

グルコース-インスリン動態切り換えモデルに対するモード推定器の構築

On Construction of a Mode Estimator for a Switched Glucose-insulin Dynamics Model

三輪 雄太 平田 研二 Nguyen Tam (富山大学) 和佐 泰明 内田 健康 (早稲田大学)



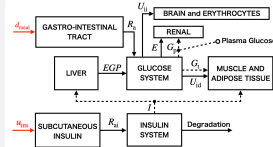
研究背景と目的

1型糖尿病は、体内血糖値調節を担うインスリンホルモンの体内分泌が停止することにより発症する。外部からインスリンを投与する治療が行われるが、患者自らの判断による投与量決定にはリスクが伴う。そこで、開発が進められているのが人工臓器である。人工臓器は、Continuous-Glucose-Monitor (CGM) により得られた血糖値データから適切な投与量、投与タイミングを制御アルゴリズムに従い計算し、インスリンを自動投与する。しかし、制御対象である人間の特性は時々刻々と変化し、また個人間の差異も存在する。適切な制御のためには、この変動性への対処が必要である。そのためには、観測可能なデータ（血糖値、インスリン、食事データ）から各個人のモデル同定を行う必要がある。本研究では、新たに構築したグルコース-インスリン動態切り換えモデルに対し、観測可能なデータのみを用いたパラメータ同定法の実装を行う。

パラメータ推定実験の概要

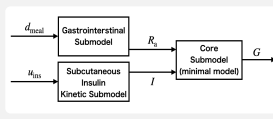
UVA/Padova モデル^[1]

- アメリカFDAに動物実験の代替として承認
- 精緻な糖代謝シミュレーション用モデル
- 12次元の状態次元、約30の代謝パラメータ、複数の非線形項
- パラメータ同定を行うには複雑



SSOGMM (Switched Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model) ^[2]

- SOGMM(Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model)^[5]に消化吸収式の切り換えシステムを追加した制御指向モデル
- 7次元の状態次元、12の代謝パラメータ、2つの非線形項 (双線形+切り換え項)



切り換え項を含むSSOGMMのパラメータ推定問題は、混合整数非線形計画問題
→直接的な数値計算は困難→事前にモード推定、最適化問題から切り換え項を除去

SSOGMMのパラメータ推定

$$\min_{\theta, k_{y0}, k_{y1}} \sum_{k=0}^N \|y(k) - \hat{y}(k)\|_2$$

subject to

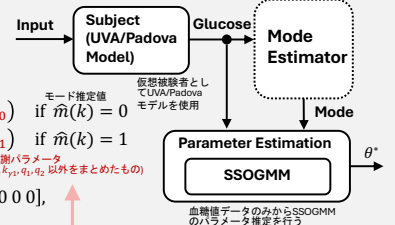
$$x(k+1) = \begin{cases} \psi(x(k), u(k), \theta, k_{y0}) & \text{if } \hat{m}(k) = 0 \\ \psi(x(k), u(k), \theta, k_{y1}) & \text{if } \hat{m}(k) = 1 \end{cases}$$

$\hat{y}(k) = C(x(k)), x(0) = x_0$
 $S = [0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0], C = [1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0]$
 $q_1 = \frac{Sx(k_{01})}{D(k_{01})}, q_2 = \frac{Sx(k_{10})}{D(k_{10})}$ (食事総量)

モード推定により決定変数を条件式から除去

$$x(k+1) = \begin{cases} \psi(x(k), u(k), \theta, k_{y0}) & \text{if } q_1 D(k) \leq Sx(k) < q_2 D(k), \text{ (mode 0)} \\ \psi(x(k), u(k), \theta, k_{y1}) & \text{otherwise, (mode 1)} \end{cases}$$

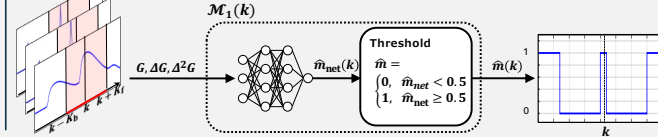
SSOGMMの状態方程式



モード推定器

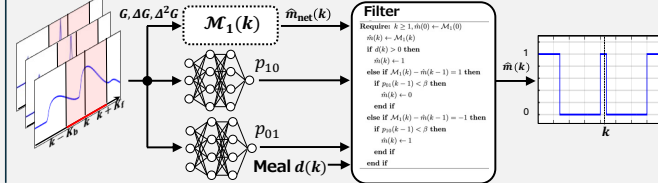
Case1

- 構造：2層全結合NN、活性化関数：ReLU関数、出力層：シグモイド関数
- 入力： $k - K_0$ から $k + K_f$ の血糖値、血糖値の1回差分、血糖値の2回差分
- 出力：時刻 k のモード推定値 $\hat{m}_{net}(k)$



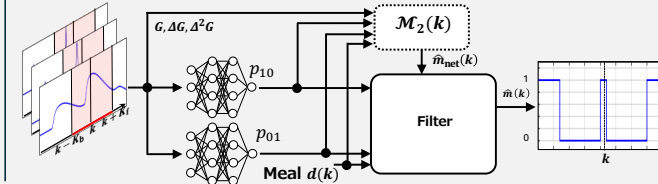
Case2

- モードの切り換えタイミング p_{10}, p_{01} を出力とするニューラルネットワークを追加、Filterによりモードの誤推定を修正



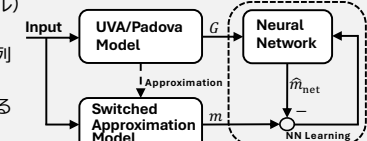
Case3

- モードの切り換えタイミングと食事情報を Case1 の入力に追加 ($\mathcal{M}_2(k)$)



モード推定器の学習

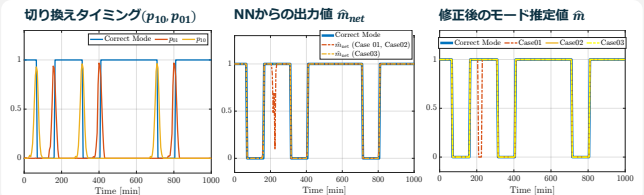
- UVA/Padova モデルを仮想被験者とする。成人10人分のパラメータ分布から、Latin Hypercube Sampling^[3] を用いてサンプルパラメータを10000通り生成、これらのパラメータの血糖値系列をシミュレーション。
- 各サンプルパラメータの切り換え近似モデル^[4] (UVA/Padovaモデルに対する最適な切り換え近似モデル)を用いて同条件のシミュレーションをおこない、モード系列を生成。得られた血糖値系列、モード系列を教師データとする (サンプリング周期:5分)。



結果

モード推定器

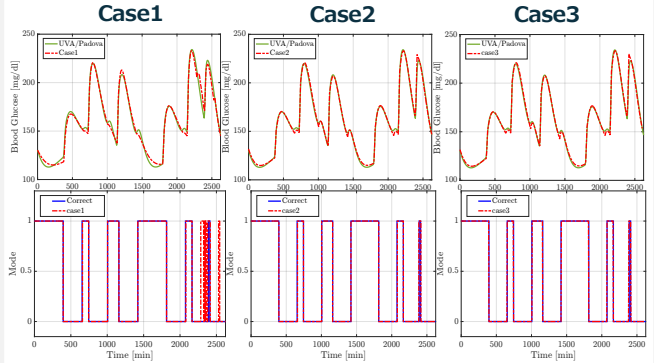
- テストデータ正解率 Case1: 99.06%, Case2: 99.26%, Case3:99.47%



パラメータ推定実験

- 4日分の仮想的な入力データ10人分をUVA/Padova モデルにより生成。
- 非線形計画ソルバー CasADi/IPOPT を用いてSSOGMMのパラメータ推定

推定結果 (Subject: 51)



各モード推定器を用いた場合の血糖値のRMSE

Subject number	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	Mean
Case 1	3.73	0.96	1.10	1.79	3.60	2.32	1.43	1.13	1.89	1.30	1.92
Case 2	1.94	0.96	1.10	1.79	3.60	2.91	1.43	1.13	1.56	1.30	1.77
Case 3	2.17	0.96	1.06	1.76	3.35	2.07	1.31	1.16	1.34	1.31	1.65

- Case1, Case2, Case3 のいずれにおいても、高い精度で同定が可能
- 特に、Case3ではモードの推定性能の向上によりRMSEが最小となる

結論

本研究では、新たなグルコース-インスリン動態モデルとして提案したSSOGMMに対してモード推定器を構築することで、観測可能なデータ（血糖値、インスリン、食事データ）のみからパラメータ同定を行う方策を提案した。パラメータ同定の数値実験により、観測可能なデータのみからSSOGMMのパラメータ同定が可能であることを示した。ただし、本実験では観測値に含まれるノイズは考慮しておらず、また限定的なシナリオでの実験にとどまる。現実に向けた複雑な問題設定への拡張が必要である。

[1] Magni L, Raimondo DM, Man CD, Berton M, Patek S, Nicolao GD, Cobelli C, Kovatchev BP: Evaluating the efficacy of closed-loop glucose regulation by control-variability grid analysis. *Journal of Diabetes Science and Technology* (2008).

[2] 三輪 雄太, 平田 健二, Tam Nguyen, 和佐 泰明, 内田 健康: グルコース-インスリン動態切り換えモデルの構築およびパラメータ推定に関する考察, 第11回計測自動制御学会制御部門マルチシステム (2024).

[3] Mohammad Hadigol, Alireza Doostan: Least squares polynomial chaos expansion: A review of sampling strategies, *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* (2018)

[4] 三輪 雄太, 平田 健二, Tam Nguyen, 和佐 泰明, 内田 健康: 切り換えシステムを用いた 1 型糖尿病患者のグルコース-インスリン動態モデル, 計測自動制御学会論文集 (2025年掲載予定) .