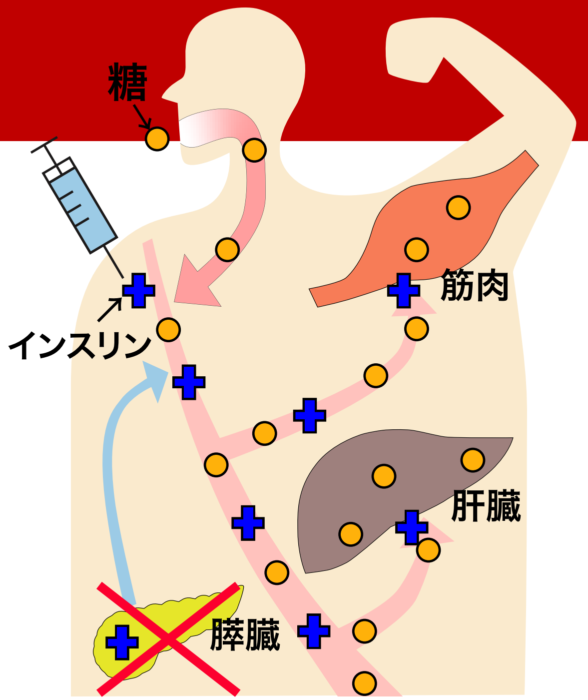
血糖値制御器構築に関する研究報告

2023年 3月 17日@金沢工業大学

富山大学

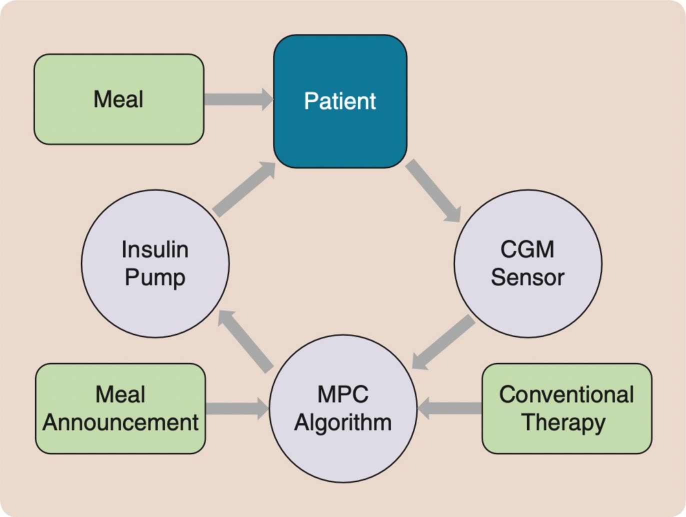
三輪 雄太

血糖値制御の概要



糖尿病
- ➢ 慢性的な高血糖,
- ➢ 生活習慣や遺伝(2型), 自己免疫疾患(1型)により発症
- ➢ 1型の場合, 体内インスリンが消失→外部インスリン投与が必須
- ➢ **人工膵臓の開発**

人工膵臓
- ➢ CGM(Continuous Glucose Monitor)により血糖値取得,
  制御器で適切なインスリン量を計算,
  インスリンポンプでインスリンを自動投与
- ➢ **モデルベースの血糖値制御器の開発**



血糖値制御器
- ➢ 血糖値動態の数理モデル：UVA / Padova モデル[1] (非線形)
- ➢ 時不変なテイラーメイドモデルを用いたMPC[2]
- ➢ 患者ごとに合った代謝パラメータを決定することは難しい
- ➢ さらに, 代謝パラメータは**時間や体調などにより変動**

→目的：実時間でモデル適応が可能な制御器の構築

[1] L. Magni, D. M. Raimondo, L. Bossi, C. D. Man, G. D. Nicolao, B. Kovatchev, and C. Cobelli, “Model predictive control of type 1 diabetes: An in silico trial,” Journal of Diabetes Science and Technology, vol. 1, no. 6, pp. 804–812, 2007
[2] M. Messori, G. P. IncreMona, C. Cobelli, and L. Magni, “Individualized model predictive control for the artificial pancreas: In silico evaluation of closed-loop glucose control,” IEEE Control Systems Magazine, vol. 38, no. 1, pp. 86–104, 2018

今まで行ってきたこと

非線形MPCの実装（5ページ）
- IPOPTを用いた非線形MPCの実装パラメータが既知であれば，非線形システムのまま制御することが可能.
- 非線形システムのままパラメータを推定することは困難

適応線形MPCの実装（9ページ）
- 適応モデルを用いた適応線形MPCの実装
- 急峻に変化する非線形性に対応不可.
- その変化を切り換えシステムとして折り込むことはできるか？

ハイブリッドMPCの実装（17ページ）
- 切り換えモデルを用いたハイブリッドMPCの実装
- MIQPを解く必要があり，計算量的な問題が大きい

UVA / Padova モデル

状態　: $x = \left[G_p\ G_t\ Q_{sto1}\ Q_{sto2}\ Q_{gut}\ X\ I_1\ I_d\ I_l\ I_p\ S_1\ S_2\right]^{\mathrm{T}} \in \mathbb{R}^{12}$
インスリン入力　: $u_{ins} \in \mathbb{R}$
食事入力　: $d_{meal} \in \mathbb{R}$
出力(血糖値)　: $G = G_p / V_G \in \mathbb{R}$

$$\dot{G}_p(t) = EGP(t) + R_a(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1 G_p(t) + k_2 G_t(t)$$
$$\dot{G}_t(t) = -U_{id}(t) + k_1 G_p(t) - k_2 G_t(t)$$
$$\dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{gri} Q_{sto1}(t) + d_{meal}(t)$$
$$\dot{Q}_{sto2}(t) = -k_{gut}(t) Q_{sto2}(t) + k_{gri}(t) Q_{sto1}(t)$$
$$\dot{Q}_{gut}(t) = -k_{abs} Q_{gut}(t) + k_{gut}(t) Q_{sto2}(t)$$
$$\dot{X}(t) = -p_{2U} X(t) + p_{2U}\,[I(t) - I_b]$$
$$\dot{I}_1(t) = -k_i[I_1(t) - I(t)]$$
$$\dot{I}_d(t) = -k_i[I_d(t) - I_1(t)]$$
$$\dot{I}_l(t) = -(m_1 + m_3) I_l(t) + m_2 I_p(t)$$
$$\dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4) I_p(t) + m_1 I_l(t) + k_{a1} S_1(t) + k_{a2} S_2(t)$$
$$\dot{S}_1(t) = -(k_{a1} + k_d) S_1(t) + u_{ins}(t)$$
$$\dot{S}_2(t) = -k_{a2} S_2(t) + k_d S_1(t)$$

(赤字は非線形項)

- 複数の非線形項
- 代謝パラメータは32個

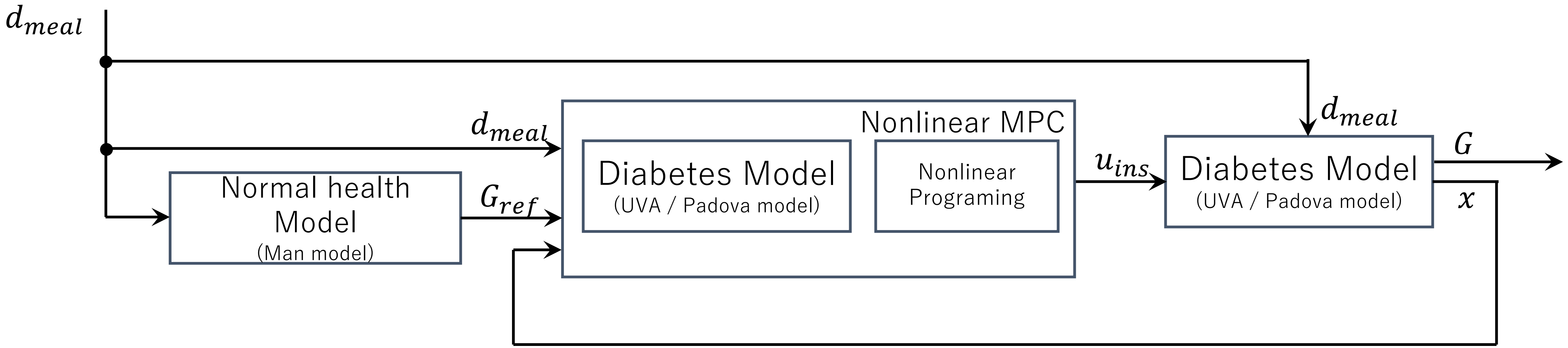
影響が少ない

$$EGP(t) = \max[0, k_{p1} - k_{p2} G_p(t) - k_{p3} Id(t)]$$
$$E(t) = \begin{cases} k_{e1}\left[G_p(t) - k_{e2}\right] & \text{if } G_p(t) > k_{e2} \\ 0 & \text{if } G_p(t) \le k_{e2} \end{cases}$$

影響が大きい

$$U_{id}(t) = \frac{(V_{m0} + V_{mx} X(t)) G_t(t)}{K_m + G_t(t)}$$
$$k_{gut}(t) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \{\tanh[\alpha(Q_{sto}(t) - bD] - \tanh[\beta(Q_{sto}(t) - dD)] + 2\}$$
$$Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t)$$
$$\alpha = \frac{5}{2D(1-b)}, \qquad \beta = \frac{5}{2Dd}$$

非線形MPC



状態 : $x \in \mathbb{R}^{12}$
インスリン入力 : $u_{ins} \in \mathbb{R}$
食事入力(設定値) : $d_{meal} \in \mathbb{R}$
出力(血糖値) : $G \in \mathbb{R}$
予測ホライズン : $H_P = 600$ [min]
サンプリング周期 : $T_s = 5$ [min]

$$\min_{x(\cdot),u_{ins}(\cdot)} = \sum_{i=k}^{k+N-1} \left[\left(G(i) - G_{ref}(i)\right)^T Q\left(G(i) - G_{ref}(i)\right) + \left(u_{ins}(i) - u_{ref}\right)^T R\left(u_{ins}(i) - u_{ref}\right) \right] + \left(G(k+N) - G_{ref}(k+N)\right)^T Q_f\left(G(k+N) - G_{ref}(k+N)\right)$$

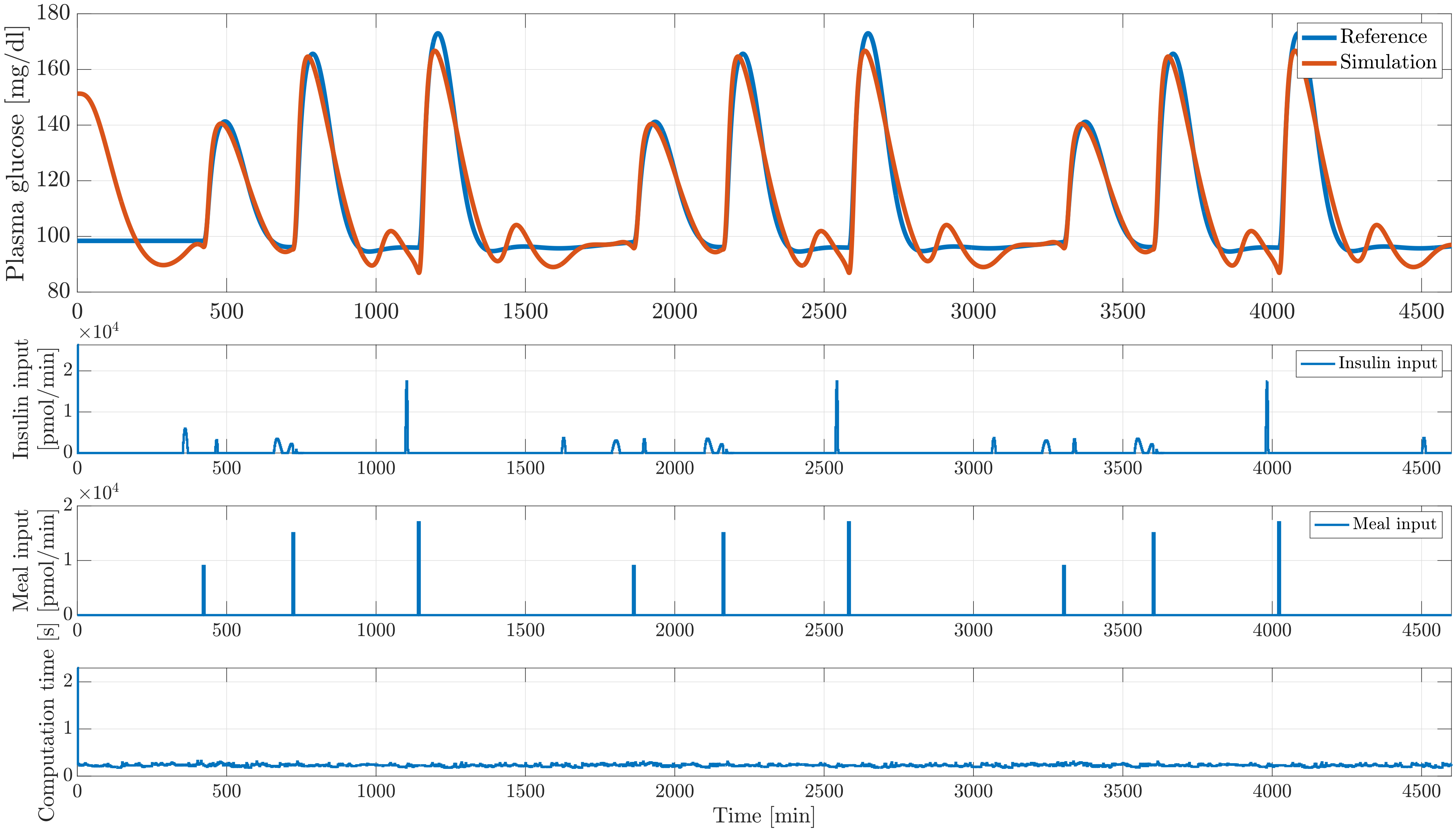
subject to

$$\dot{x}(i+1) - f\left(x(i), u_{ins}(i), d_{meal}(i)\right) = 0\,, \qquad i = k, k+1, \cdots, k+N-1$$

$$u_{ins} \geq 0$$

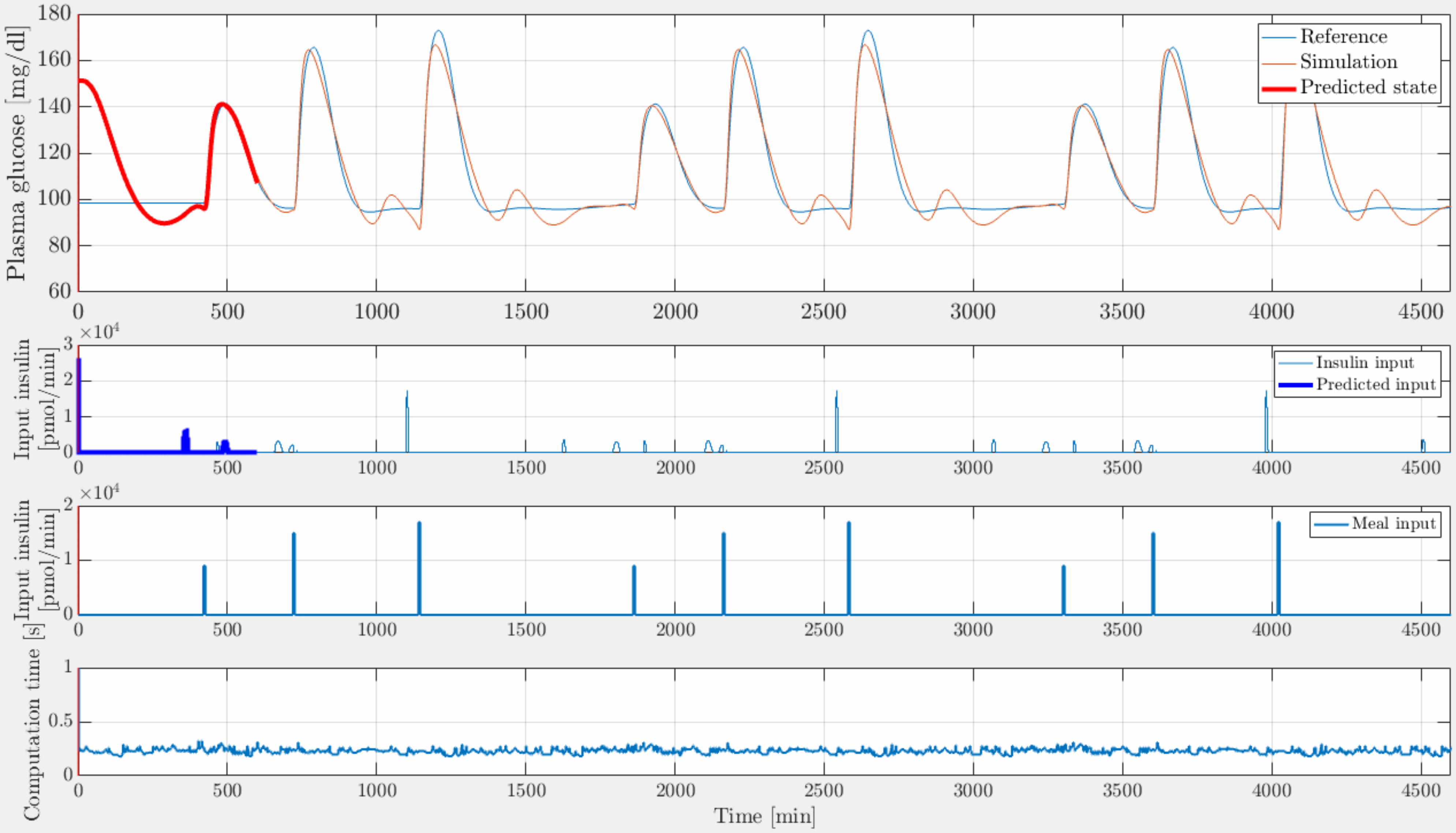
- 状態 x のフィードバック
- 目標血糖値値 G_{ref} は，健常者のモデルを用いて提示
- 非線形最適化には，CasADi / IPOPTを用いる

非線形MPC



Plasma glucose [mg/dl]
Reference
Simulation
Insulin input [pmol/min]
$\times 10^4$
Insulin input
Meal input [pmol/min]
$\times 10^4$
Meal input
Computation time [s]
Time [min]

非線形MPC



Plasma glucose [mg/dl]
Reference
Simulation
Predicted state
Input insulin [pmol/min]
$\times 10^4$
Insulin input
Predicted input
Input insulin [pmol/min]
$\times 10^4$
Meal input
Computation time [s]
Time [min]

今まで行ってきたこと

非線形MPCの実装（5ページ）
- IPOPTを用いた非線形MPCの実装
- パラメータが既知であれば，非線形システムのまま制御することが可能.
- 非線形システムのままパラメータを推定することは困難

適応線形MPCの実装（9ページ）
- 適応モデルを用いた適応線形MPCの実装
- 急峻に変化する非線形性に対応不可.
- その変化を切り換えシステムとして取り込むことはできるか？

ハイブリッドMPCの実装（17ページ）
- 切り換えモデルを用いたハイブリッドMPCの実装
- MIQPを解く必要があり，計算量的な問題が大きい

適応MPC[3]

予測モデル

$$\delta x_{1|k} = \hat{A}_d \delta x_k + \hat{B}_d \delta u_k$$

$u = [u_{ins}\ d_{meal}]^{\mathrm{T}}$

x_k, u_k ：過去データ

$x_{1|k}$ ：kにおける1ステップ先の予測

予測モデルの過去データに対する誤差

$$z_k = \delta x_{k+1} - \hat{A}_d \delta x_k - \hat{B}_d \delta u_k$$

以下の評価関数を最小にする$\hat{\theta}$を求める

$$J_k(\hat{\theta}) = \sum_{i=0}^{k} \lambda^{k-i} z_i^{\mathrm{T}} z_i + \lambda^{k+1} (\hat{\theta} - \theta_0)^{\mathrm{T}} P_0^{-1} (\hat{\theta} - \theta_0),$$

$\hat{\theta} = \mathrm{vec}[\hat{A}_d\ \hat{B}_d]$　　$\theta_0 = \mathrm{vec}[A_d\ B_d]$ (初期推定モデル)

$\lambda \in (0,1]$ は忘却定数,
大きくなるほど遠い過去データを軽視する

再帰的最小二乗法
(RLS : Recursive Least Square)

$$\phi_k = [x_k^T\ \ u_k^T] \otimes I_{12}$$
$$L_k = \lambda^{-1} P_k$$
$$P_{k+1} = L_k - L_k \phi_k^{\mathrm{T}} (I_{12} - \phi_k L_k \phi_k^{\mathrm{T}})^{-1} \phi_k L_k$$
$$\theta_{k+1} = \theta_k + P_{k+1} \phi_k^{\mathrm{T}} (y_k - \phi_k \theta_k)$$

のとき,

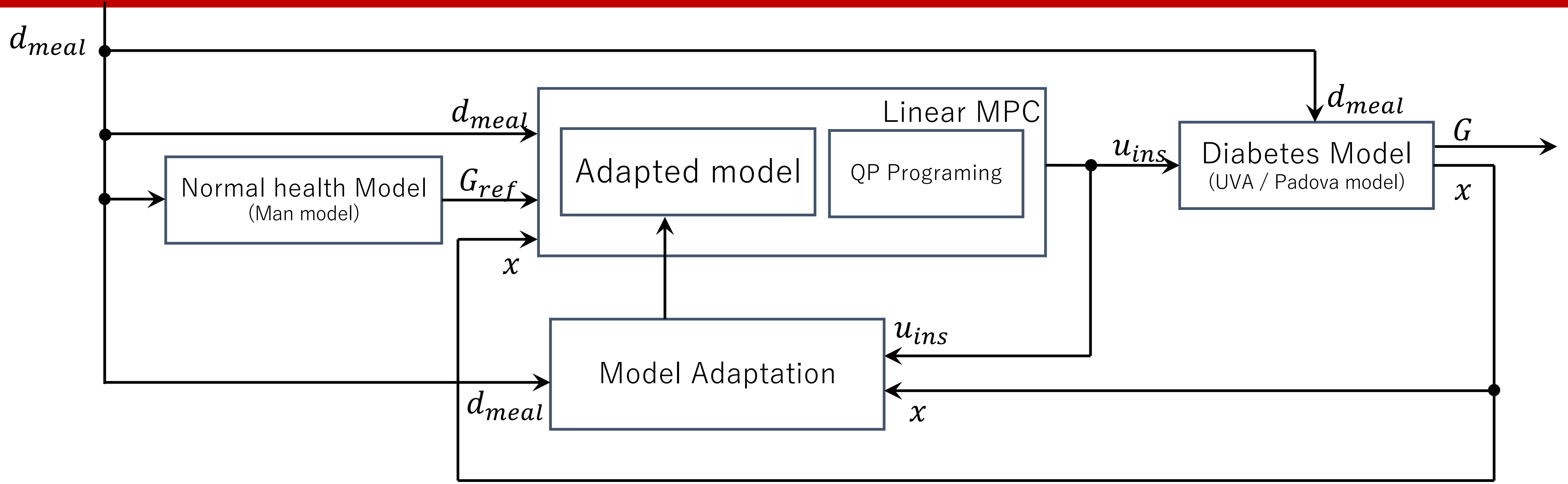
$$\operatorname*{argmin}_{\hat{\theta}} J_k(\hat{\theta}) = \theta_{k+1}$$

が成り立つ.

kの増大と共に，データ増加
RLSにより，計算量は一定に最適化

[3] T. W. Nguyen, S. A. U. Islam, D. S. Bernstein and I. V. Kolmanovsky, "Predictive Cost Adaptive Control: A Numerical Investigation of Persistency, Consistency, and Exigency," in *IEEE Control Systems Magazine*, vol. 41, no. 6, pp. 64-96, Dec. 2021, doi: 10.1109/MCS.2021.3107647.

適応MPC



状態 : $x \in \mathbb{R}^{12}$
インスリン入力 : $u_{ins} \in \mathbb{R}$
食事入力(設定値) : $d_{meal} \in \mathbb{R}$
出力(血糖値) : $G \in \mathbb{R}$
予測ホライズン : $H_p = 600$ [min]
サンプリング周期 : $T_s = 5$ [min]

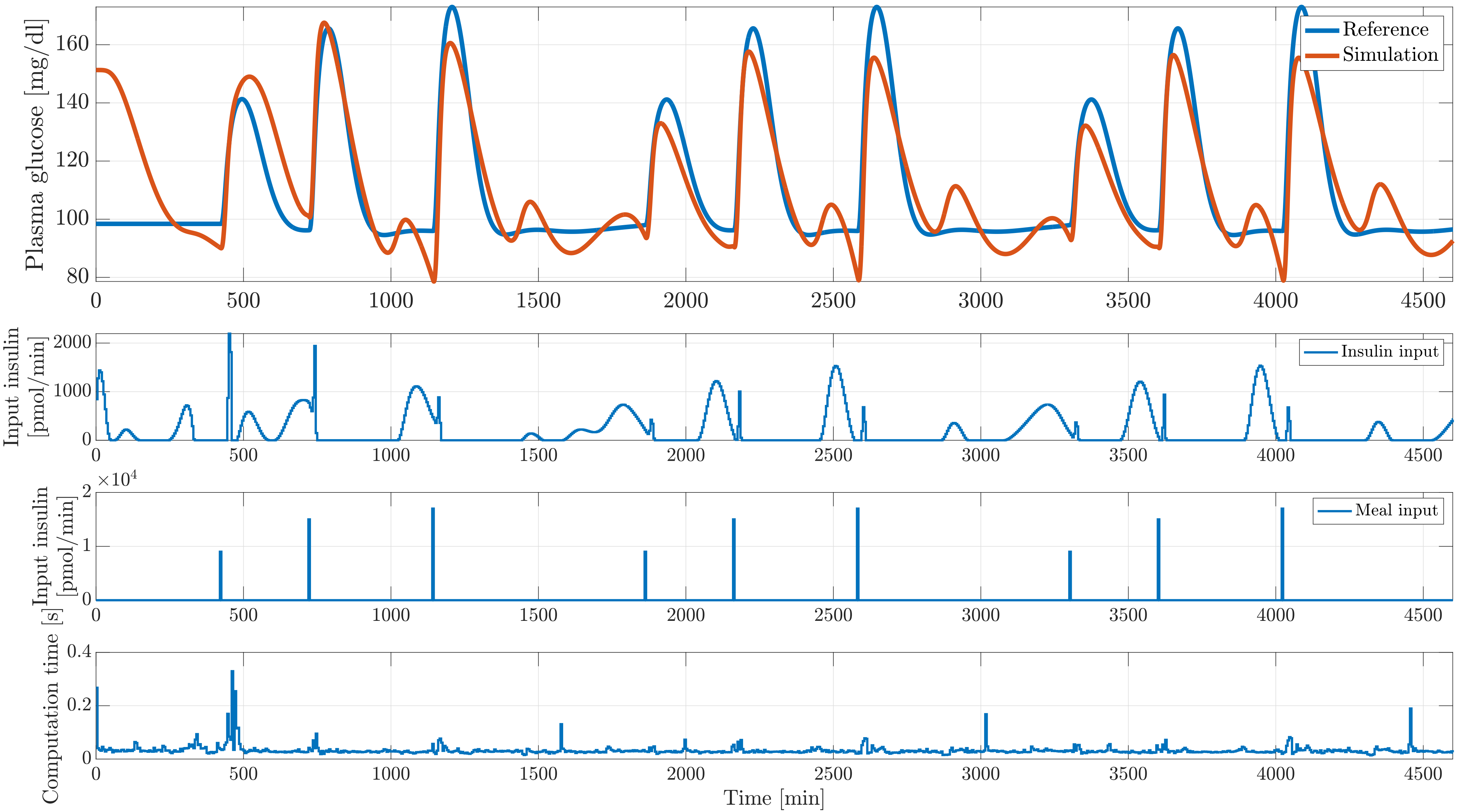
$$\min_{x(\cdot),u_{ins}(\cdot)} = \sum_{i=k}^{k+N-1} \left[\left(G(i) - G_{ref}(i)\right)^T Q \left(G(i) - G_{ref}(i)\right) + \left(u_{ins}(i) - u_{ref}\right)^T R \left(u_{ins}(i) - u_{ref}\right) \right]$$
$$+ \left(G(k+N) - G_{ref}(k+N)\right)^T Q_{terminal} \left(G(k+N) - G_{ref}(k+N)\right)$$

subject to

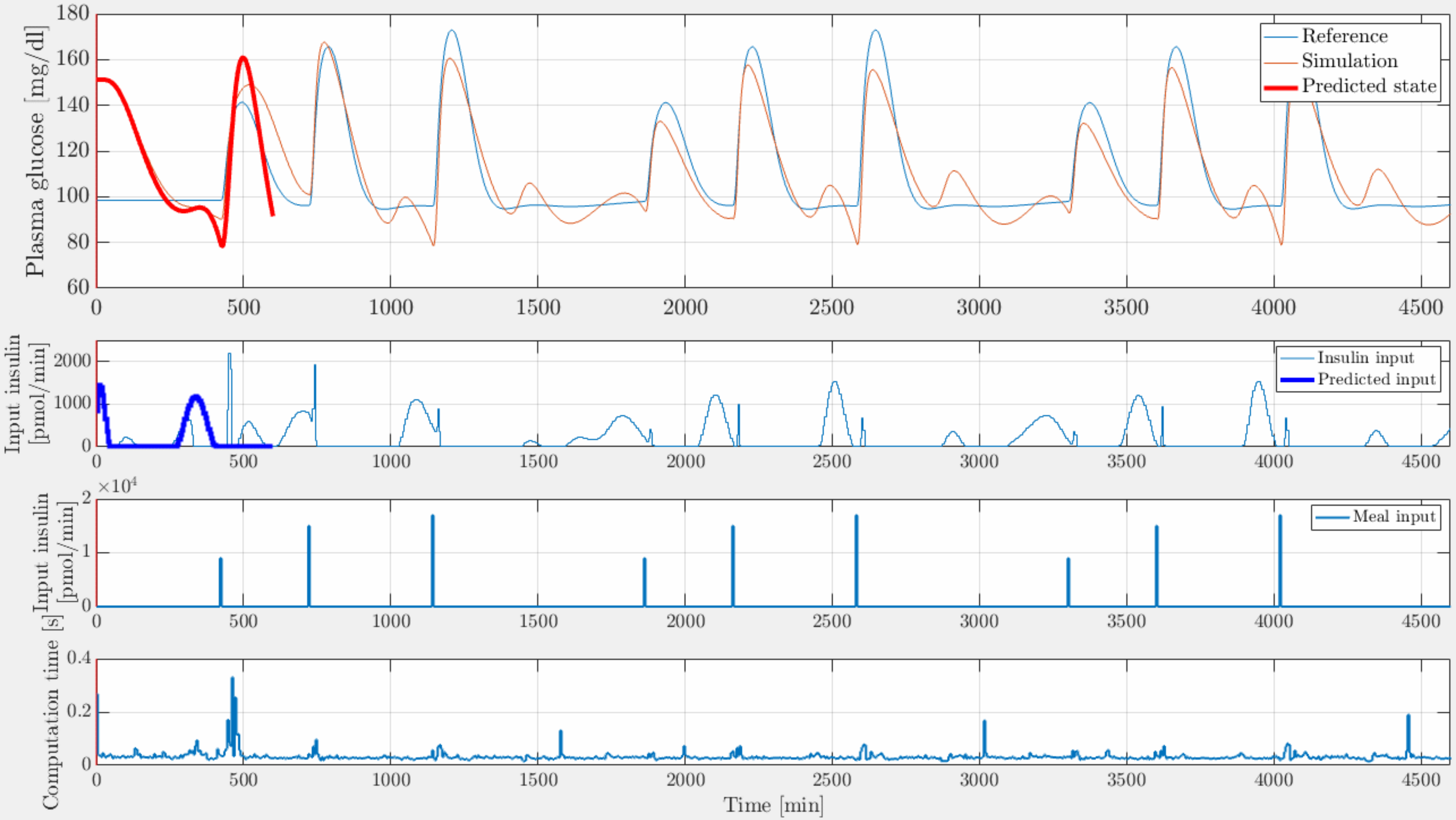
$$\dot{\delta x}(i+1) - \hat{A}_d \delta x(i) - \hat{B}_d \delta u(i) = 0\,, \qquad i = k, k+1, \cdots, k+N-1$$
$$u_{ins} \geq 0$$

- 状態xのフィードバック
- 目標値は，健常者のモデルを用いて提示
- RLSによるオンライン適応モデル

適応MPC

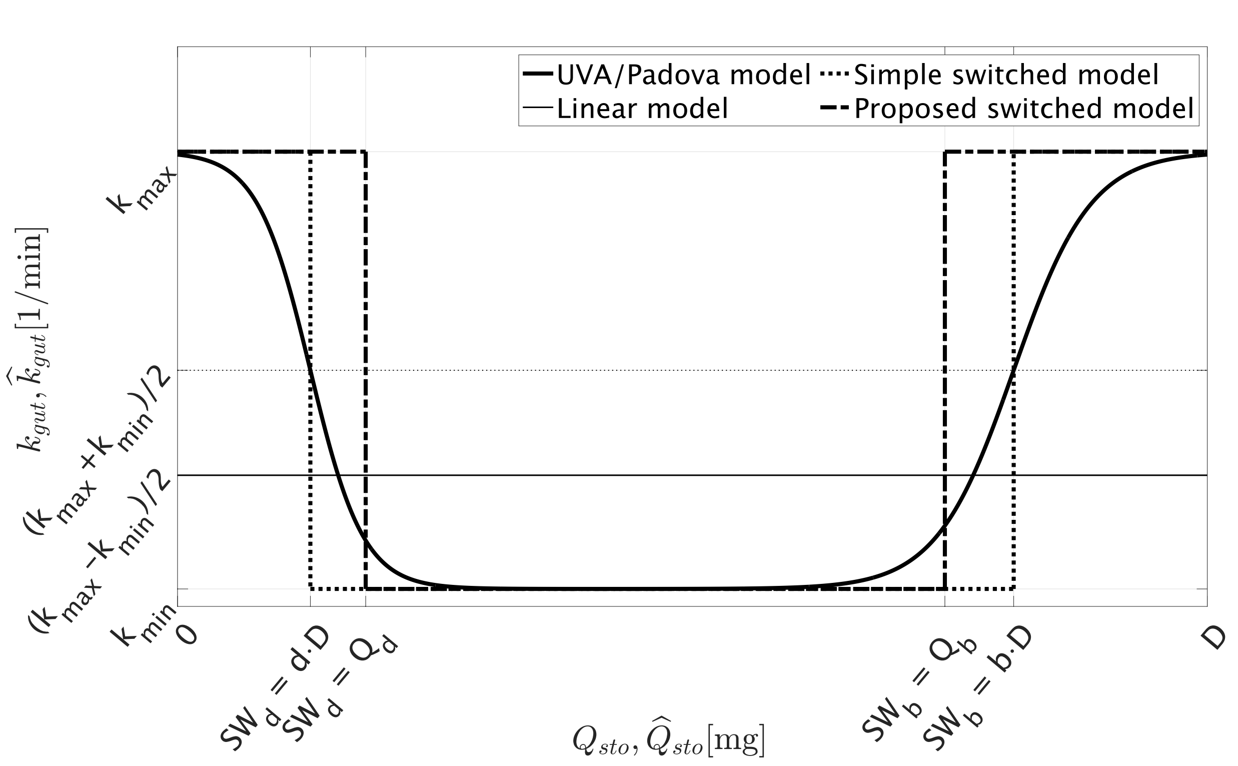

Plasma glucose [mg/dl]
Reference
Simulation
Input insulin [pmol/min]
Insulin input
Input insulin [pmol/min]
Meal input
Computation time [s]
Time [min]

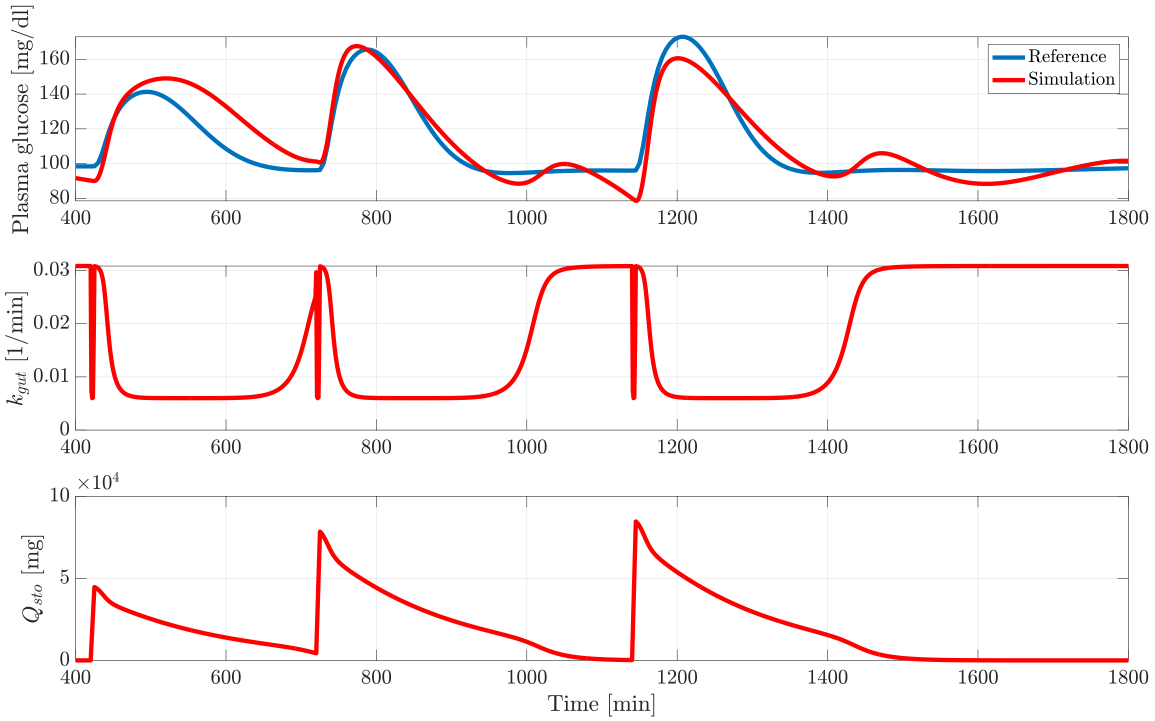
適応MPC



線形モデルでは十分な予測ができない

原因となる非線形性





$$k_{gut}(t) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \{\tanh[\alpha(Q_{sto}(t) - bD] - \tanh[\beta(Q_{sto}(t) - dD)] + 2\}$$

$$Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t)$$

$$\alpha = \frac{5}{2D(1-b)}, \qquad \beta = \frac{5}{2Dd}$$

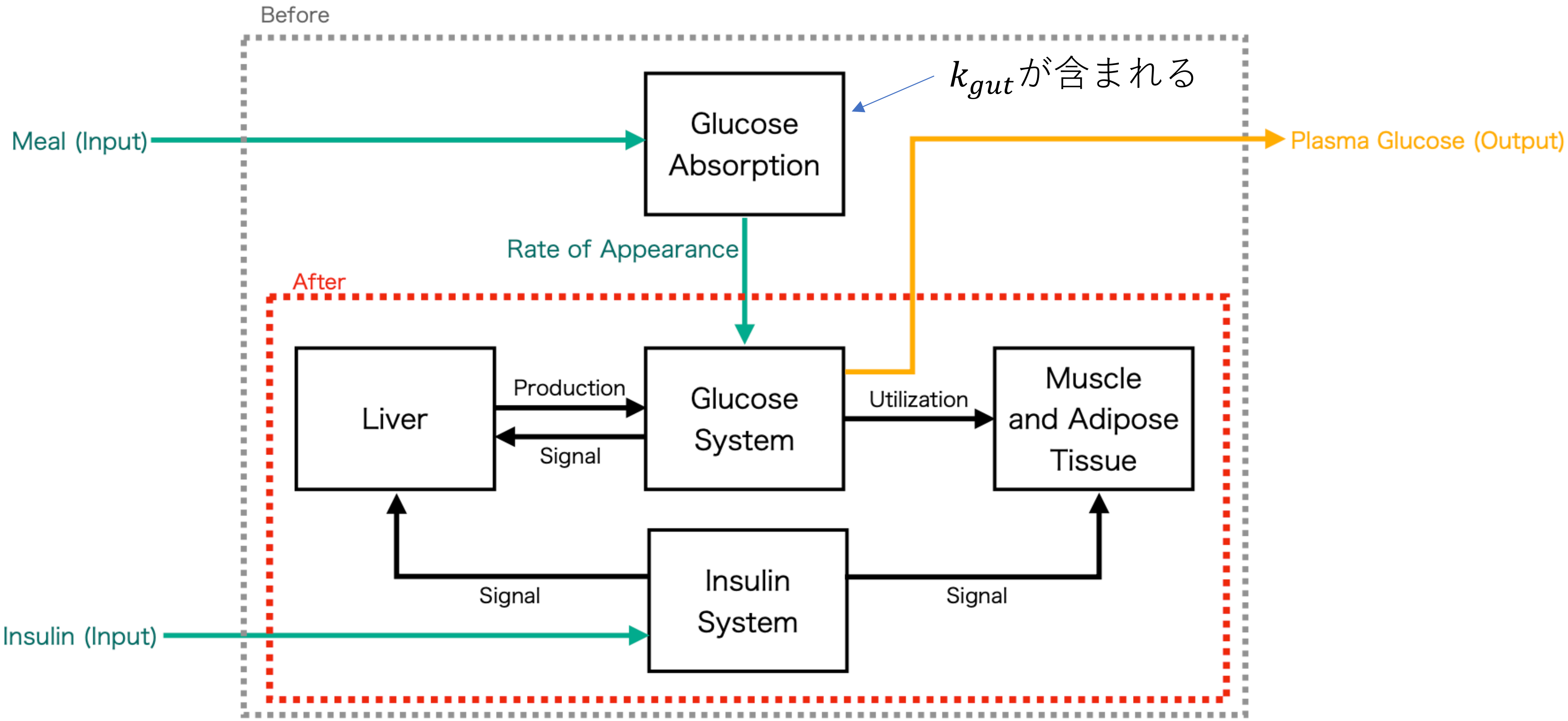
食事時に急変する特性,

適応MPCでは，なだらかに変化する
非線形特性には対応できる,

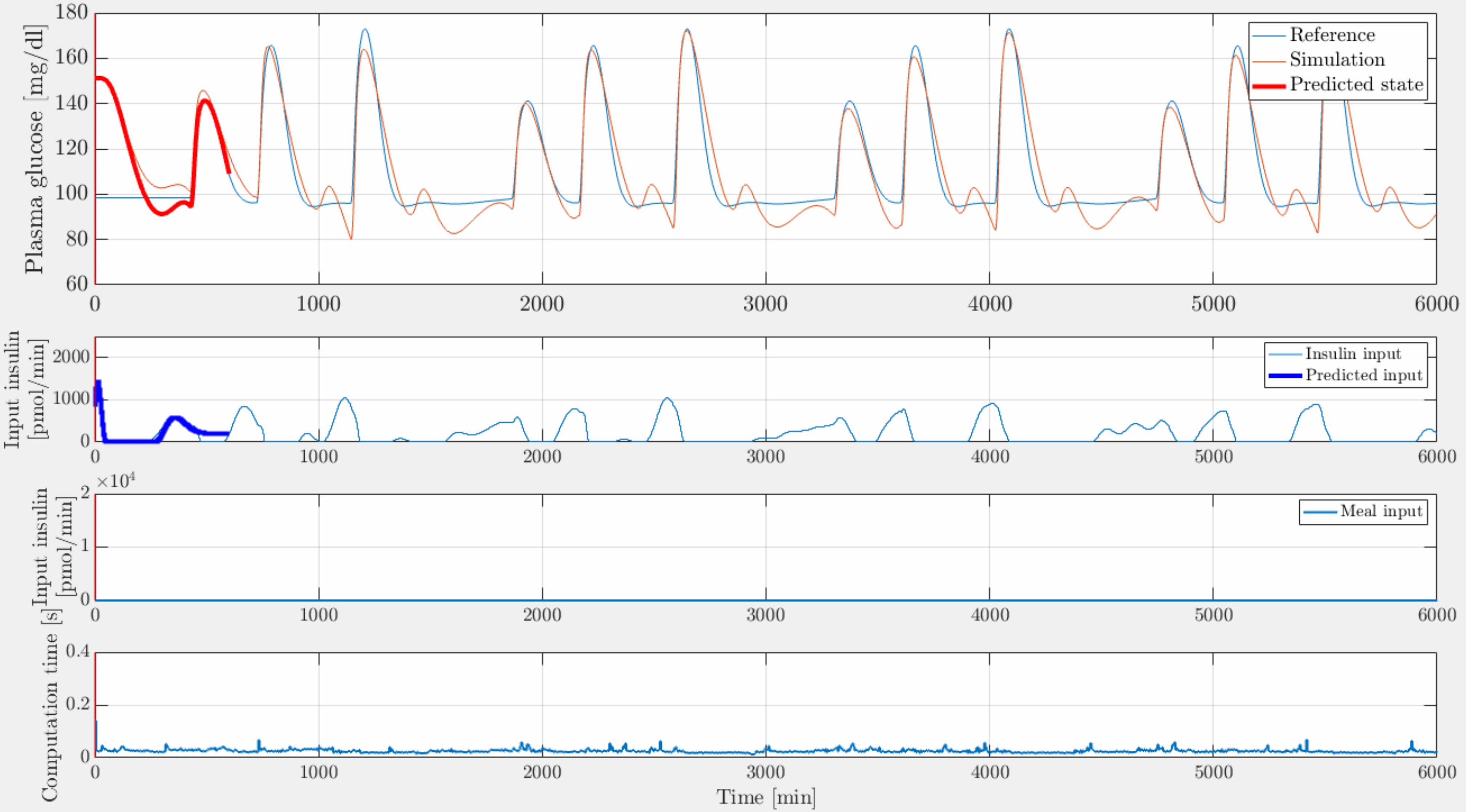
一方で，急峻な非線形特性には
対応できない.

原因となる非線形性

k_{gut}が含まれるブロックを最適化モデルから外し，R_aを外乱としてGlucose System に追加



原因となる非線形性



k_{gut}の非線形性がおもな原因であることがわかる

今まで行ってきたこと

非線形MPCの実装（5ページ）
- IPOPTを用いた非線形MPCの実装
- パラメータが既知であれば，非線形システムのまま制御することが可能.
- 非線形システムのままパラメータを推定することは困難

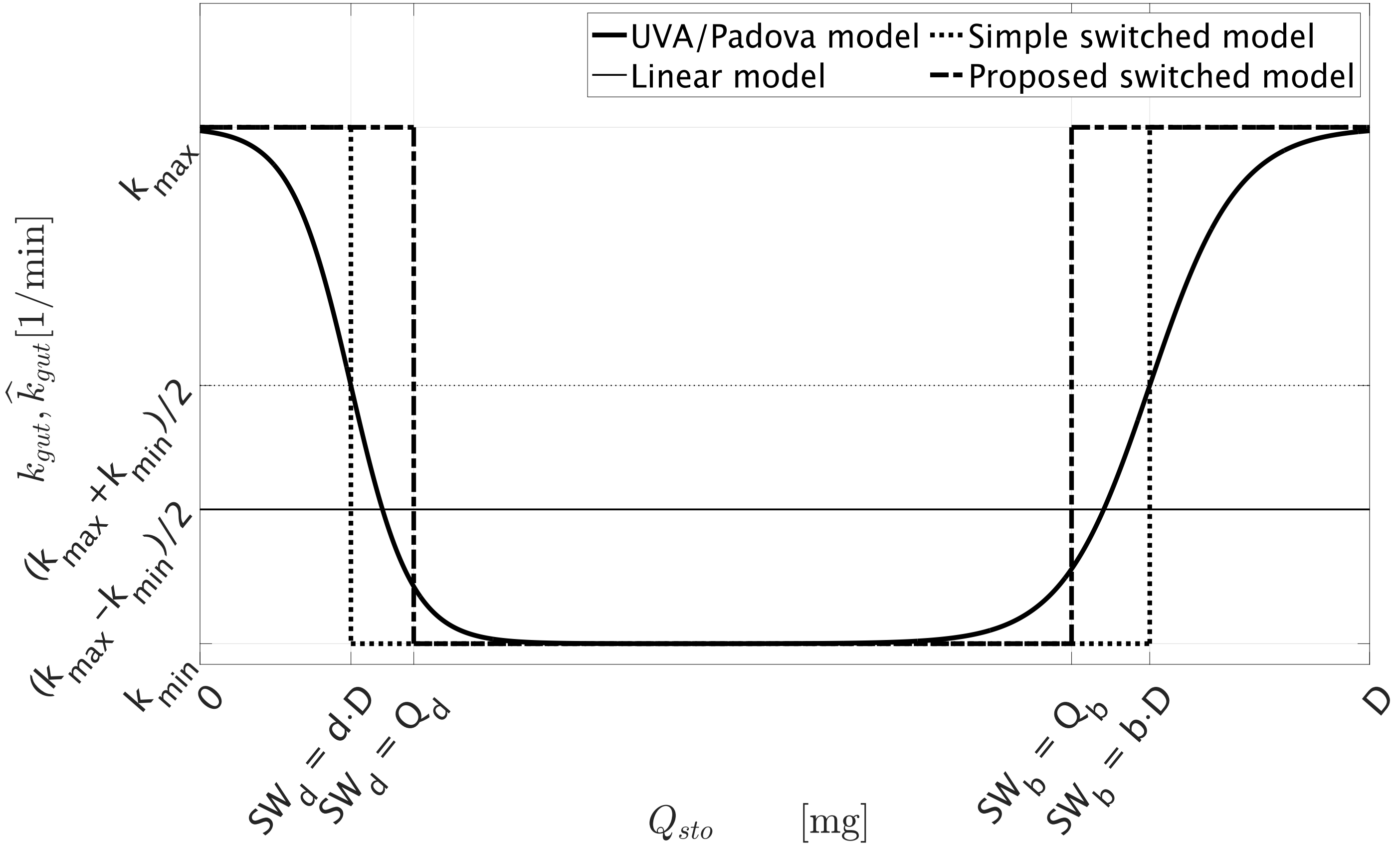
適応線形MPCの実装（9ページ）
- 適応モデルを用いた適応線形MPCの実装
- 急峻に変化する非線形性に対応不可.
- その変化を切り換えシステムとして折り込むことはできるか？

ハイブリッドMPCの実装（17ページ）
- 切り換えモデルを用いたハイブリッドMPCの実装
- MIQPを解く必要があり，計算量的な問題が大きい

切り換えモデル

線形切り換えモデル

- 2つの線形システムの組み合わせとしてモデルを構築
- k_{gut}以外の非線形性は，平衡点で線形化



$$k_{gut}(t) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \{\tanh[\alpha(Q_{sto}(t) - bD] - \tanh[\beta(Q_{sto}(t) - dD)] + 2\}$$

$$\hat{k}_{gut} = \begin{cases} k_{max} & \text{if } \; Q_{sto} < SW_d \;\text{ or }\; SW_b \leq Q_{sto} \\ k_{min} & \text{if } \; SW_d \leq Q_{sto} < SW_b \end{cases}$$

$\hat{k}_{gut} = k_{max}$として線形化

$$\delta x(k+1) = A_1 \delta x(k) + B\delta u(k)$$

$\hat{k}_{gut} = k_{min}$として線形化

$$\delta x(k+1) = A_2 \delta x(k) + B\delta u(k)$$

ハイブリッドMPC

切り換えモデルを混合論理動的システム:MLD(Mixed Logical Dynamics) として記述,
MIQP (Mixed Integer Quadratic Programing)により軌道計算をおこなう.

糖尿病モデルのMLD

{0,1}のインデックス変数

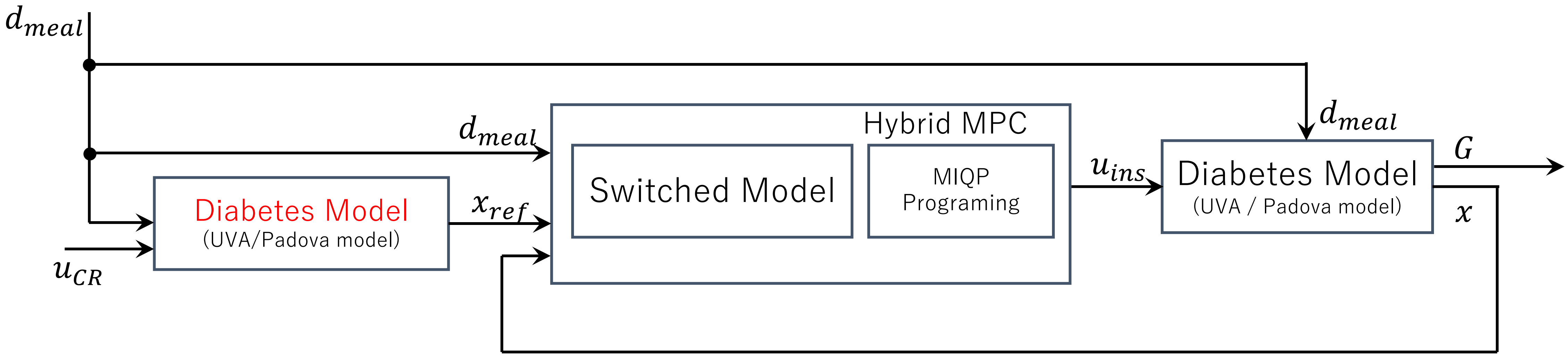
$$\delta x(k+1) = A_1 \delta x(k) + (A_2 - A_1) z(k) + B\delta u(k)$$

$$\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ E \\ -E \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -S \\ S \\ -S \\ S \end{bmatrix} x(k) + \begin{bmatrix} -E \\ E \\ -E \\ E \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} z(k) + \begin{bmatrix} g_{inf} \\ g_{sup} \\ g_{sup} \\ g_{inf} \\ 1 \\ 1 \\ -1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \delta(k) + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -1 \\ 0 \\ 1 \\ -h_{d_{inf}} \\ -h_{d_{sup}} - \epsilon \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \gamma_1(k) + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ -1 \\ 0 \\ 0 \\ -h_{b_{inf}} \\ -h_{b_{sup}} - \epsilon \end{bmatrix} \gamma_2(k) \leq \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ g_{sup} \\ -g_{inf} \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ h_{d_{inf}} - SW_d \\ -\epsilon + SW_d \\ -h_{b_{inf}} - SW_b \\ -\epsilon + SW_b \end{bmatrix} \tag{1}$$

$$g_{inf} \leq \delta x(k) \leq g_{sup} \qquad h_{inf} \leq S\delta x(k) \leq h_{sup}$$

$$S = [0\,0\,0\,0\,0\,0\,0\,0\,0\,1\,1\,0] \in \mathbb{R}^{1\times 12} \qquad x(k) = [G_p\; G_t\; I_l\; I_p\; X\; I_1\; I_d\; S_1\; S_2\; Q_{sto1}\; Q_{sto2}\; Q_{gut}]^T \in \mathbb{R}^{12}$$

ハイブリッドMPC



状態	: $x \in \mathbb{R}^{12}$
インスリン入力	: $u_{ins} \in \mathbb{R}$
食事入力(設定値)	: $d_{meal} \in \mathbb{R}$
出力(血糖値)	: $G \in \mathbb{R}$
予測ホライズン	: $H_p = 300\ [min]$
サンプリング周期	: $T_s = 5\ [\mathrm{min}]$

$$\min_{x(\cdot),u_{ins}(\cdot)} = \sum_{i=k}^{k+N-1} \left[\left(x(i) - x_{ref}(i)\right)^T Q \left(x(i) - x_{ref}(i)\right) + \left(u_{ins}(i) - u_{ref}\right)^T R \left(u_{ins}(i) - u_{ref}\right) \right]$$
$$+ \left(x(k+N) - x_{ref}(k+N)\right)^T Q_{terminal} \left(x(k+N) - x_{ref}(k+N)\right)$$

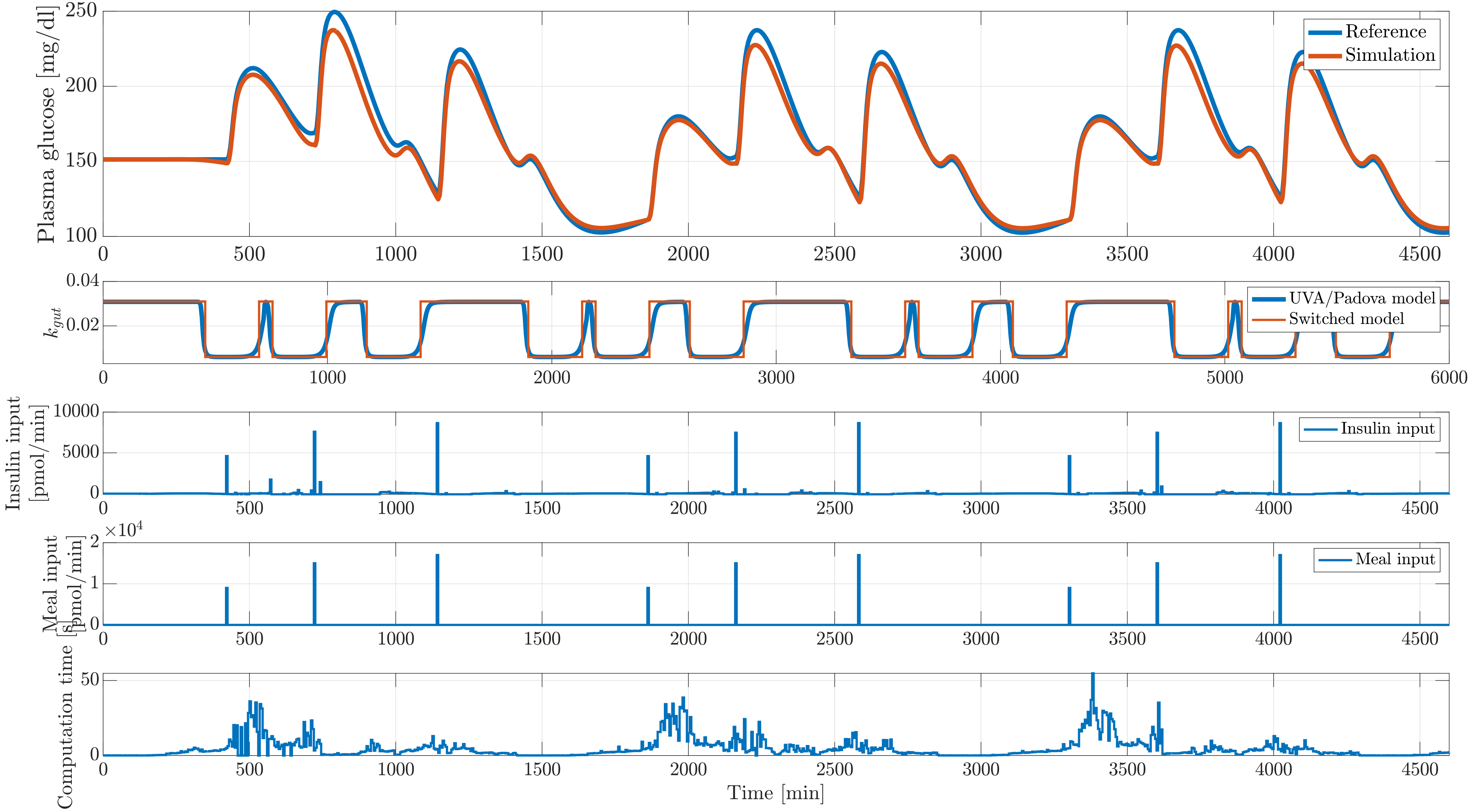
subject to

各ステップでのMLD (1)式,　$u_{ins} \geq 0$

- 状態xのフィードバック
- 目標値も，UVA/Padovaモデルを用いて提示
- MIQPにはGurobiを用いる

現状：目標値が健常者の場合，計算量的に難しい

ハイブリッドMPC



Plasma glucose [mg/dl]
Reference
Simulation
k_{gut}
UVA/Padova model
Switched model
Insulin input [pmol/min]
Insulin input
Meal input [pmol/min]
$\times 10^4$
Meal input
Computation time [s]
Time [min]

まとめ

- 非線形MPCではオンラインでのモデル適応は難しい，
- 線形適応MPCでは，k_{gut}の非線形性に対処不可，良い内部予測を与えることができない
- ハイブリッドシステムを用いた適応MPCを目論むが，切り換えモデルのMPC自体，計算量的に難しい

非線形MPC

・非線形モデル
・CasADi/IPOPT
・モデル誤差を考えない場合は，精度よく制御可能

制御対象の特性変化を組み込むことはできない

線形適応MPC

・線形モデル
・RLSを用いたシステム推定
・計算量は少ない

制御対象の特性変化を組み込むことが可能
急激に変わる非線形性にうまく当てはめられない

線形切り換えMPC

・線形切り換えモデル
・Gurobi MIQPにより求解

計算量が大きく十分な予測ホライズンを設定できない

非線形MPC +非線形パラメータ推定

・非線形モデル
・CasADi/IPOPT

・多数のパラメータを推定することは難しい
・設定パラメータの絞り込みなど**細かな設計が必要**

ハイブリッド適応MPC

・線形切り換えモデル
・2モードのシステム適応をおこなう
・切り換え要素を含んだモデル推定