析療法において臓器の環流状態を適正に保つために、細胞外液の増加や減少といった体内水分量の動態管理と適正な基準体重(DW: Dry Weight)の設定が必須となる^{4.1), 4.2)}。しかし、基準体重の適正な設定と体内水分量の管理は非常に困難であり、患者自身に水分摂取量のコントロール

を委ねているのが現状であるが、強い口渇感を覚える透析患者にとって難しいものとなっている。

したがって、本研究では、体脂肪計に用いられているバイオインピーダンス法に着目し、体表面に印加される微弱電流が体内を通過する時に、印加電流の周波数に応じて通過する高含水の細胞内、細胞間あるいは組織の水分量に比例してインピーダンスが変化するので利用し、生体の部位別（右腕、左腕、体幹、右脚、左脚）のインピーダンスを計測し、生体内水分量の推定を試みる^{4・3)~4・5)}。また、細胞内外の水分量とその移動は各々の浸透圧によって規定されているので、血漿膠質浸透圧を同時に計測することにより細胞外液の一部である血液内の水分動態を検討する^{4・6)}。

4.2. 数理モデル

4.2.1 バイオインピーダンスモデル

人体を長さおよび断面積が一定の完全な1つの円柱であると仮定すると、頭部を除いて少なくとも5つの円柱（2本の腕、2本の脚、1つの体幹部）から校正されているとすることができる。ここで、体内に固定周波数の電流を流したとき、そのインピーダンス（Z）は伝導体の長さ（L）に比例し、断面積（A）に反比例するから、

$$Z = \rho \frac{L}{A} \quad (1)$$

と表すことができる。ただし、 ρ は生体の固有抵抗率である。つぎに、この式の右辺の分母、分子にそれぞれLをかけると

$$Z = \rho \frac{L^2}{AL} \quad (2)$$

となる。ここでALは円柱の体積（V）を表し、Vを表す式は

$$V = \rho \frac{L^2}{Z} \quad (3)$$

となる。これより、体積（V）は伝導体の長さ（L：身長）の2乗に比例し、イン

ピーダンス（ Z ）に反比例することになる。しかし、人間の体はこれほど単純ではなく、複雑な幾何学形態を呈しており、固有抵抗率（ ρ ）も組織の組成及び水分含有量や組成電解質の量などにより異なり、一定の値を示さないので、生体インピーダンスの大きさ及び特性は上肢、下肢及び体幹といった体の部位によって異なる。したがって、本研究では、生体内の細胞外液に着目し、人体の細胞外液量を V_{EC} 、腕の細胞外液量を V_{ECA} 、脚の細胞外液量を V_{ECL} 及び体幹の細胞外液量を V_{ECT} とすると、

$$V_{EC} = 2(V_{ECA} + V_{ECL}) + V_{ECT} \quad (4)$$

$$V_{ECA} = \rho_{EC} \frac{L_A^2}{Z_A} \quad (5)$$

$$V_{ECL} = \rho_{EC} \frac{L_L^2}{Z_L} \quad (6)$$

$$V_{ECT} = \rho_{EC} \frac{L_T^2}{Z_T} \quad (7)$$

となる^[4.4~4.6]。ここで、 ρ_{EC} は細胞外液の固有抵抗率（ $47 \Omega \cdot \text{cm}$ ）であり、 L_A 、 L_L 、 L_T は腕、脚、体幹の長さであり、 Z_A 、 Z_L 、 Z_T は腕、脚、体幹におけるインピーダンスの測定値である^{4.7}。

4.2.2 水移動モデル

細胞膜を介しての水移動のポテンシャルは浸透圧勾配と静水力学的圧勾配に分けられ、細胞膜の弾性的性質が変わらなければその容積は細胞内外の浸透圧差と静水力学的圧差によって定まると仮定すると、細胞外の浸透圧が初期状態 π_o よりステップ状に $\delta \pi$ だけ浸透圧の増加したときの容積変化すなわち細胞外から細胞内への水分の移動速度は、細胞容積を V とすると次式で表される。

$$\frac{dV}{dt} = -k(P_i - \pi_i + \pi_o + \delta \pi) \quad (8)$$

ここで、 k は細胞内外間移動速度定数であり、 P_i は細胞外の静水力学的圧を基準として計った細胞内の静水力学的圧であり、 π_i は細胞内の浸透圧である。細胞膜の容積弾性係数を E とすると $P_i = E V$ であり、また、細胞内の水以外の物質が移動しないと仮定すると、浸透圧は容積に反比例し、細胞内物質の濃度 C に比例す

るので $\pi_i = C/V$ となり、水分の移動速度は次式のようになる。静水圧

$$\frac{dV}{dt} = -k \left(EV - \frac{C}{V} + \pi_o + \delta\pi \right) \quad (9)$$

ここで E 、 C 、 π_o は定数であり、 $\delta\pi$ はステップ状変化であるので $t > 0$ では定数となり、細胞容積 V の定常値 V_s は $dV/dt = 0$ より

$$V_s = \frac{\sqrt{(\pi_o + \delta\pi)^2 + 4EC} - (\pi_o + \delta\pi)}{2E} \quad (10)$$

となる。よって、細胞容積 V の初期値 V_0 は

$$V_0 = \frac{\sqrt{\pi_o^2 + 4EC} - \pi_o}{2E} \quad (11)$$

であるから、細胞外液の浸透圧を変えたことにより、細胞容積は

$$V_0 - V_s = \frac{1}{2E} \left(\sqrt{\pi_o^2 + 4EC} - \sqrt{(\pi_o + \delta\pi)^2 + 4EC} + \delta\pi \right) \quad (12)$$

となり、細胞外液の変化により $|V_0 - V_s|$ だけ減少する。すなわち、細胞容積 V はパラメータ E 、 C の値を変えることにより、大きく変動することになり、生体細胞においては生理解剖学的に矛盾となる。そこで細胞膜が細胞容積 V の変動を感知し、容積が一定となるように細胞内の物質濃度を変化させていると仮定する。すなわち、細胞容積が元に戻るように細胞内の電解質のイオン濃度が変わり、電解質浸透圧が調整されている。これより、前述の容積移動の式について細胞外液の浸透圧を帰る前の状態からの細胞容積 V の変化分を v とする。これより P_i の変化分は $p_i = E v$ となり、浸透圧の変化に相当する項を新たに u とし、この値が容積 V の変化に応じて変わると仮定する。ここで、細胞外の浸透圧のステップ変化を w とすると次の微分方程式が成立する。

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= -kEv + ku - kw \\ \frac{du}{dt} &= -av - bu \end{aligned} \quad (13)$$

ここで、 a 、 b 、 k は、細胞膜間における物質移動に関係した正の速度定数とする。これより、細胞外液のステップ状変化に対する細胞容積の変化は次式で表される。

$$v(t) = K \left[(A - \alpha)e^{-\alpha t} - (A - \beta)e^{-\beta t} \right] - B \quad (14)$$

ここで、パラメータは $A > \beta > \alpha > 0$ である^{4,8)}。

次に、透析患者の限外濾過による血液浄化療法(**ECUM**)における水分動態を浸透圧との関係から数理モデルにより検討する。ここで、限外濾過は体内過剰水分を除去するとともに、過剰の電解質を血液中から同時に除去するために、血漿浸透圧は一定に維持されるので、細胞外容積を血管内の血液量と仮定し水の細胞内容積と細胞外容積とを v_I 、 v_E とする。これより、**ECUM** による血液中からの対外への水分の除去速度を w とすると、細胞内外の水の容積変化は

$$\begin{aligned} \frac{dv_E}{dt} &= -k_E v_E + k_I v_I - w \\ \frac{dv_I}{dt} &= k_E v_E - k_I v_I \end{aligned} \quad (15)$$

で表される。ここで、 k_I 、 k_E は細胞内から細胞外へと細胞外から細胞内への水の移動速度を表しており、細胞外から細胞内への移動は無いと仮定すると、細胞内の容積変化は

$$v_I(t) = V_{I0} e^{-k_I t} \quad (16)$$

で表される。さらに、 $V_{I0}(t)$ は $t = 0$ における細胞内の水分のうち細胞外に移動する初期容積で、 $t = \infty$ における細胞内の容積は $V_\infty (\neq 0)$ となる。これより、細胞外(血管内)の容積変化は

$$v_E(t) = \frac{k_I}{1 - k_I} V_{E0} + V_{I0} e^{-k_I t} - wt \quad (17)$$

となる。ただし、 $V_{E0}(t)$ は $t = 0$ における細胞外の初期容積である。

次に、細胞内外の浸透圧を π_I 、 π_E とすると

$$\begin{aligned} \pi_I &= \pi_{Ie} + \pi_{Ic} = \frac{c_{Ie}}{v_I(t)} + \frac{c_{Ic}}{v_I(t)} \\ \pi_E &= \pi_{Ee} + \pi_{Ec} = \frac{c_{Ee}}{v_E(t)} + \frac{c_{Ec}}{v_E(t)} \end{aligned} \quad (18)$$

となり、 π_{Ie} 、 π_{Ic} は細胞内の電解質浸透圧と膠質浸透圧であり、 π_{Ee} 、 π_{Ec} は細胞外の電解質浸透圧と膠質浸透圧である。また、 c_{Ie} 、 c_{Ic} は細胞内の電解質量と

膠質量であり、 c_{Ee} 、 c_{Ec} は細胞外の電解質量と膠質量である^{4・9)}。

4.3. 方法

4.3.1 測定方法

バイオインピーダンス測定機器は、体脂肪計として認知され、測定に際し被験者のストレスにならないという配慮から Yamato 高精度体脂肪計 DF-800 (大和精衡株式会社) を使用し、測定周波数を 20 kHz、50 kHz と 100 kHz の 3 周波数が同時に計測され、測定部位を右腕、左腕、体幹、右脚、左脚の 5 部位が同時に計測されるように改良された。

被験者を健常者と慢性透析患者の 2 群とし、日常生活において飲水と食事による水分摂取の負荷を実施した健常者群の身体的な特徴を表 4・1 に、また、サウナにおいて水分枯渇と飲水の負荷を実施した健常者群の身体的な特徴を表 4・2 に示し、表 4・3 の条件で負荷実験を実施した。このとき、部位別に周波数毎の水分の移動に伴うインピーダンス変化を経時的に計測した。

表 4・1 飲水・食事負荷実験の被験者の身体的特徴

	Mean ± SD	Range
Age(yr)	22.9 ± 2.64	20.0-27.0
Height(cm)	166.32 ± 9.996	152.3-181.5
Weight(kg)	59.96 ± 13.741	42.3-79.6
Lengh(cm)		
Arm	54.76 ± 4.416	46.3-60.1
Trunk	50.55 ± 6.009	41.3-56.9
Leg	78.8 ± 4.286	72.1-84.3
Circumference(cm)		
Arm	21.14 ± 1.674	18.4-23.2
Trunk	68.28 ± 6.800	60.3-78.3
Leg	34.60 ± 6.162	26.8-43.6
n = 8		

表 4・2 サウナ負荷実験の被験者の身体的特徴

	Mean ± SD	Range
Age(yr)	31.5 ± 3.87	28.0-37.0
Height(cm)	170.90 ± 5.814	163.8-177.8
Weight(kg)	73.88 ± 5.993	67.3-81.2
Lengh(cm)		
Arm	56.53 ± 3.345	52.1-60.1
Trunk	53.28 ± 4.153	47.2-57.1
Leg	80.05 ± 1.644	78.6-82.4
Circumference(cm)		
Arm	24.53 ± 2.737	21.2-27.1
Trunk	79.43 ± 7.716	71.3-89.2
Leg	45.00 ± 5.383	38.4-50.1
n = 4		

表 4・3 負荷実験の条件

Load	Condition
Drinking	Water intake of 500ml
Eating	Fast food (a set)
Sauna	Bathing for 30 minutes

透析患者群では、表 4・4 に示す臨床背景と表 4・5 に示す身体特徴をもった患者を被験者とし、透析治療前後のインピーダンスの変化を計測するとともに、血中の膠質浸透圧を膠質浸透圧計 4 4 2 0 型（米国 W E S C O R E 社）により同時測定し、細胞外液である血液中の水分が透析療法により除去され、細胞間質或いは細胞内の水分の移動に伴うバイオインピーダンスの変化を上肢、体幹、下肢の各部位別において周波数毎に計測した。

表 4・4 透析患者の臨床的背景

CGN; chronic glomerulonephritis , ECUM; extracorporeal ultrafiltration method

case	age	sex	Height (cm)	Weight (kg)	Primary disease	Method
1	73	Male	161.4	42.2	CGN	ECUM
2	68	Male	168.4	48.3	CGN	ECUM
3	58	Male	166.5	57.8	CGN	ECUM
4	47	Male	167.8	41.3	CGN	ECUM
5	71	Famale	148.3	42.8	CGN	ECUM
6	66	Famale	141.6	43.7	CGN	ECUM
7	63	Famale	159.4	40.8	CGN	ECUM
8	50	Famale	152.2	37.7	CGN	ECUM

表 4・5 透析患者の身体的特徴

	Mean ± SD	Range
Age(yr)	62.0 ± 9.6	47.0-73.0
Height(cm)	158.2 ± 9.90	141.6-168.4
Weight(kg)	44.33 ± 6.211	37.7-57.8
Lengh(cm)		
Arm	51.63 ± 4.516	44.6-56.3
Trunk	46.24 ± 4.735	40.1-55.3
Leg	75.74 ± 3.719	70.1-80.4
n = 8		

4.3. 結果

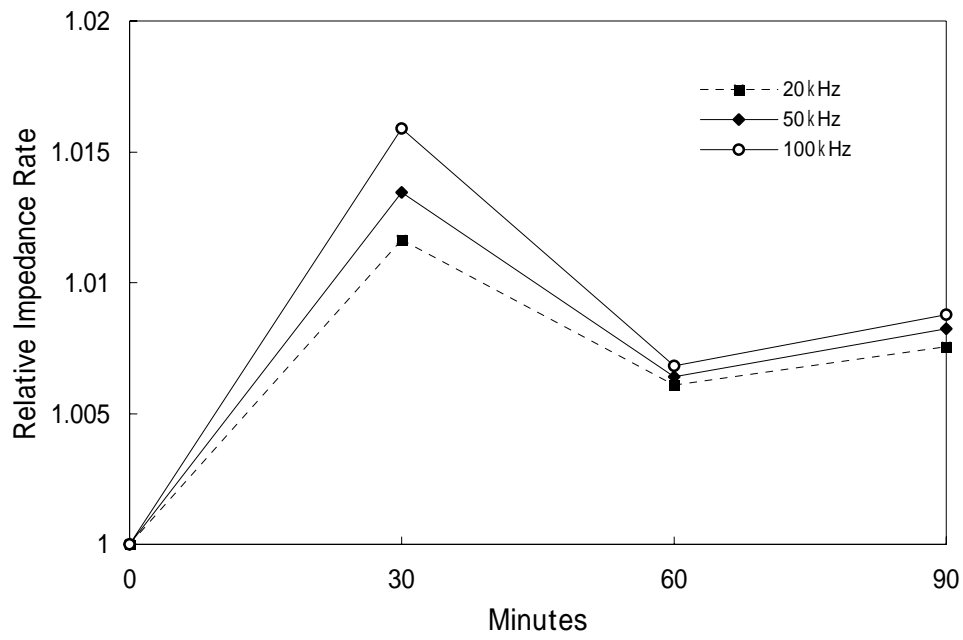
4.3.1 健常者群

4.3.1.1 飲水負荷

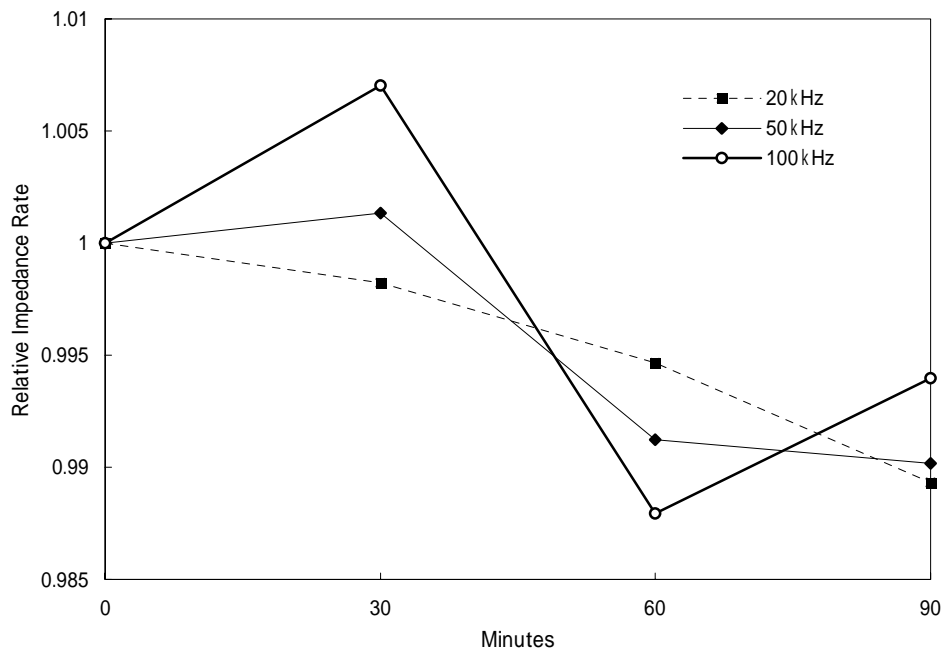
飲水負荷による(a)上肢、(b)体幹及び(c)下肢のインピーダンス変化を図4・1に示す。これより、図4・1(a)は上肢のインピーダンス変化で、周波数の違いに関係なく、飲水後30分はインピーダンスが増加し、30分から60分では顕著な低下が見られ、以後90分においては若干の増加傾向を示した。図4・1(b)は体幹のインピーダンス変化で、周波数に依存してインピーダンスの変動は異なり、20kHzでは飲水後90分までなだらかな減少傾向を示し、50kHz、100kHzでは飲水後30分までインピーダンスは増加し、30分から60分では著しい低下が見られ、以後90分までは50kHzで僅かの減少傾向を示し、100kHzでは増加傾向を示し、50kHzに比べ100kHzの方が大きく変動した。図4・1(c)は下肢のインピーダンス変化で、飲水後30分のインピーダンスの低下は僅かであったが、飲水後30分から60分では顕著な低下が見られ、以後90分においては増加傾向を示した。

健常者群の飲水負荷の結果において、負荷された水分は腎臓の機能を検査するクレアチニン・クリアランス法に見られるように、速やかに腸管から吸収され、飲水後60分で細胞外液である全血管系に分配されると推察される。ここで、実験中の被験者は椅子に腰を掛けていたので、循環血液量の大半は下肢部に集まり、図4・1(c)に示すように下肢部のインピーダンスが急激に低下したと思われる。

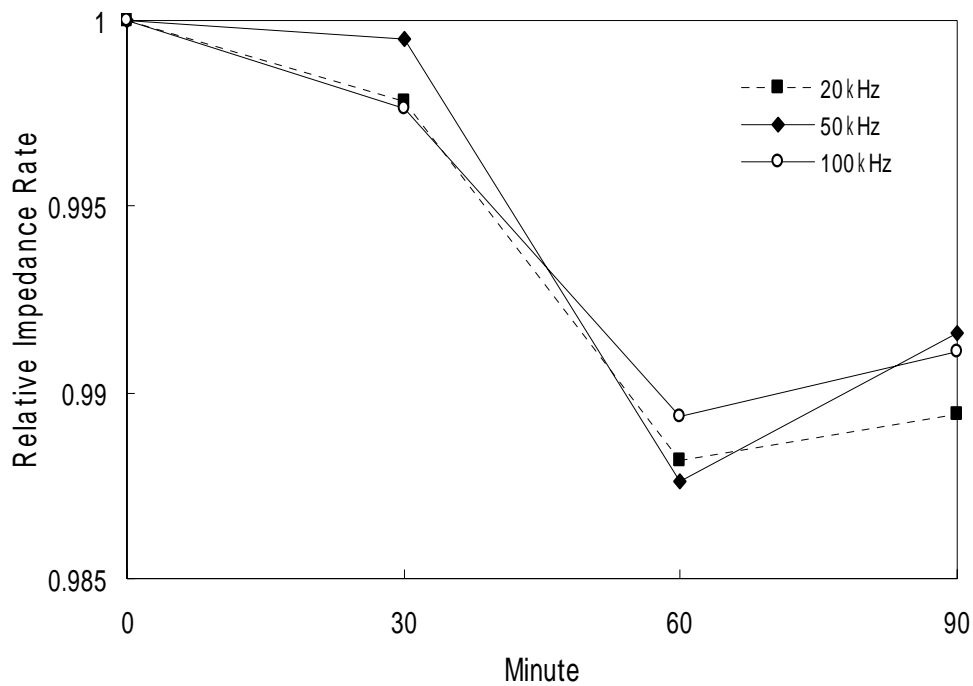
さらに、飲水後60分以降において、下肢部のインピーダンスは上昇傾向を示しているが、これは腎臓による排泄機能が作用し、循環血液からの水分の移動を表していると思われる。よって、飲水前から飲水後60分までの体内の水分動態において水分が細胞外液中に均等に配分されていると仮定し、各部位におけるインピーダンスの変化(表4・6)から各部位の細胞外液量を計算した。各部位の細胞外液量(V_{ECA} 、 V_{ECL} 、 V_{ECT})は、固有抵抗率 $\rho_{EC} = 4.7 (\Omega \cdot \text{cm})$ とし、式(5)、(6)、(7)により求められ、表4・7のような結果となった。



(a)



(b)



(c)

図 4・1 水分負荷によるインピーダンス変化
 (a) 上肢、 (b) 体幹、 (c) 下肢

表 4・6 飲水負荷前と負荷後 60 分のインピーダンス測定値

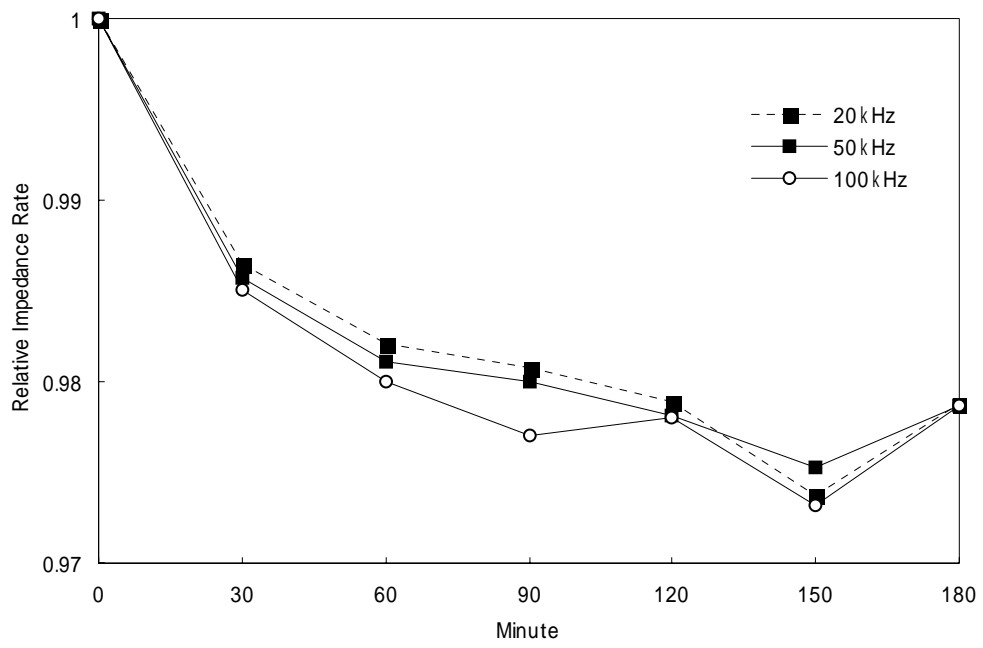
		Resistance ()	
		Before	After
Arm	20kHz	806.5 ± 111.90	799.6 ± 110.12
	50kHz	767.0 ± 113.52	760.3 ± 111.17
	100kHz	727.6 ± 115.46	721.2 ± 112.63
Trunk	20kHz	28.1 ± 3.56	27.8 ± 3.52
	50kHz	26.5 ± 3.68	26.3 ± 3.64
	100kHz	24.9 ± 3.82	24.8 ± 3.77
Leg	20kHz	539.0 ± 22.10	532.7 ± 17.35
	50kHz	504.3 ± 22.04	498.0 ± 15.45
	100kHz	471.3 ± 22.86	466.2 ± 21.55

表 4・7 飲水負荷前と負荷後 60 分の細胞外液量計算値

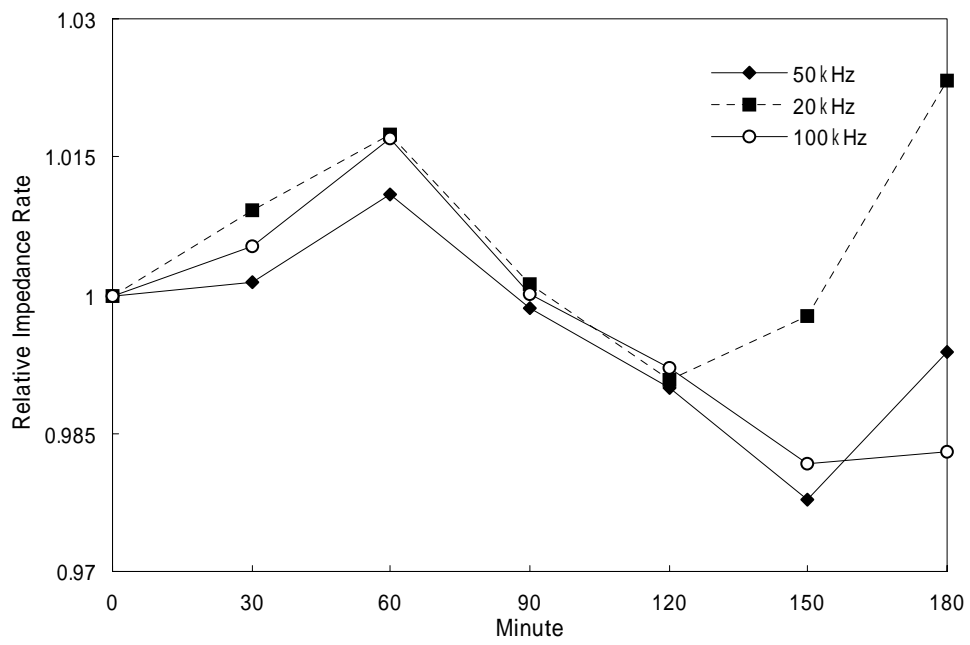
		Extracellular Volumes (liters)	
		Before	After
Arm	20kHz	0.79 ± 0.107	0.80 ± 0.109
	50kHz	0.83 ± 0.120	0.84 ± 0.121
	100kHz	0.88 ± 0.135	0.89 ± 0.137
Trunk	20kHz	12.47 ± 1.558	12.60 ± 1.608
	50kHz	13.25 ± 1.808	13.36 ± 1.843
	100kHz	14.14 ± 2.120	14.23 ± 2.129
Leg	20kHz	2.80 ± 0.117	2.84 ± 0.095
	50kHz	3.00 ± 0.132	3.03 ± 0.096
	100kHz	3.21 ± 0.162	3.24 ± 0.153

4.3.1.2 食事負荷

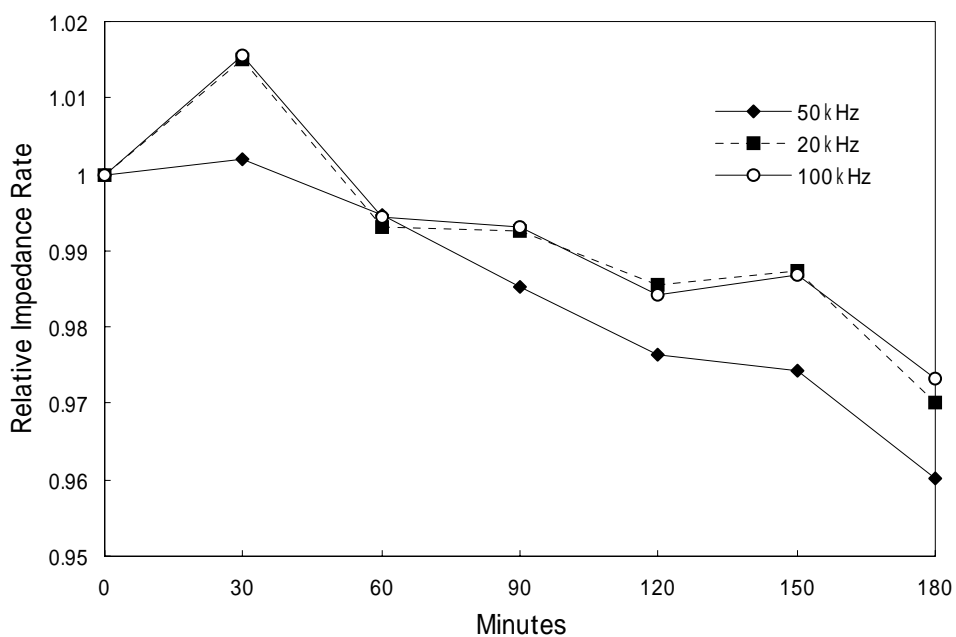
食事負荷による (a) 上肢、(b) 体幹及び (c) 下肢のインピーダンス変化を図 4・2 に示す。これより、図 4・2 (a) は上肢のインピーダンス変化で、負荷後 60 分までは周波数の違いには関係なく穏やかな指数関数的減少傾向を示し、60 分以降は周波数に依存した若干のバラツキを含んだ減少傾向を示した。図 4・2 (b) は体幹のインピーダンス変化で、周波数の違いに関係なく負荷後 60 分までは増加傾向を示し、60 分以降 120 分までは一転して減少傾向を示し、120 分以降は周波数に依存して全く異なった変化を示し、20 kHz では急激に増加し、50、100 kHz では 150 分まで減少し、以降は周波数の現象に伴い増加率は大きくなっている。図 4・2 (c) は下肢のインピーダンス変化で、20、100 kHz のインピーダンス変化はほぼ平行して推移し、負荷後 30 分までは 20、100 kHz で急増し、50 kHz は若干増加傾向を示し、以降は周波数の違いには関係なく減少傾向を示した。



(a)



(b)



(c)

図 4・2 食事負荷によるインピーダンス変化

(a)上肢、 (b)体幹、 (c)下肢

表 4・8 食事負荷前と負荷後 60 分のインピーダンス測定値

		Resistance ()	
		Before	After
Arm	20kHz	526.9 ± 114.74	516.3 ± 116.24
	50kHz	494.8 ± 114.32	481.5 ± 117.53
	100kHz	459.8 ± 105.99	450.1 ± 87.03
Trunk	20kHz	29.2 ± 3.35	28.7 ± 3.22
	50kHz	28.9 ± 2.74	28.5 ± 2.04
	100kHz	25.8 ± 2.37	25.1 ± 1.75
Leg	20kHz	778.9 ± 30.00	769.9 ± 23.65
	50kHz	749.8 ± 28.38	733.7 ± 31.15
	100kHz	701.9 ± 30.14	693.4 ± 17.34

表 4・9 食事負荷前と負荷後 60 分の細胞外液量計算値

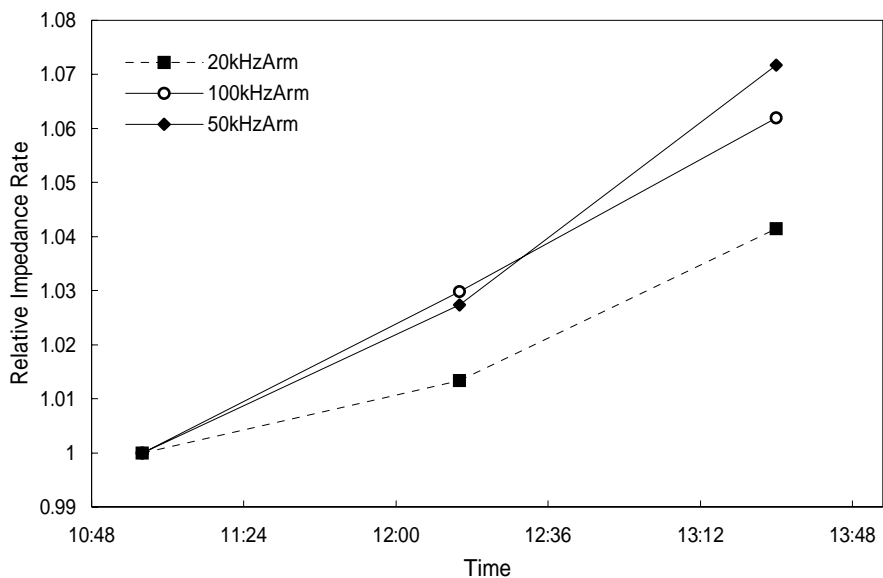
		Extracellular Volumes (liters)	
		Before	After
Arm	20kHz	1.20 ± 0.113	1.22 ± 0.120
	50kHz	1.27 ± 0.128	1.31 ± 0.279
	100kHz	1.37 ± 0.137	1.40 ± 0.118
Trunk	20kHz	14.88 ± 1.681	15.13 ± 2.102
	50kHz	15.06 ± 1.580	15.26 ± 1.372
	100kHz	16.86 ± 1.536	17.32 ± 1.051
Leg	20kHz	1.94 ± 0.149	1.96 ± 1.372
	50kHz	2.01 ± 0.153	2.06 ± 1.503
	100kHz	2.15 ± 0.184	2.18 ± 0.109

健常者群の食事負荷の結果においては、約 500 ml の炭酸系飲料とハンバーグ及びポテトを食したが、飲水負荷に比べて変動要因の絞込みが難しく、他の要因の検討を行う必要があると思われるが、飲水負荷の結果と同様に、食後 60 分で細胞外液である全血管系に食事に伴う水分が分配されたと推察される。したがって、食事前から食後 60 分までの体内の水分動態において水分が細胞外液中に均等に配分されていると仮定し、各部位におけるインピーダンスの変化（表 4・8）から各部位の細胞外液量を計算した。各部位の細胞外液量（ V_{ECA} 、 V_{ECL} 、 V_{ECT} ）は、固有抵抗率 $\rho_{EC} = 47 (\Omega \cdot \text{cm})$ とし、式 (5)、(6)、(7) により求められ、表 4・9 のような結果となった。

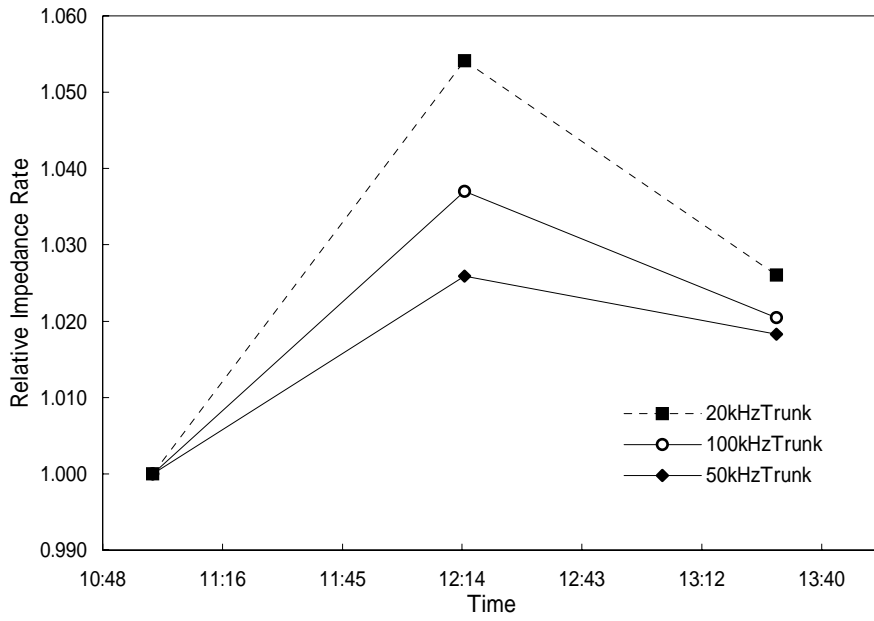
4.3.1.3 発汗負荷

平常時での飲水負荷では、負荷に至るまでの各被験者の生体内水分分布の状況が異なるために、負荷後のインピーダンスの測定では下肢部を除いて変動が大きかった。よって、サウナによる発汗負荷を飲水負荷の前に試行し、被験者間の体内水分分布の状況変動を小さくし、その後に飲水負荷を試行することにより水分

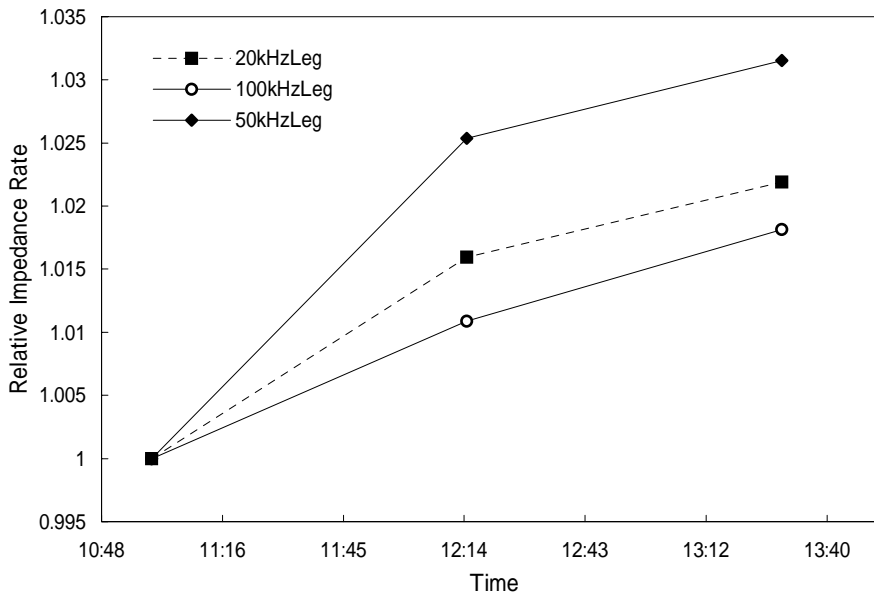
の移動に伴う (a) 上肢、(b) 下肢及び (c) 体幹のインピーダンスの変動が図 4・3 に示したように計測された。ここで、午前 11 時にサウナ負荷前のインピーダンスの基準値を計測し、15 分後にサウナに入り 30 分間のサウナ負荷後、体表面の状態をサウナ前の状態に戻すために 30 分間の休憩を与え、12 時 45 分にインピーダンスの計測を行い、計測後に 500ml の水を摂取し、この 60 分後の 13 時 45 分にインピーダンスの計測を行った。これより、図 4・3 (a) は上肢のインピーダンス変化で、飲水負荷以降も周波数の違いには関係なく穏やかな指数関数的増加傾向を示した。図 4・3 (c) は下肢のインピーダンス変化で、飲水負荷以降も周波数の違いには関係なく穏やかな飽和関数的増加傾向を示した。図 4・3 (b) は体幹のインピーダンス変化で、飲水負荷前は発汗負荷の作用によりインピーダンスは増加し、飲水負荷以降は一転してインピーダンスは減少した。この特性は、増加減少の程度の差はあるけれども周波数の違いに関係なく出現した。



(a)



(b)



(c)

図 4・3 サウナによるインピーダンス変化

(a) 上肢、(b) 体幹、(c) 下肢

この結果から、30分のサウナによる発汗作用により、体水分量は全身で低下し、被験者個人の体重も相対体重比率が 0.985 ± 0.009 となり、有意に ($p < 0.05$) 減少した。さらに、上肢、体幹及び下肢の各部位におけるインピーダンスは、周波数毎に有意に ($p < 0.05$) 上昇した (表4・10)。発汗負荷後60分のインターバル後に飲水負荷を試行したところ、体幹部では各周波数においてインピーダンスが低下した。しかし、上肢部では各周波数において更なるインピーダンスの上昇傾向を示し、下肢部では各周波数においてインピーダンスの上昇緩和が認められた。これより、サウナによる体水分量の枯渇の修正は、飲水により体幹部の細胞外液が優先して行われ、次に下肢、上肢の順番で修正されると思われた。したがって、各部位におけるインピーダンスの変化 (表4・10) から、各部位の細胞外液量 (V_{ECA} 、 V_{ECL} 、 V_{ECT}) は、前述の実験結果と同様に、固有抵抗率 $\rho_{EC} = 47 (\Omega \cdot \text{cm})$ であることから、式(5)、(6)、(7)により求められ、表4・11のような結果となった。

表4・10 サウナによる枯渇時とその後の飲水時のインピーダンス測定値

		Resistance ()		
		Before Sauna	After Sauna	After Drink
Arm	20kHz	672.6 ± 81.92	693.3 ± 84.43	718.2 ± 83.56
	50kHz	609.5 ± 81.26	624.8 ± 70.43	652.0 ± 79.26
	100kHz	603.1 ± 73.33	621.0 ± 75.22	640.1 ± 74.98
Trunk	20kHz	29.4 ± 2.53	31.0 ± 3.39	30.2 ± 2.91
	50kHz	24.4 ± 1.21	25.1 ± 1.66	25.2 ± 1.82
	100kHz	26.9 ± 2.61	27.8 ± 2.87	27.4 ± 2.83
Leg	20kHz	474.3 ± 64.02	423.2 ± 61.14	485.7 ± 75.36
	50kHz	437.5 ± 63.57	448.5 ± 61.94	445.5 ± 64.72
	100kHz	418.2 ± 56.63	423.2 ± 61.14	426.6 ± 65.38

表 4・1 1 サウナによる枯渇時とその後の飲水時の細胞外液量計算値

		Extracellular Volumes (liters)		
		Before Sauna	After Sauna	After Drink
Arm	20kHz	1.11 ± 0.136	1.08 ± 0.139	1.04 ± 0.129
	50kHz	1.23 ± 0.164	1.20 ± 0.145	1.15 ± 0.150
	100kHz	1.24 ± 0.152	1.21 ± 0.154	1.17 ± 0.146
Trunk	20kHz	13.05 ± 1.115	12.42 ± 1.327	12.73 ± 1.221
	50kHz	15.65 ± 0.781	15.28 ± 1.035	15.20 ± 1.072
	100kHz	14.31 ± 1.384	13.82 ± 1.389	14.04 ± 1.448
Leg	20kHz	2.21 ± 0.274	2.48 ± 0.337	2.16 ± 0.310
	50kHz	2.40 ± 0.316	2.33 ± 0.299	2.35 ± 0.318
	100kHz	2.50 ± 0.315	2.48 ± 0.337	2.46 ± 0.352

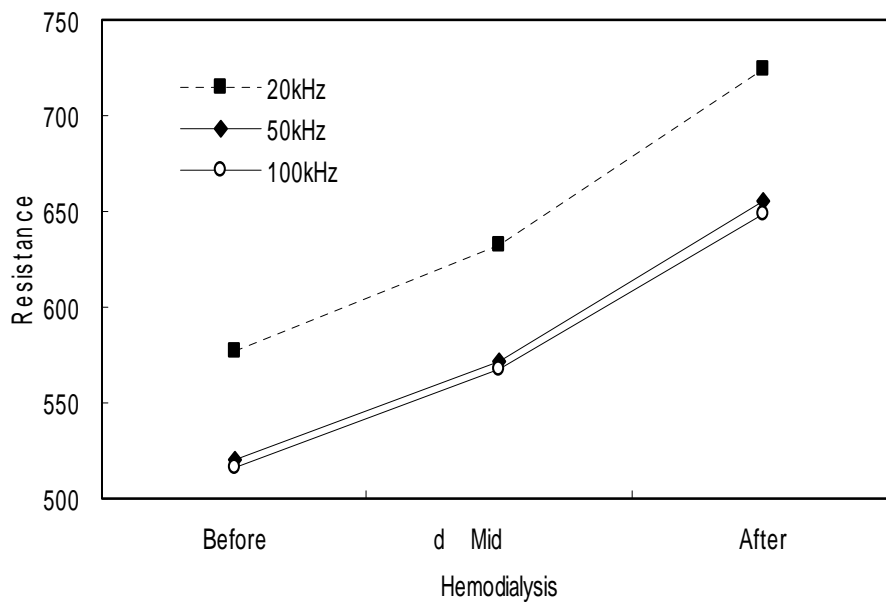
4.3.2 透析患者群

4.3.2.1 バイオインピーダンス計測

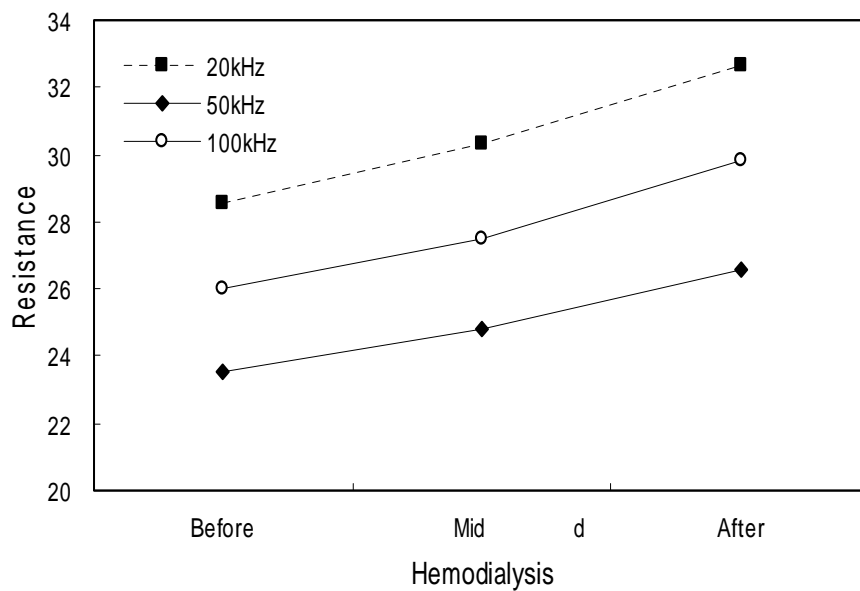
透析患者 8 人の透析前後の体重測定時及び透析治療時の途中に、(a)上肢、(b)下肢及び(c)体幹におけるバイオインピーダンスを 20 kHz、50 kHz 及び 100 kHz の各周波数において測定し、測定結果の平均を図 4・4 に示した。周波数毎の身体の各測定部位におけるインピーダンス変化の平均は、人工透析療法による水分の除去に伴い、一定の増加傾向を示した。ここで、図 4・4 (a)の上肢におけるインピーダンスの変化では、20 kHz、50 kHz、100 kHz の各周波数においてほぼ平行に推移したが、20 kHz のみがインピーダンスのレベルの違いを示した。図 4・4 (b)、(c)の下肢及び体幹におけるインピーダンスの変化では、各周波数に応じたインピーダンスレベルにおいてほぼ平行に推移しているが、上肢、下肢に比べ体幹での変化は若干緩やかと思われる。

ここで、限外濾過による血液浄化療法により患者血液から過剰の水分が除去され、上肢、体幹及び下肢のいずれの部位においてもインピーダンスが増加した。この結果から、各部位におけるインピーダンスの変化(表 4・1 2)から、各部位の細胞外液量 (V_{ECA} 、 V_{ECL} 、 V_{ECT}) は、前述の実験結果と同様に、固有抵抗

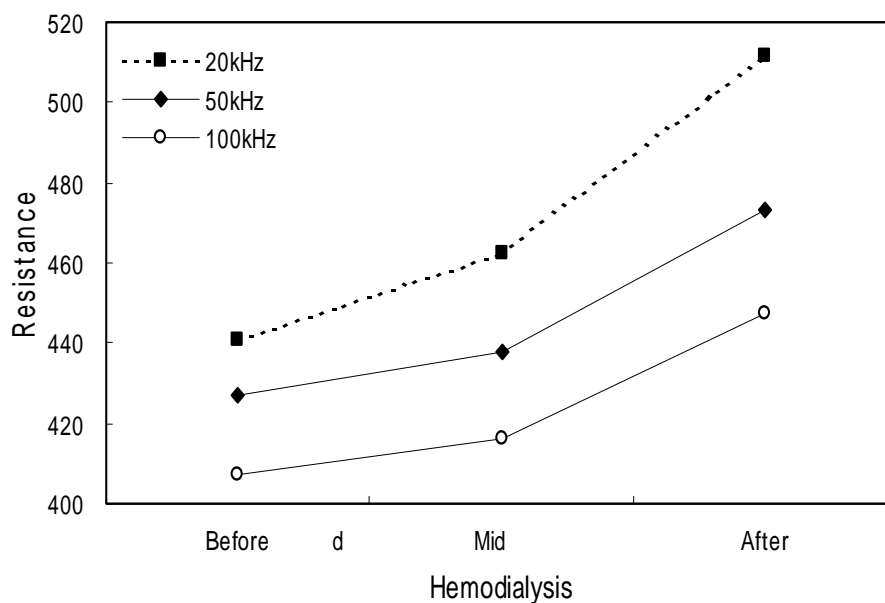
率 $\rho_{EC} = 47 (\Omega \cdot \text{cm})$ であることから、式(5)、(6)、(7)により求められ、表4・13のような結果となった。



(a)



(b)



(c)

図 4・4 透析治療におけるインピーダンス変化

(a) 上肢、(b) 体幹、(c) 下肢

表 4・1 2 血液浄化療法におけるインピーダンス測定値

		Resistance ()		
		Before E CUM	In Treatment	After E CUM
Arm	20kHz	576.6 ± 113.77	633.1 ± 108.83	724.7 ± 106.20
	50kHz	520.1 ± 91.26	571.9 ± 91.01	655.6 ± 94.25
	100kHz	516.7 ± 103.47	566.9 ± 97.43	648.2 ± 92.60
Trunk	20kHz	28.6 ± 7.46	30.3 ± 7.15	32.6 ± 8.11
	50kHz	23.6 ± 7.21	24.8 ± 6.49	26.6 ± 7.53
	100kHz	26.0 ± 7.32	27.5 ± 7.20	29.8 ± 8.39
Leg	20kHz	440.6 ± 115.88	462.5 ± 116.71	511.8 ± 131.14
	50kHz	426.9 ± 76.77	438.1 ± 91.63	473.0 ± 126.56
	100kHz	407.1 ± 83.02	416.2 ± 93.35	447.4 ± 121.11

E C U M : Extracorporeal Ultrafiltration Method

表 4・1 3 血液浄化療法における細胞外液量計算値

		Extracellular Volumes (liters)		
		Before E CUM	In Treatment	After E CUM
Arm	20kHz	1.71 ± 0.195	1.56 ± 0.203	1.37 ± 0.213
	50kHz	1.90 ± 0.193	1.73 ± 0.209	1.51 ± 0.234
	100kHz	1.91 ± 0.222	1.74 ± 0.227	1.53 ± 0.232
Trunk	20kHz	14.76 ± 2.564	13.89 ± 2.153	12.90 ± 1.755
	50kHz	17.85 ± 2.502	16.93 ± 2.144	15.84 ± 1.941
	100kHz	16.26 ± 3.023	15.31 ± 2.363	14.15 ± 2.122
Leg	20kHz	3.55 ± 0.945	3.37 ± 0.862	3.05 ± 0.798
	50kHz	3.64 ± 0.638	3.55 ± 0.758	3.31 ± 0.939
	100kHz	3.82 ± 0.766	3.74 ± 0.851	3.49 ± 0.974

E CUM: Extracorporeal Ultrafiltration Method

表 4・1 4 (a) 身体的な特徴・(b) 膠質浸透圧とヘマトクリットの測定結果

(a)		(b)	
Mean ± SD		Mean ± SD	
Age(yr)	62.0 ± 9.6	Weight(kg) Before	44.33 ± 6.211
Height(cm)	158.2 ± 9.90	After	42.25 ± 5.815
Lengh(cm)	Arm 51.63 ± 4.516	COP(mmHg) Before	21.04 ± 2.059
	Trunk 46.24 ± 4.735	Affter	25.25 ± 2.703
	Leg 75.74 ± 3.719	PO(mmHg) Before	314.17 ± 8.869
Circumference(cm)	Arm 22.16 ± 4.682	Affter	297.04 ± 4.630
	Trunk 65.37 ± 9.186	Hematocrit (%) Before	27.55 ± 3.980
	Leg 43.87 ± 7.121	Affter	31.08 ± 4.319

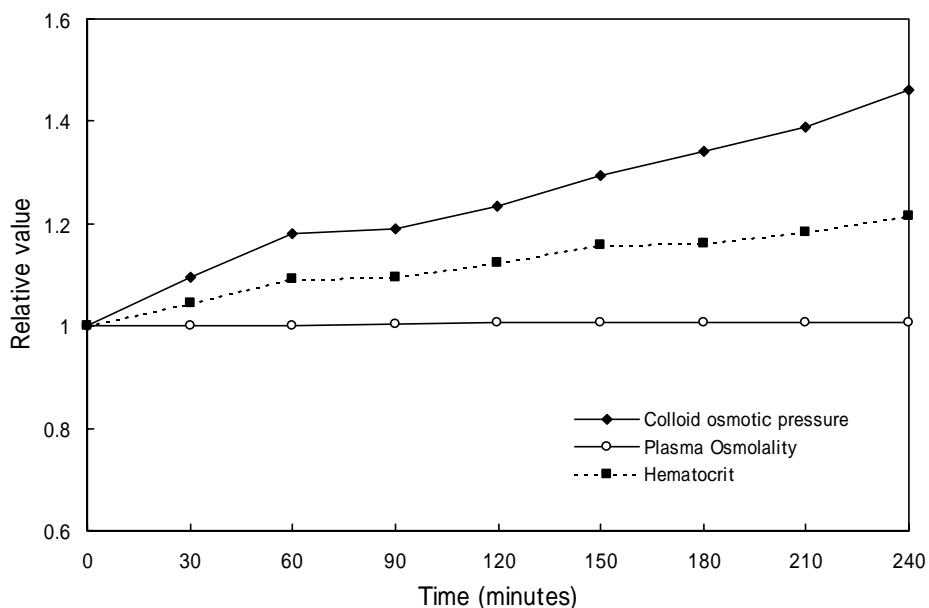


図 4・5 限外濾過による血液指標の変化

4.3.2.2 膠質浸透圧計測

被検患者の身体的特徴と透析療法前後における透析指標の測定結果を表 4・14 に示す。ここで、透析指標は限外濾過による血液浄化療法の実施前後における患者体重、膠質浸透圧、血漿浸透圧及びヘマトクリット値である。血漿浸透圧は約 290 mmHg であり、その大部分が血漿中に溶解している電解質によって維持されており、膠質浸透圧は約 28 mmHg であり、血漿蛋白質、特にアルブミンによる浸透圧である。また、これらの指標の中で、細胞外液量の直接的な指標である血液中の膠質浸透圧、血漿浸透圧及びヘマトクリット値の経時的な相対値を図 4・5 に示す。

ここで、限外濾過による血液浄化療法は、透析液を使用せず限外濾過のみで水分と溶質を除去する方法であり、限外濾液とともに分子量約 1,000 以下の溶質を血漿と同濃度で均等に除去する。この方法により、生体内の Na 濃度を変えずに過剰の水分を除去することができるので、血漿浸透圧は変わらず一定となるが、血液の濃縮効果によりヘマトクリット値が上昇し、血漿蛋白濃度も上昇するので膠質浸透圧は時間経過とともに上昇する。この限外濾過の特性は図 4・5 の結果から確認することができる。

この結果から、限外濾過による血液浄化療法の開始から60分間では、膠質浸透圧が線形に増加しているため、血液中の過剰な水分がこの期間に除去されたことを示している。次に60分から90分まででは、膠質浸透圧は一定となっているため、血液中の水分の除去速度と組織(細胞)から血管内への水分の移動速度が釣り合っていることを示している。さらに、90分以降では再び膠質浸透圧が線形に増加しているため、組織(細胞)から血管内への水分の移動速度が減少し、血液中の水分の除去速度と組織から血管内への水分の移動速度との差により水分が除去されている。

4.4. 考察

4.4.1 健常者群

健常者による飲水負荷と食事負荷によるインピーダンスの測定結果にバイオインピーダンスモデルを適用し細胞外液量を求めた結果(表4.7、表4.9)から、周波数毎に各部位の合計としての細胞外液量とその増加量を求め、表4.15に示した。この飲水負荷の結果から、20kHzでは 177 ± 81 ml、50kHzでは 158 ± 61 ml、100kHzでは 126 ± 69 mlとなり、飲水量500mlに比較して、10～50%と非常に小さなものであり、周波数の増加に伴い、細胞外液量は低下している。また、食事負荷においては、20kHzでは 294 ± 177 ml、50kHzでは 278 ± 156 ml、100kHzでは 511 ± 232 mlとなり、偶発誤差の非常に大きい結果となった。健常者における飲水負荷試験は、クレアチニン・クリアランス等の腎機能評価試験で実施され、負荷された水分は消化器系より速やかに吸収され、循環血液量の増大により腎臓から速やかに排泄されるため、この結果から循環血液量の変化を計測することができると思われる。しかし、測定周波数における細胞外液の測定に最も有効である周波数の決定には至らなかった。また、食事負荷試験は、食事による消化器系すなわち体幹での循環血液量の増加と食餌性の水分による循環血液量の増加を検討するために実施し、図4.2のインピーダンスの変化及び細胞外液量の変化からは、偶発誤差が大きく循環血液量の変化を

各周波数においても確認することはできなかった。

サウナによる水分枯渇と飲水による水分供給の負荷試験では、被験者間の体内水分の分布状況を枯渇化し、その後の飲水による循環血液量の変動を検討するためにインピーダンス計測を実施した。図4・3のインピーダンス計測結果より、飲水負荷後の変動は体幹部において認められ、500 mlの飲水による細胞外液の増加は、20 kHzでは 434 ± 158 ml、50 kHzでは 299 ± 112 ml、100 kHzでは 335 ± 146 mlとなり、口渇による飲水では細胞外液である循環血液量の補正が上肢、下肢より体幹で最初に行われ、各周波数での増加量で飲水量に最も近いのは20 kHzでの測定値であった。

表4・15 飲水負荷と食事負荷による細胞外液量の変化とその増加量

Load of Drink		Extracellular Volumes (liters)	
		Before	After
Sum of Segments	20kHz	16.06 ± 1.782	16.24 ± 1.811
	50kHz	17.08 ± 2.060	17.24 ± 2.060
	100kHz	18.23 ± 2.416	18.36 ± 2.419
Difference of before and after	20kHz	0.177 ± 0.0814	
	50kHz	0.158 ± 0.0611	
	100kHz	0.126 ± 0.0685	
Load of Meal		Extracellular Volumes (liters)	
		Before	After
Sum of Segments	20kHz	18.013 ± 0.3342	18.306 ± 0.2017
	50kHz	18.342 ± 0.0593	18.621 ± 0.1462
	100kHz	20.379 ± 0.3063	20.891 ± 0.1601
Difference of before and after	20kHz	0.294 ± 0.1770	
	50kHz	0.278 ± 0.1563	
	100kHz	0.511 ± 0.2315	

これより、体内の水分分布が安定状態にあるときに、外的要因による全身性の発汗作用により水分が対外に排泄された場合、体幹部においては水分排泄に伴い体重が減少し、それと同時に細胞外液の減少によってバイオインピーダンスが上昇し、これには図4.6に示すような、強い直線性が認められた。すなわち、性別、年齢、身長、

体重等の身体的特徴で差の無い被験者に対し、サウナによる生体内水分の枯渇とその後の飲水といった体幹部における細胞外液の微小変化に伴うバイオインピーダンスの変化は、その限定された領域において直線性を示し、相関係数は20 kHzで0.9935、50 kHzで0.8190、100 kHzで0.9997となった。これより、被験者を身体的特徴により限定することで、体重変化に伴うインピーダンスの変化を推察することが可能となった。さらに、各部位におけるインピーダンスの計測値にバイオインピーダンスモデルを適用し、各部位の細胞外液量を求めることにより体全体の細胞外液量を推定することが可能となった。また、体全体の細胞外液量から各部位が占める割合を周波数毎に求め、20 kHzでは上肢が0.067、体幹が0.791、下肢が0.142となり、50 kHzでは上肢が0.063、体幹が0.812、下肢が0.125となり、100 kHzでは上肢が0.068、体幹が0.792、下肢が0.140となった。

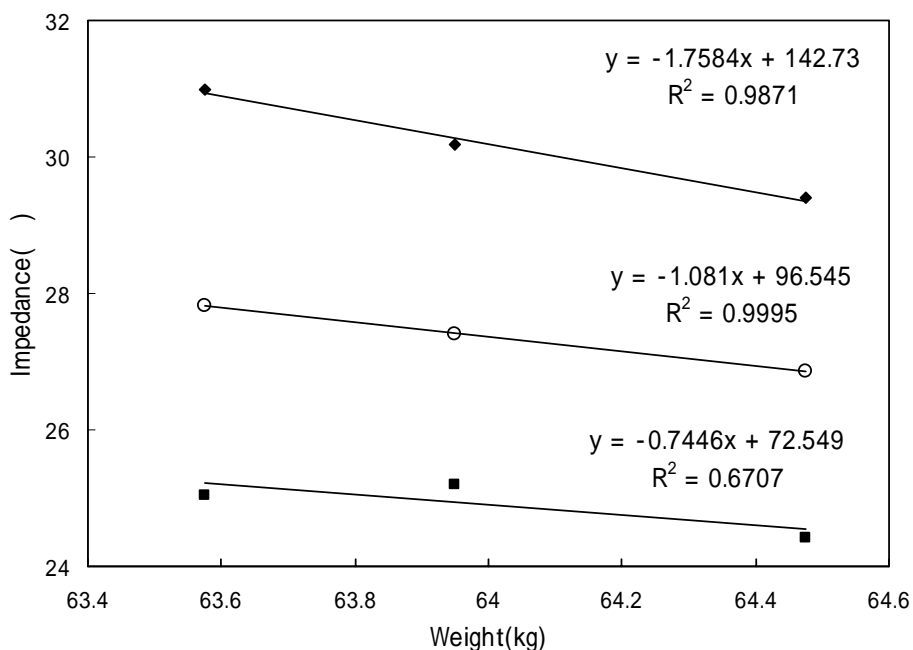


図4・6 体重と体幹のインピーダンス計測値との関係

◆:20kHz, ■:50kHz, ○:100kHz

4.4.2 透析患者群

健常者群の生体インピーダンスの測定結果では、生体内水分量の定常状態に飲水等による水分負荷を試行した場合は、細胞外液貯留状態に応じた部位での生体インピーダンスの低下が認められ、一定時間後に腎からの排泄を示唆する結果も認められた。さらに、生体内水分量の定常状態から枯渇状態にいたる日常的負荷に、さらに、水分負荷を試行した場合は、細胞外液量の不足が体重の減少を直接的に反映し、これに伴う生体インピーダンスの変動と強相関性の線形関係を示した。これらの知見をもとに、透析患者において限外濾過による血液浄化療法を施行し、施行前後及び施行中のインピーダンスを測定し、それにバイオインピーダンスモデルを適用し細胞外液量を求め（表4・10、表4・11）、血液浄化療法施行前後における各周波数に対する細胞外液量の減少量を求めた。この結果と血液浄化療法の除水量を比較したところ、被験者、測定周波数各々において大きな差異が生じた。したがって、除水量を血液浄化療法施行前後の細胞外液量の変化量として細胞外液の固有抵抗率 ρ_{EC} を求めたところ、20 kHz では $45.3 \pm 4.22 \Omega m$ 、50 kHz では $44.1 \pm 9.19 \Omega m$ 、100 kHz では $43.0 \pm 5.69 \Omega m$ となり、これらを表4・16に示した。

表4・16 血液浄化療法施行前後における細胞外液の変化量と除水量および細胞外液の抵抗率の計算値

Subjects	Sum of Segmental ECV result before and after ECUM (liters)			Removed water by ECUM (liters)	$\rho_{EC} (\Omega \cdot m)$		
	20kHz	50kHz	100kHz		20kHz	50kHz	100kHz
1	3.230	3.180	3.299	3.0	43.7	44.3	42.7
2	2.842	3.936	2.936	2.6	45.6	33.1	44.2
3	4.536	3.702	4.402	3.8	39.4	48.2	40.6
4	1.499	1.651	1.568	1.5	47.0	42.7	45.0
5	3.275	3.271	3.163	3.3	47.4	47.4	49.0
6	3.609	2.404	4.686	2.8	39.7	60.0	30.8
7	2.552	4.466	2.802	2.6	51.7	30.7	48.5
8	3.234	3.336	3.621	3.3	48.0	46.5	42.8
				Mean	45.3	44.1	43.0
				SD	4.22	9.19	5.69

ECUM: Extracorporeal Ultrafiltration Method

この結果より、腎機能が途絶した透析患者において、過剰水分と過剰の電解質により生体内の細胞外液の固有抵抗率は、健常者の $4.7 \Omega \cdot \text{cm}$ に比べて小さくなり、透析患者の透析前後のバイオインピーダンスの計測においてはこの固有抵抗率を用いる必要がある。また、血液中の水分の移動を計測する場合には低周波数の微弱電流を用いるのが最も有効であると思われる。

次に、限外濾過の特性である図 4・5 の知見から、経時的な膠質浸透圧の変化を図 4・7 に示す。開始から 60 分間のステージ I の期間では、膠質浸透圧は線形回帰直線

$$y = 4.8889x + 23.2 \quad (r = 1.0) \quad (19)$$

に従い増加し、血液中の過剰な水分が 15.0 (ml/min) の速度で除去されたことを示している。次に、60 分から 90 分のステージ II の期間では、膠質浸透圧は一定 ($y = 27.6 \text{ (mmHg)}$) となっているので、血液中の水分の除去速度と組織(細胞)から血管内への水分の移動速度が釣り合っていることを示しており、90 分以降のステージ III の期間では、再び膠質浸透圧は線形回帰直線

$$y = 2.7429x + 23.778 \quad (r = 1.0) \quad (20)$$

に従い増加し、組織から血管内への水分の移動速度が減少し、血液中の水分の除去速度と組織から血管内への水分の移動速度との差により水分が除去されている。

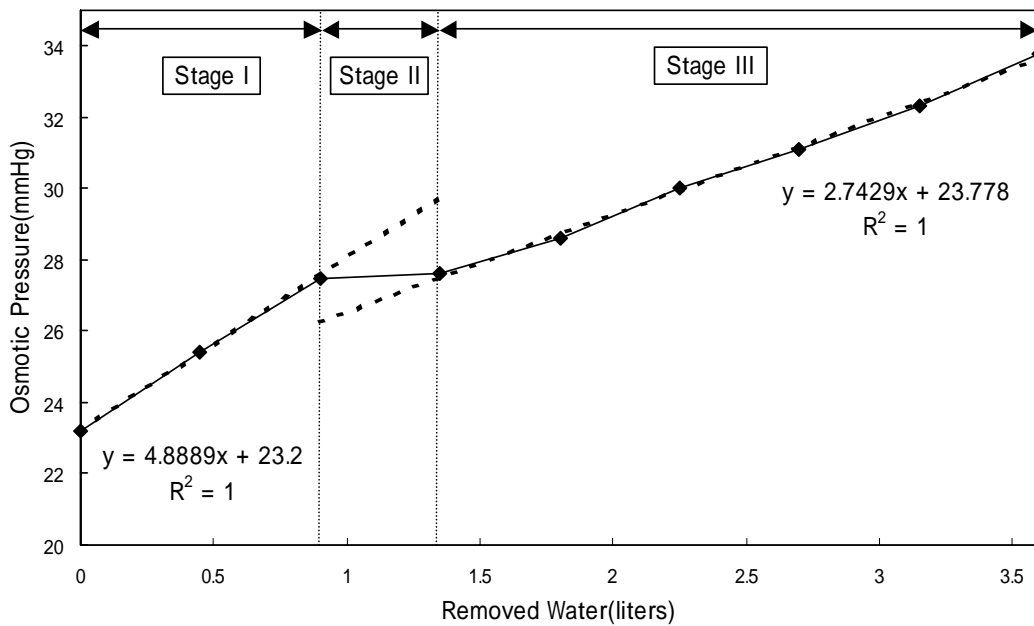


図 4・7 除水量と血漿膠質浸透圧との関係

本研究の主要命題である、腎機能が廃絶した透析患者において、バイオインピーダンスの計測結果である表 4・16 と膠質浸透圧の測定結果である図 4・7 から、循環血液量の変化に伴う膠質浸透圧の変化量から、インピーダンスの変化を検討する。ここで図 4・7 の各ステージにおいて、循環血液内の血漿浸透圧 π_E は E C U M の施行において常に一定であるので、血管内の過剰な水分の除去により膠質浸透圧 π_{Ec} は増加し、電解質浸透圧 π_{Ei} は減少する。ここで、血管内の膠質浸透圧の基準値を π_{EB} とし、細胞内の膠質浸透圧の基準値を π_{IB} とする。これより血管内の膠質浸透圧は各ステージにおいて、

① 血管内の膠質浸透圧 $\pi_{Ec} < \pi_{EB}$ のとき、

$$\frac{dv_E}{dt} = -w, \quad \frac{dv_I}{dt} = 0$$

となる。ただし、 w は除水速度である。ここで、E C U M 施行前の循環血液量を V_{E0} とすると、

$$v_E(t) = V_{E0} - wt$$

となる。

② 血管内の膠質浸透圧 $\pi_{Ec} = \pi_{Eb}$ のとき、

$$\frac{dv_E}{dt} = -\frac{dv_I}{dt} - w, \quad \frac{dv_I}{dt} = -w$$

となり、ECUM施行前の細胞内液量を V_{I0} とすると、

$$v_E(t) = 0, \quad v_I(t) = V_{I0} - wt$$

となる。ここで、細胞内の水分が細胞外に移動し、細胞内の膠質浸透圧が $\pi_{Ic} = \pi_{Ib}$ となったとき、細胞内からの水の流出速度は小さくなる。

③ 血管内の膠質浸透圧 $\pi_{Ec} > \pi_{Eb}$ のとき前述の水移動モデルが適応でき、

$$v_E(t) = \frac{k_I}{1-k_I} V_{E0} + V_{I0} e^{-k_I t} - wt$$

となる。この血管内の容積変化により、各条件における膠質浸透圧 $\pi_{Ec}(t)$ は次のようになる。

$$\textcircled{1} \quad \pi_{Ec}(t) = \frac{C_E}{v_E(t)} RT = \frac{C_E RT}{V_{E0} - wt}$$

$$\textcircled{2} \quad \pi_{Ec}(t) = \text{const.}$$

$$\textcircled{3} \quad \pi_{Ec}(t) = \frac{C_E}{v_E(t)} RT = \frac{C_E RT}{\frac{k_I}{1-k_I} V_{E0} + V_{I0} e^{-k_I t} - wt}$$

ここで、 C_E は血液中の膠質量、 R は気体定数、 T は絶対温度であり、 C_E 、 R 、 T は正の定数であり、これより膠質浸透圧の逆数は図4・8に示すような経時的な増加関数となる。

これより、条件①の膠質浸透圧の逆数の時間変化は、

$$y = 0.04298 - 0.000112t$$

となり、条件③の膠質浸透圧の逆数の時間変化は、

$$y = 0.04017 - 0.000044t$$

となる。

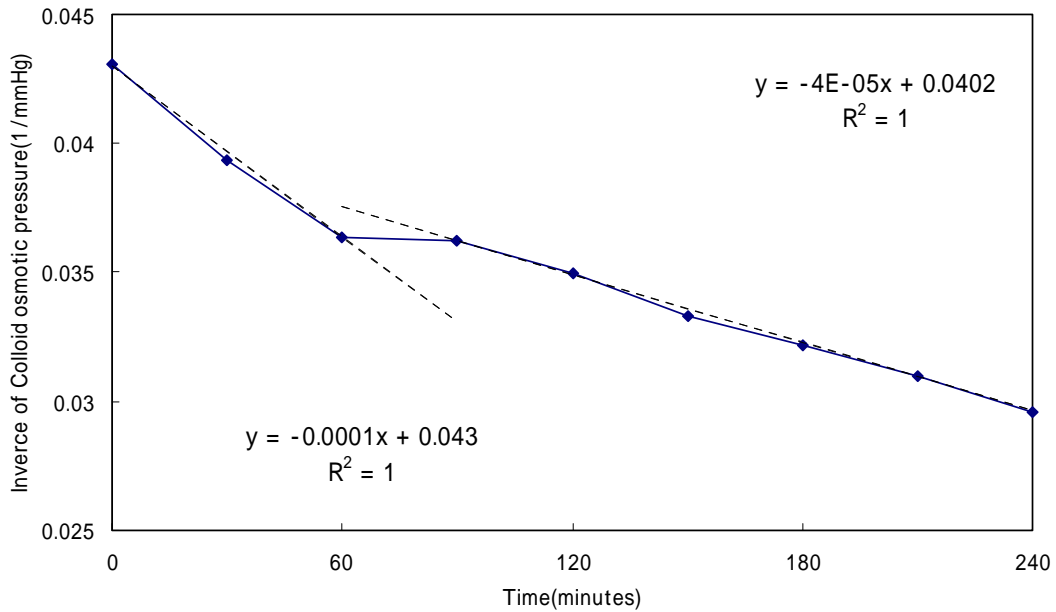


図 4・8 血漿膠質浸透圧の逆数の時間変動

ここで、ECUMによる除水速度は $W = 15\text{ml/min}$ であるので、条件①の膠質浸透圧の式より

$$C_{ERT} = 133.9286, V_{E0} = 5.756 \text{ [l]}$$

となる。条件③の膠質浸透圧の式より指数関数の項を時定数 τ で近似すると

$$k_I = 2.07 \text{ [min}^{-1}\text{]}, \frac{\alpha}{e} V_{lo} = 0.009107 \text{ [l/min]}$$

となる。ここで α は細胞内から血管内への水移動の正の速度定数である。

次に、細胞外液量に占める循環血液量の割合を R_B とし、細胞外液量の各部位に占める割合を r_{arm} 、 r_{trunk} と r_{leg} とする。これより、前述のバイオインピーダンスモデルにより、測定各部位の細胞外液量は

$$V_{ECA} = \frac{r_{arm}}{R_B} v_E(t), V_{ECT} = \frac{r_{trunk}}{R_B} v_E(t), V_{ECL} = \frac{r_{leg}}{R_B} v_E(t)$$

となる。

浄化療法の前後での計算値は、有意差が認められず ($p < 0.05$)、各周波数において満足できるものであった。これより血液浄化療法前のインピーダンスの測定値は、各周波数において上肢では 500Ω 、体幹では 25Ω 程度まで許容できると思われる。

表 4・18 部位別インピーダンスの測定値と計算値との比率

		Ratio	
		Before ECUM	After ECUM
Arm	20kHz	-0.156	-0.021
	50kHz	-0.030	0.121
	100kHz	-0.120	0.022
Trunk	20kHz	-0.171	0.057
	50kHz	-0.045	0.235
	100kHz	-0.138	0.097
Leg	20kHz	0.115	0.398
	50kHz	0.273	0.674
	100kHz	0.161	0.538

4.5. 結語

健常者群のバイオインピーダンスの測定結果では、生体内水分量の定常状態に飲水等による水分負荷を試行した場合は、細胞外液貯留状態に応じた部位での生体インピーダンスの低下が認められ、一定時間後に腎からの排泄を示唆する結果も認められた。さらに、生体内水分量の定常状態から枯渇状態にいたるサウナ負荷に、水分負荷を試行した場合は、細胞外液量の不足と供給が体重の減少・増加を直接的に反映し、この微小変化を反映するバイオインピーダンスの変動は、身体的特徴等の限定された条件の下で強相関の直線性を示した。これらの負荷試験の測定結果において、バイオインピーダンスモデルの有用性が確認され、生体インピーダンスの変動に伴う細胞外液量の変化を求めることができた。

透析患者群のバイオインピーダンスの測定結果では、血液浄化療法前後における体液量の過剰状態から除水による体液量の減少をバイオインピーダンスの増加として確認することができた。また、膠質浸透圧の測定結果では、治療時間内の膠質浸透圧の経時的変動に水分動態モデルを適用し、除水による循環血液量の経時的変動を求めることができた。この循環血液量の計算値から細胞外液量を計算し、これにバイオインピーダンスモデルを適用することにより、膠質浸透圧の変動に比例した上肢、体幹、下肢のインピーダンス値を求めることができた。この計算結果とインピーダンスの測定結果を比較検討したところ、上肢、体幹においては有意差がないことが確認され、生体インピーダンス計測により体液量の過不足状態の管理、透析間の水分摂取許容量の決定、基準体重の設定及び除水量の決定等を示唆する結果を得ることができた。

したがって、今後、透析患者群の生体インピーダンスの計測において、

- ① 低、中、高周波数領域におけるインピーダンスの時系列計測
- ② 患者の身体的特徴（体重・身長・上肢長・体幹長・下肢長）の測定
- ③ 血液浄化療法導入時の膠質浸透圧の時系列計測

を実施することにより、体液量の過不足状態の管理、透析間の水分摂取許容量の決定及び基準体重の設定を行うことができると思われる。

第5章 結論

本論文は、生体内物質の体内動態をモデル化し、そのモデルに数理的解析を施すことにより、生理機能の異常や疾病に伴う生体内物質の動態変化を是正、改善することを目的とし、生体成分としてコレステロール、ブドウ糖及び水の動態に着目し、モデルの有効性と効果について検討を加えた。

第2章の胆汁酸動態においては、高コレステロール血症の発生機序及び治療を理解するために、生体内の標的物質であるコレステロールの体内動態を数理モデルにより記述することは、コレステロールの生体内の存在形式とそれに伴う体内動態の複雑さから非常に難しいものである。したがって、コレステロール代謝機構の中心的役割を演じている肝臓の機能に着目し、臨床的知見を元に測定対象と実験系を工夫することにより、数理モデルを簡略化し、コレステロール代謝におけるモデルの有効性を検証した。ここで、肝臓は、コレステロールとリポ蛋白の骨格を成すアポ蛋白の合成を行うとともに、受容体を介して腸管から吸収された外因性コレステロールや末梢組織コレステロールを取り込む。取り込まれたコレステロールの一部は胆汁酸に異化され、一部はそのまま胆汁中に排泄され、その一方で肝臓に蓄積されるものや超低比重リポ蛋白(VLDL)として血中に放出される。よって、肝コレステロール代謝回転の統御はコレステロールからの胆汁酸の生合成過程と胆汁酸の腸肝循環メカニズムにより調節されているので、その破綻により血清コレステロール異常が成立することになる。したがって、肝機能の低下に伴いコレステロールから胆汁酸への異化が低下し、これにより血清コレステロールのレベルが上昇するとの臨床的知見から、消化器系から循環血中への胆汁酸の吸収過程、循環血中から肝臓への胆汁酸の移行代謝過程をコンパートメント・モデルとして記述し、肝臓と腸管の各々の過程における胆汁酸の移動速度を生理的指標として求めた。この指標の臨床的評価は、急性肝炎等の肝胆道系疾患において、肝機能の状態に応じて増減することが確認されており、本研究では、新たにサプリメントの効果としての有用性が確認され、サプリメントのコレステロール低下作用を定量的に評価できることが明らかになった。すなわち、胆汁酸動態モデルによる本手法のインデックスは、腸管、肝臓の生理的機能を定量的に

評価する先駆的な研究であり、高コレステロール血症の病態レベルや治療薬の薬理効果を定量的に評価するだけでなく、健康増進に欠かせないサプリメントのコレステロール低下作用を定量的に評価することができる。この結果から、胆汁酸動態モデルによる研究は、生体内物質の体内動態を数理モデルにより検証する際に、目的とする物質の体内動態をモデル化することが困難な場合には、関連する物質の動態によるモデル化を検討し、この物質の動態を数理モデル化することが可能な場合は、実験系を工夫することにより、目的物質の体内動態を間接的に評価することができる。

第3章のブドウ糖代謝系において、健常人では、ブドウ糖とインスリンの相互作用により、フィードバック機構を含めたホメオダイナミクスにより、早朝空腹時の血糖値は基準値範囲内に抑えられ、周期的に変動している。本研究におけるブドウ糖とインスリンとの相互作用により記述されたモデルにより、健常人の食事等における血液中のブドウ糖の動態や、規則正しい生活習慣における周期的なブドウ糖の経時的変動を解析することは可能であった。しかし、糖尿病の病態である高血糖状態の継続は、ブドウ糖代謝系におけるホメオダイナミクスを破綻し、早朝空腹時血糖値の変動を不連続に増大させる。よって、このような疾病による代謝過程の変動を時間的変化の不規則性から前述のモデルでは再現することは困難であった。したがって、糖尿病、すなわち、高血糖状態における血液中ブドウ糖の動的性質の時系列変動がカオス的性質を有するかを判定し、非線形時系列解析から得られるリアプノフ指数等の諸指標により定量化し、糖尿病の治療に応用するために予測ステップ毎の血糖値を予測することを試みた。しかし、決定論的カオスの特徴である長期予測不能性より予測精度は低く、再構成状態空間への変換を基に時系列解析の特徴量を再検討したが、有意差は得られなかった。ここで、対象データである血糖値は、マクロな系に從属し情報量としては有限であり、血糖値の時系列データの非線形性を生み出す系のダイナミクスを解明することは不可能であるので、ブドウ糖代謝系に存在する調節系を利用して生体内部・外部の環境を制御しカオスダイナミクスの安定を図った。すなわち、血糖値変動の要因である内部、外部の環境因子を軽減するために、ブドウ糖-インスリン代謝系を表す数理モデルを組み込んで、睡眠時のホメオダイナミクスの安定を図るとともに、糖尿病の患者自身が予測血糖値を認識することにより最適なインスリン投与

量を計算し、インスリンの分泌と抵抗性との体内バランスを図り、生活習慣を規定する食事などの環境要因の変動を自己管理により抑え、決定論的ダイナミクスであるカオスモデルの更なる安定化を図った。これにより、ブドウ糖-インスリン代謝系の数理モデルを組み込んだカオスモデルによる血糖予測法は、長期間にわたって十分な予測精度を確保することができ、従来から提案されている線形、非線形の血糖値予測法の概念を根底から覆すもので、患者個々の病態レベルや内因性インスリンの分泌レベルおよびインスリン製剤の副作用や効果発現時間などの特性を考慮した血糖コントロールを実現することが可能であることが本研究によって確認された。

第4章の体内水分動態において、生体組織の周波数特性は、周波数の上昇とともに誘電率は減少し、導電率は増加するといった特徴があり、細胞を有する組織構造に起因した周波数依存性が認められ、周波数に応じて α 分散、 β 分散及び γ 分散の3領域が存在する。本研究で用いた **20、50、100 kHz** の測定周波数は、 β 分散領域（周波数が **1kHz** から **100MHz** までの領域）に含まれ、この領域では細胞内外の液量に応じて誘電率が変化するので、生体内水分の変化を計測することが可能となる。ここで、生体内水分の変化量の測定限界と計測部位の形状を円筒形と仮定したバイオインピーダンスモデルの有用性を検討するために、体水分量の微小変化を伴う負荷試験を健常者に施行した。これより、生体内の上肢、体幹、下肢の各計測部位において、測定周波数毎にインピーダンスの変化を測定することができ、バイオインピーダンスモデルによって各部位の水分量の増減を計算することができた。この結果を基に、透析患者の血液浄化療法前後における細胞外液量、特に循環血液量の減少変動をバイオインピーダンスの変化と血漿膠質浸透圧の変化として計測し、その計測された変動に水分動態モデルを適用することにより、血液浄化療法の除水に伴う循環血液及び細胞外液中の水分の減少量が計算された。さらに、この水分変化量にバイオインピーダンスモデルを適用し、バイオインピーダンスの変化量を計算し、この計算値と実際のインピーダンス計測値とを比較検討することによりモデルの有効性を確認することができた。すなわち、膠質浸透圧の変動による水移送モデルを組み込んだ生体インピーダンスモデル計測法は、従来の体脂肪や体組成の計測のみならず、透析患者の透析治療前後において基準体重の設定、除水量の決定及び体液量の過不足状態の管理を可能

にした。

本研究において、胆汁酸動態の研究結果は、肝機能が改善されるようなサプリメントの有効性を判定するのに有効であり、虚血性心疾患の危険因子である高脂血症に対する薬理作用を評価することができ、さらに、肝機能障害の程度をも判定することができる。ブドウ糖代謝系の研究結果は、糖尿病患者の治療において高血糖状態を改善し、糖尿病の進展及び合併症の発症を抑えるのに有効な方法であることが示唆されるとともに、患者教育にとっても有効な手段であり、糖尿病予備群の生活習慣を改善する啓蒙的な方法となりえる。体内水分動態の研究結果は、透析患者の体液量の管理から透析治療間の水分摂取許容量を決定することができ、ここで使用したインピーダンス計測器は、市販の体脂肪計の測定周波数を追加、変更したものであり、測定方法は一切変更されていないので、透析患者仕様として体内水分量の日常的管理に応用可能である。

謝辞

本研究を遂行するに当たり、研究に対する姿勢や工学的視点に基づいた研究テーマの絞り方から論文のまとめ方まで、あらゆる面において、有効かつ有益なご指導、ご教示を賜りました、主指導教官である奈良先端科学技術大学院大学/情報科学研究科/情報生命科学専攻/生命機能計測学分野 湊小太郎教授 に深く感謝いたします。多くの発表の機会をもたせていただくとともに、多方面の方々との会談に参加させていただき、多岐にわたる分野への見識を広げることができ、多くの貴重な経験をさせていただきましたこと、心からお礼申し上げます。

本論分をまとめるにあたり、ご多忙中にもかかわらず親切丁寧なご教示、ご指導をいただきました、情報システム学専攻/応用システム科学 杉本謙二教授、情報生命科学専攻/生命機能計測学分野 杉浦忠男助教授 に心よりお礼申し上げます。

実務面において常に熱心なご指導、ご助言をいただくとともに、論文執筆において、特に英論文に対し、懇切丁寧なご教示をいただきました情報生命科学専攻/生命機能計測学分野 佐藤哲大助手 に心より感謝いたします。また、ミーティング等により数々のご助言をいただきました、菅幹生元助手（現千葉大学/工学部/メディカルシステム工学科助教授）、中尾恵助手 をはじめとする情報生命科学専攻/生命機能計測学分野の皆様には感謝いたします。

本研究の機会をいただくとともに、長年に渡り医用工学に関してご教示いただきました、大阪電気通信大学/医療福祉工学部/医療福祉工学科 吉田正樹教授 に深く感謝いたします。また、臨床において豊富な経験から常にご指導、ご教示をいただくとともに、公私にわたって常に的確なご助言をいただき、親身になって相談にのっていただきました神戸大学医学部 故馬場茂明名誉教授 に深く感謝いたします。

本論分の研究フィールドとなった、神戸大学/医学部/第二内科学講座/胆汁酸グループの各先生方、非営利活動法人国際糖尿病教育学習研究所の糖尿病専門医の先生方には、医療における数々の知識を授かり、治療に対する姿勢を学ぶとともに新たな知見を導き出すことができましたこと、ここに心より感謝いたします。さらに、神戸総合医療介護福祉専門学校を学校長をはじめとした臨床工学科の職員の皆様に心よりお礼申し上げます。

最後に、著者のわがままを温かく見守るとともに、常に励ましてくれた妻に心から感謝いたします。

付録

1. 局所ファジィ再構成法

タケンスの埋め込み定理（高次元力学系の軌道は任意の1成分時系列データから再構成される）より下記の式を用いて時系列の埋め込みが行われる。

$$x = (x(t), x(t + \tau), x(t + 2\tau), \dots, x(t + (m-1)\tau))$$

ここで、 m は埋め込み次元であり、 τ は埋め込み遅延時間である。

次に、元の時系列を $\vec{x}(t)$ とすると、埋め込んだ点列は $\vec{y}(t)$ となる。

$$\vec{x}(t) = (x(1), x(2), x(3), \dots, x(T)) \quad (t = 1, 2, 3, \dots, T)$$

$$\vec{y}(t) = (y(t), y(t+1), y(t+2), \dots, y(t+m-1)) \quad (t = 1, 2, 3, \dots, T-m+1)$$

ここで、最後のベクトル $\vec{y}(T-m+1)$ を \vec{Y} とする。予測ステップを s とし、予測データベクトル $\vec{y}(T-m+1+s)$ を \vec{P} とする。

埋め込み次元 $m=3$ とすると、各々のデータベクトルは次のようになる。

$$\vec{Y} = (Y^1, Y^2, Y^3) \quad \vec{P} = (P^1, P^2, P^3)$$

さらに、 \vec{Y} の埋め込み空間中の近傍 N 個のデータベクトルを考える。

近傍データベクトルを \vec{a}_i とし、各近傍点の s ステップ後のデータベクトルを \vec{b}_i とする。

$$\vec{a}_i = (x(t_{a_i}), x(t_{a_i} + 1), x(t_{a_i} + 2)) \quad (i = 1, 2, 3, \dots, N)$$

$$\vec{b}_i = (x(t_{a_i} + s), x(t_{a_i} + 1 + s), x(t_{a_i} + 2 + s)) \quad (i = 1, 2, 3, \dots, N)$$

ここで、データベクトル \vec{Y} の各成分が常に中心となるような近傍範囲を定め、 s ステップ後の予測データベクトル \vec{P} の各成分も中心であると定めた重み付き重心法を適用することにより、それぞれのデータに対応するメンバーシップ関数

は z を変数として $\mathbf{f}_\mu(\mathbf{z})$ と表され、 $\mu = (a_1^1, a_2^1, a_3^1)$ であり、上付きの番号は軸の番号を表す。

これよりそれぞれの軸の近傍範囲 ε^1 、 ε^2 、 ε^3 、を次の式より求める。

$$\varepsilon^1 = \max\left(|Y^1 - a_1^1|, |Y^1 - a_2^1|, |Y^1 - a_3^1|\right)$$

$$\varepsilon^2 = \max\left(|Y^2 - a_1^1|, |Y^2 - a_2^1|, |Y^2 - a_3^1|\right)$$

$$\varepsilon^3 = \max\left(|Y^3 - a_1^1|, |Y^3 - a_2^1|, |Y^3 - a_3^1|\right)$$

近傍データベクトル a_i の第 1 軸に注目し、それぞれの成分のメンバーシップ関数は次のようになる。

$$f_{a_1^1}(z) = \frac{z - a_1^1}{a_1^1 - Y^1 + \varepsilon^1} + 1 \quad (z \leq a_1^1)$$

$$f_{a_1^1}(z) = \frac{z - a_1^1}{a_1^1 - Y^1 - \varepsilon^1} + 1 \quad (z > a_1^1)$$

$$f_{a_2^1}(z) = \frac{z - a_2^1}{a_2^1 - Y^1 + \varepsilon^1} + 1 \quad (z \leq a_2^1)$$

$$f_{a_2^1}(z) = \frac{z - a_2^1}{a_2^1 - Y^1 - \varepsilon^1} + 1 \quad (z > a_2^1)$$

$$f_{a_3^1}(z) = \frac{z - a_3^1}{a_3^1 - Y^1 + \varepsilon^1} + 1 \quad (z \leq a_3^1)$$

$$f_{a_3^1}(z) = \frac{z - a_3^1}{a_3^1 - Y^1 - \varepsilon^1} + 1 \quad (z > a_3^1)$$

ここで $z = Y^1$ を上記の式に代入するとファジィ行ベクトルが求まり、これを \vec{V}^1 とおく。

$$\vec{V}^1 = (\hat{Y}_{a_1}^1, \hat{Y}_{a_2}^1, \hat{Y}_{a_3}^1)$$

これより予測データベクトル P の第 1 軸の予測値 $x(T-2+s)$ は次式で求まる。

$$P^1 = \frac{\sum_{i=1}^3 \hat{Y}_{a_i}^1 * b_i^1}{\sum_{i=1}^3 \hat{Y}_{a_i}^1}$$

同様に第 2 軸と第 3 軸を求めると次のようになる。

$$P^2 = \frac{\sum_{i=1}^3 \hat{Y}_{a_i}^2 * b_i^2}{\sum_{i=1}^3 \hat{Y}_{a_i}^2}$$

$$P^3 = \frac{\sum_{i=1}^3 \hat{Y}_{a_i}^3 * b_i^3}{\sum_{i=1}^3 \hat{Y}_{a_i}^3}$$

これより予測データベクトル P の各軸の予測値が求まる。

2. アトラクタ再構成

早朝空腹時血糖値の1変数時系列データは、リヤプノフ指数、フラクタル次元及び長期予測不能からカオスの力学系に従い、カオスの存在が示された。しかし、時間遅れ座標系による1変数時系列から3次元相空間への埋め込みによるアトラクタ再構成では、図3・11のように整合性のあるトポロジーは得られなかった。したがって、早朝空腹時血糖値の1変数時系列データの構成を検討し、カオスの力学系の構造を推定するために、次の条件を仮定する。

- (a) 早朝空腹時に計測される血糖値は、カオス時系列により変動する。
- (b) 早朝空腹時に計測される血糖値は、外部環境因子により変動する。
- (c) 外部環境因子は、個人の食事、運動等の生活習慣に起因する。
- (d) カオス時系列は、外部環境因子により分岐する。

この仮定において、計測された1次元時系列と質的に等価な分岐構造をもつ非線形予測モデルとしてのカオス時系列の構成を求めるために、カオス時系列解析の直交化手法であり、ノイズ除去を目的として行われている主成分分析を実施した。

早朝空腹時血糖値の1変数時系列データを図3・11のアトラクタに示すような3次元の遅延座標系に再構成し、この3次元の座標軸成分に主成分分析を施行した。主成分分析に基づいて軌道の分布の寄与率の高い順に主成分得点を計算し、この寄与率の最も高い主成分得点を新しい時系列データとして3次元の遅延座標系で新しい座標軸に並び換え、非線形力学構造を観察するためにアトラクタを再構成し、これを図A・1に示した。

この主成分に基づく座標空間上で軌道の動きを観察すると、次のような軌道の構造が見出された。

- (a) 軌道は中心付近から外周に螺旋的に移動する。
- (b) 外周に近接すると、異なった相にシフトし、新たな軌道を形成する。
- (c) 外周付近から螺旋的に中心付近に移動する。
- (d) 再び中心付近から外周に螺旋的に移動する。

この軌道の流れは、3次元主成分空間上での螺旋的軌道の出現を示唆するものであり、日常的な早朝空腹時の血糖変動がカオスの力学系による連続ダイナミカルシステムを内包していることを示していると思われ、血糖値変動に内在するカオスを生成する最も基本的なメカニズムの一つである可能性が示唆される。

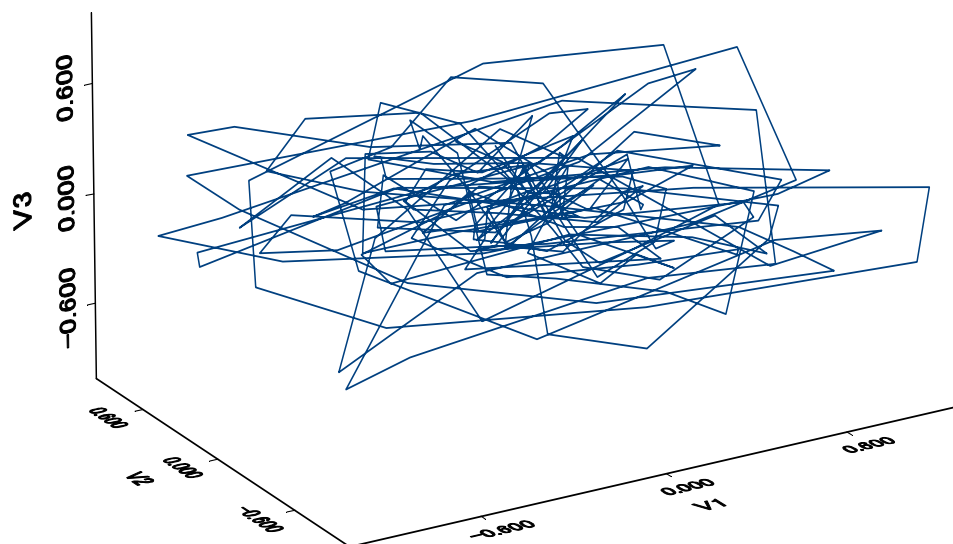


図 A・1 主成分分析に基づくアトラクタ

参考文献

第2章 参考文献

- 2・1) Charles W. Fetrow, Juan R. Avila : Professional's Handbook of Complementary & Alternative Medicines, Springhouse Pub Co (2001)
- 2・2) Michael T. Murray, Joseph E. Pizzorno : Encyclopedia of Natural Medicine, Prima Publishing (1998)
- 2・3) 浪岡日左雄, 松家伸吾 : 海藻からの抗酸化性物質の生産, 21世紀の海藻資源, 207/219 (1996)
- 2・4) X. Yan, Y. Chuda, M. Suzuki, T. Nagata: Fucoxanthin as a major antioxidant in *Hijikia fusiformis*, a common edible seaweed, Biosci. Biotechnol. Biochem., 63, 605-607 (1999)
- 2・5) Hidehiko Yokogoshi, Hideki Mochizuki, Ken Nanami, Yuko Hida, Fuyuko Miyachi and Hiroaki Oda: Dietary Taurine Enhances Cholesterol Degradation and Reduces Serum and Liver Cholesterol Concentrations in Rats Fed a High-Cholesterol Diet, Journal of Nutrition., 129, 1705-1712 (1999)
- 2・6) 中村公英, 牧野勲 : 胆汁酸の腸肝循環, The Lipid, 11-3, 29/34 (2000)
- 2・7) 甲斐真弘, 山田学, 東秀史, 瀬戸口敏明 : 胆汁酸の生合成, The Lipid, 11-3, 20/28 (2000)
- 2・8) 竹田文彦 : 胆汁酸負荷試験の臨床的意義に関する研究 第I編—特に慢性非活動性肝炎患者に対する外因性胆汁酸経口負荷試験とその病態解析—, 神戸大学医学部紀要, 49-3, 61/73 (1988)
- 2・9) 竹田文彦 : 胆汁酸負荷試験の臨床的意義に関する研究 第II編—特に慢性非活動性肝炎患者に対する内因性胆汁酸経口負荷試験とその病態解析—, 神戸大学医学部紀要, 49-3, 75/83 (1988)

- 2・10) 片山俊郎, 竹田文彦, 鈴木和文, 上野山林造, 馬場茂明, 亀野靖朗 :
胆汁酸動態の数理モデルに関する研究 第1報:胆汁酸負荷による動態
モデルの実験的検討、神戸大学医療技術短期大学部紀要, 6, 29/36 (1990)
- 2・11) 田妻進, 梶山悟朗:高脂血症と胆汁酸, *The Lipid*, 11-3, 83/89 (2000)

第3章 参考文献

- 3・1) Peter J. Brockwell, Richard A. Davis : Introduction to Time series and Forecasting. Springer-Verlag New York, Inc., New York (1996)
- 3・2) W. J. Freeman: Strange attractors that govern mammalian brain dynamics shown by trajectories of electroencephalographic (EEG) Potential. Transactions of IEEE on Circuit and Systems. 35-7. 781/783 (1988)
- 3・3) I. Tsuda, T. Tahara and H. Iwanaga: Chaotic pulsation in human capillary vessels and its dependence on mental and physical conditions. International Journal of Bifurcation and Chaos, 2-2, 313/324 (1994)
- 3・4) 五百旗頭正, 米田正也, 小山雅也, 垣田敬治: カオスを応用した血糖値予測制御システム, 第10回東海フェジィ研究会, 11-1/11-8 (2001)
- 3・5) 五百旗頭正, 藤田敬之助, 堀江正信: 血糖値予測制御の小児糖尿病患者への適用, 第20回フェジィシステムシンポジウム講演論文集, 774/777 (2004)
- 3・6) P. E. Rapp, T. I. Schmah, and A. I. Mees: Models of knowing and the investigation of dynamical systems. *Physica D*. 132, 133/149 (1999)
- 3・7) M. Riddle, J. Gerich, A. D.: On behalf of the Insulin Glargine 4002 Study Investigators: The Treat-to-Target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26, 3080/3086 (2003)

- 3・8) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329, 977/986 (1993)
- 3・9) Ohkubo Y, 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 -, *Diabetes Res Clin Pract* 28, 103/117 (1995)
- 3・10) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The absence of glycemic threshold for the development of long-term complication: the prospective of diabetes control complications trial. *Diabetes*. vol. 45, 1289/1298 (1996)
- 3・11) Cranston I, et al: Restoration of hypoglycemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 344, 283/287 (1994)
- 3・12) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Hypoglycaemia in the diabetes control complications trial, *Diabetes*, vol. 46, 271/286 (1997)
- 3・13) S. Heller, S. Amiel, P. Mansell, "Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycaemia during intensified insulin therapy," *Diabetes Care*, vol. 22, pp, 1607/1611 (1999)
- 3・14) 合原一幸, 池田徹, 山田泰司, 小室元政: カオス時系列解析の基礎と応用, 産業図書株式会社, 東京 (2000)
- 3・15) 合原一幸, 五百旗頭正: カオス応用システム, ソフトコンピューティングシリーズ 9, 朝倉書店, 東京 (1995)
- 3・16) A. D. Gaetano, O. Arino: Mathematical modeling of the intravenous glucose tolerance test, *Journal of Mathematical Biology*, 40, 136/168 (2000)

- 3·17) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group:
The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. Engl. J. Med., 329,977/986 (1993)
- 3·18) Ohkubo Y, 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, Diabetes Res. Clin. Pract., **28**,103/117 (1995)

第 4 章 参考文献

- 4·1) J. Q. Jaeger and R. L. Mehta: Assessment of Dry Weight in Hemodialysis : An Overview, J Am Soc Nephrol 10 : 392/403, (1999)
- 4·2) R. w. Nette, H. P. Krepel, A. H. van den Meiracker, W. Weimar and R. Zietse : Specific effect of the infusion of glucose on blood volume during haemodialysis, Nephrol Dial Transplant 17:1275/1280, (2002)
- 4·3) Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC: Correlation of whole-body impedance with total body water volume, J Appl Physiol 27, 531/534, (1969)
- 4·4) Kushner RF, Schoeller DA: Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis, Am J Clin Nutr 42, 101/106, (1988)
- 4·5) Ho LT, Kushner RF, Schoeller DA, Gudivaka R, Spiegel DM: Bioimpedance analysis of total body water in hemodialysis patients. Kidney, Int 46,1438/1442, (1994)
- 4·6) Baranski J, Mehta RL: Assessment of blood volume changes during hemodialysis, using bioimpedance spectroscopy (BIS) and an in-line hematocrit monitor(ILH), J Am Soc Nephrol 5, 523, (1994)

- 4 · 7) A. De Lorenzo, A. Andreoli, J. Matthie, and P. Withers: Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review. *J. Appl. Physiol.* 82, 1542/1558, 1997
- 4 · 8) A. Umur, M. J. C. Nan Gemert and M. G. Ross: Amniotic fluid and hemodynamic model in monochorionic twin pregnancies and twin-twin transfusion syndrome, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 280, 1499/1509, (2001)
- 4 · 9) S. W. Smye and E. J. Will: A mathematical analysis of a two-compartment model of urea kinetics, *Phys. Med. Biol.*, 40, 2005/2014, (1995)

研究業績

[学術論文]

片山 俊郎, 佐藤 哲大, 湊 小太郎; 胆汁酸動態モデルによる腸管吸収率と肝臓門脈系摂取率の定量的評価法, 生体医工学, 41, 4, pp.282-287 (2003)

片山 俊郎, 佐藤 哲大, 菅 幹生, 湊 小太郎; ブドウ糖代謝系数理モデルを組み込んだカオスモデル予測法による血糖値制御, 生体医工学, 42, 4, pp.283-289 (2004)

[国際会議]

T.Katayama, T.Sato and K.Minato ; A blood glucose prediction system by chaos approach : Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS, pp.750-753,(2004.9).

T.Katayama, T.Sato and K.Minato ; Estimation of a quantity of internal water by impedance instrumentation : Proceedings of the First International Conference on Complex Medical Engineering-CME2005 of the IEEE-MSC, pp. -, (2005.5).

[研究発表]

片山 俊郎, 佐藤 哲大, 湊 小太郎;胆汁酸動態の数理モデルによる評価手法, 生体医工学シンポジウム2003講演論文集, pp.173-179, (2003, 9).

片山 俊郎, 佐藤 哲大, 湊 小太郎; 血糖値予測のためのカオスモデルの作り方, 生体医工学シンポジウム2004講演論文集, pp.227-234, (2004, 9).

片山 俊郎, 佐藤 哲大, 湊 小太郎; インピーダンス計測による体内水分量の推定, 第 19 回生体・生理工学シンポジウム論文集, pp. 171-172, (2004, 11).

片山 俊郎, 佐藤 哲大, 湊 小太郎; 血糖値予測のためのカオスモデルの作り方, 第 9 回関西大学先端科学技術シンポジウム講演集, pp. 33-38, (2005, 1).