令和 6 年度　修 士 学 位 論 文

主論文

切り換えシステムを用いた
1 型糖尿病患者の糖代謝動態数理モデルの構築

理工学研究科メカトロニクスプログラム

令和 5 年度入学

氏　　名　三輪　雄太

指導教員　平田　研二

令和 7 年 2 月 5 日提出

目 次

第 1 章　はじめに **1**
1.1 糖尿病とその治療法 1
1.2 本論文の目的 3
1.3 本論文の構成 4

第 2 章　既存の糖代謝数理モデル **5**
2.1 概要 5
2.2 UVA/Padova モデル 5
2.2.1 皮下インスリン (subcutaneous insulin) 5
2.2.2 インスリンシステム (insulin system) 6
2.2.3 消化管 (gastrointestinal tract) における消化吸収 7
2.2.4 グルコースシステム (glucose system) 9
2.2.5 肝臓 (liver) におけるグルコース産生 9
2.2.6 筋・脂肪組織 (muscle and adipose tissue) および脳・赤血球 (brain and erythrocytes) におけるグルコース利用 10
2.2.7 腎臓 (renal) でのグルコース腎排出 10
2.2.8 状態方程式およびパラメータ値 10
2.3 Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model 11
2.3.1 消化管サブモデル (gastrointestinal submodel) 11
2.3.2 皮下インスリン動態サブモデル (subcutaneous insulin kinetic submodel) . . 12
2.3.3 Bergman モデル (core submodel) 12
2.3.4 状態方程式およびパラメータ値 12

第 3 章　切り換えシステムを用いた糖代謝動態数理モデル **13**
3.1 概要 13
3.2 双線形切り換えモデル 13
3.2.1 UVA/Padova モデルの非線形性 13
3.2.2 消化吸収式の切り換えモデル 17
3.2.3 ミカエリスメンテン式の双線形近似 22
3.2.4 インスリンシステムの低次元化 24
3.2.5 その他非線形項 25
3.2.6 状態方程式 25

3.2.7 応答の評価 25
3.3 Switched Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model 27
3.3.1 状態方程式 28
3.4 糖代謝動態数理モデルの特性比較 28

第 4 章 切り換えシステムに対するパラメータ推定法 29
4.1 概要 29
4.2 パラメータ推定問題の定式化 29
4.2.1 SSOGMM のパラメータ推定 29
4.2.2 双線形切り換えモデルのパラメータ推定問題 32
4.3 モード推定器の構築 34
4.3.1 モード推定器の設計 34
4.3.2 各モード推定器の比較 42
4.3.3 学習方法 44
4.4 パラメータ推定実験 49
4.4.1 設定 49
4.4.2 実験結果 49

第 5 章 おわりに 55
5.1 まとめ 55
5.2 今後の展望 55

謝辞 55

参考文献 59

付録 A モデルの変数および代謝パラメータ 63
A.1 UVA/Padova モデルの変数およびパラメータ 63
A.1.1 変数 63
A.1.2 代謝パラメータ 65
A.2 SOGMM の変数およびパラメータ 66
A.2.1 変数 66
A.2.2 代謝パラメータ 66

付録 B SOGMM のパラメータ推定問題 69
B.1 パラメータ推定の定式化 69
B.2 最適化計算条件 70

本研究に係る論文および発表 71

その他の論文および発表 73

図 目 次

1.1 Artificial pancreas. 2
1.2 Schematic representation of an artificial pancreas. 3

2.1 Schematic diagram of UVA/Padova model. 6
2.2 Schematic diagram of the subcutaneous insulin. 6
2.3 Schematic diagram of the insulin system. 7
2.4 Schematic diagram of the gastrointestinal tract. 8
2.5 Schematic diagram of the glucose system. 8
2.6 Schematic diagram of UVA/Padova model. 11

3.1 Nonlinearity of k_{gut} in the UVA/Padova model. 13
3.2 Time responses of plasma glucose, Q_{sto} and k_{gut}. 14
3.3 Nonlinearity of U_{id} in the UVA/Padova model. 15
3.4 Time responses of plasma glucose and U_{id}. 16
3.5 Trajectories of G_{t}, X and U_{id}. 16
3.6 Gastric emptying coefficient. 17
3.7 Sample time responses of Q_{sto}, $\widehat{Q}_{\mathrm{sto}}$ (left figure) and corresponding k_{gut}. 18
3.8 Geometric relation between Q_b, $b \cdot D$ and D. 21
3.9 The distribution of R_b and R_d. 21
3.10 Bilinear approximation of the Michaelis-Menten formula. 23
3.11 Trajectories of G_{t}, X and U_{id}. 24
3.12 The time response of plasma glucose for IDs 51 to 60 under the UVA/Padova model. 26
3.13 Schematic diagram of the SSOGMM. 27

4.1 Structure of the mode estimator Case 1. 34
4.2 Second derivative of plasma glucose and mode transition. 35
4.3 The mode estimation process using the mode estimator Case 1. 36
4.4 Structure of the mode estimator Case 2. 36
4.5 Graphical representation of the function p_{01} and p_{10}. 37
4.6 The mode estimation process using the mode estimator Case 2. 39
4.7 Structure of the mode estimator Case 3. 39

4.8 The mode estimation process using the mode estimator Case 3. 40
4.9 Structure of the mode estimator Case 4. 42
4.10 The mode estimation process using the mode estimator Case 4. 42
4.11 Comparison of the suggested mode estimators Case 1–4. 43
4.12 Accuracy distributions of the mode estimation using each mode estimator Case 1–4. 44
4.13 Fitting of a log-normal distribution to the parameter V_{mx}. 45
4.14 Number of sample parameters and the accuracy of the neural network. 47
4.15 CR estimated by the regressed model and true CR. 48
4.16 Plasma glucose prediction using estimated parameters. 50
4.17 Distribution of optimization results. 52

表 目 次

3.1 Regression parameters of R_b and R_d. 22
3.2 Comparison of characteristics of glucose–insulin models. 28

4.1 Simulation scenario. 42
4.2 Accuracy result of the mode estimation. 43
4.3 Parameter ranges of the UVA/Padova model. 46
4.4 Optimization results (RMSE, number of iterations, and computation time). . . 51
4.5 Estimated parameters of SOGMM and SSOGMM. 53
4.6 Estimated parameters of the bilinear switched model. 54

A.1 State variables of UVA/Padova model. 63
A.2 Output, input and state-dependent variables of UVA/Padova model. 64
A.3 Metabolic parameters of UVA/Padova model. 65
A.4 State variables of SOGMM. 67
A.5 Metabolic parameters of SOGMM. 67

第 1 章

はじめに

1.1 糖尿病とその治療法

我々の体にはホメオスタシス（恒常性）という仕組みが備わっており，生理機能は常に適正状態に維持される．しかし，病気や怪我により体内器官が損傷することでこの恒常性が破綻し，健康維持が困難な状態に陥る場合がある．現在では，生理学，制御工学をはじめとした科学技術の発展に伴い，人間の生理状態を外部から意図的に制御する治療法が実現されている．その代表的な例が，糖尿病患者に対する血糖値制御である．

食事により摂取した糖（グルコース）の分解，貯蔵，利用をおこなう生体エネルギーの運用プロセスを糖代謝と呼ぶ．糖代謝のバランスは複数のホルモンにより調節されるが，その中でも重要なホルモンがインスリンである．インスリンは，血漿中の糖（血糖）の肝臓や筋組織への貯蔵を促進し，血漿中の糖濃度（血糖値）を低下させるはたらきをもつ唯一のホルモンである．そのため，インスリン作用機序の不具合は糖代謝のバランスを著しく悪化させ，慢性的な高血糖症状を引き起こす．この代謝疾患が糖尿病 (diabetes mellitus : DM) である．高血糖症状は，糖尿病ケトアシドーシス，高血糖高浸透圧症候群といった急性症状や，網小血管障害，神経障害をはじめとする慢性合併症を引き起こすため，速やかに処置をおこなう必要がある [1,2].

糖尿病は，成因により 1 型糖尿病と 2 型糖尿病に大別される．1 型糖尿病は，主に自己免疫疾患による膵臓ランゲルハンス島 β 細胞の破壊がその成因である．β 細胞はインスリン産生を担う細胞であり，インスリンの体内分泌がほとんどまたは完全に停止する．絶対的なインスリン欠乏となるため，生命維持のためにインスリンを外部投与するインスリン療法が必須である [1,3].

2 型糖尿病は，遺伝的素因によるインスリン分泌能の低下と，運動不足や乱れた食生活などの環境的素因によるインスリン抵抗性の上昇が併合し，相対的なインスリン欠乏に陥ることで発症する．インスリン分泌は可能であるため，軽度の場合には運動や食生活の改善などによる非インスリン療養が適用されるが，重度の場合には血糖コントロールのためにインスリン療法が適用される [1,4].

現在一般的なインスリン療法は，患者ごとに医師が定めるグルコース-インスリン比 (G/I ratio) に基づいて患者自身が食事量からインスリン投与量を決定し，注射器あるいはインスリンポンプ[*1] を用いて自ら投与するものである．これは，患者にとって手間である上，インスリンの過多投与による低血糖状態などの重篤な状態に陥るリスクがある．現在では，安全な血糖値制御の実現のため最適なインスリン投与量を自動的に決定，投与を行なう人工膵臓 (artificial pancreas: AP) の開発が進められている [5]．これまでに，病床での利用を想定した大型のベッドサイド型人工膵臓は実用化されて

[*1] 設定した量のインスリンを自動的に皮下投与する医療機器.

(a) STG-55 (Nikkiso Co., Ltd, Tokyo, Japan) (b) MiniMed™780G (Medtronic, Northridge, CA, USA)

Fig. 1.1: Artificial pancreas.

おり，本邦では日機装株式会社の開発する STG-55 [6] が利用可能である (Fig. 1.1(a))．Closed-loop 制御により完全自動的に血糖コントロールを行なうことができ，急性の高血糖状態に対する適用が多数報告されている [7, 8]．日常的な利用を想定した携帯型の人工膵臓は，Medtronic 社が提供する MiniMed™ シリーズ [9] が利用可能である (Fig. 1.1(b))．慢性的な血糖コントロールに対して有用であるが，食事摂取に対して追加するインスリン (ボーラスインスリン) の投与量はマニュアルでの設定が必要である．人工膵臓療法のさらなる利用拡大に向け，装置の規模と性能のトレードオフを解消し，携帯可能かつ完全自動化された人工膵臓の開発が期待される．

人工膵臓は，Fig. 1.2 に示すように，血糖値を測定する持続的血糖値センサ (continuous glucose monitor sensor : CGM sensor)，インスリン投与量を決定する制御アルゴリズム，インスリンを皮下投与するインスリンポンプの 3 つの要素からなり，それぞれの領域における高性能化が求められる．

制御アルゴリズム設計においては，PID 制御をもとにしたモデルフリー制御と，モデル予測制御 (MPC)，適応制御，ロバスト制御をはじめとするモデルベースト制御の適用が研究されている [10–13]．PID 制御は，SISO (single–input, single–output) システム，特に動特性が複雑でない場合に適したアルゴリズムである．設計はシンプルであるため，実装が容易であり計算コストも低い．しかし，複雑な血糖値予測を考慮できない点や，制約を考慮できない点，患者に合わせたゲイン調整が困難である点が課題である [14]．他方でモデルベースト制御は，内部モデルの予測にもとづき最適な制御入力を決定する制御手法である．制約を考慮した最適化，MIMO (multi–input, multi-output) システムや非線形モデルの適用，内部モデルの更新による適応的な制御則の実装が可能であり，PID 制御に比べてより優れた制御性能を発揮すると考えられる．計算負荷の高さが大きな欠点であるが，今後の最適化アルゴリズムやハードウェアの進化に伴い解決が見込める部分である [14]．さらに，インスリンのみならず，レプチンやグルカゴンといったホルモンを併用するマルチホルモン制御 [15] への展開，テイラーメイドな血糖値制御則の実装のためには，モデルベースト制御にもとづく血糖値制御アルゴリズムの構築は極めて重要な意味をもつといえる．

モデルベースト制御の実装のため必要となるのが，患者の糖代謝特性をよく模擬する数理モデルで

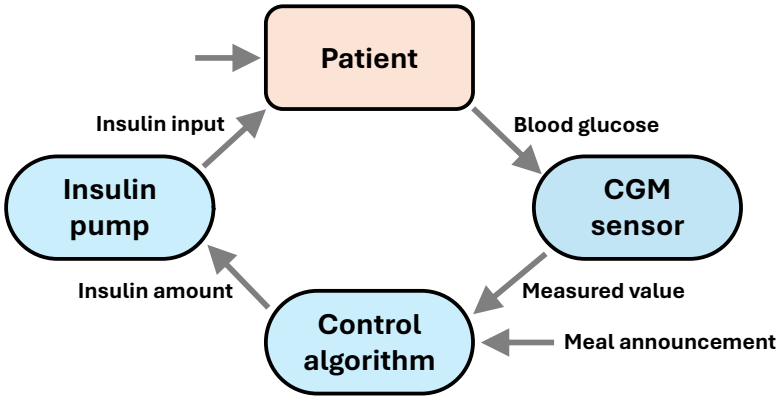


Fig. 1.2: Schematic representation of an artificial pancreas.

ある．糖代謝は不確実性の大きな生体システムであり，特に個人差，時間差による特性変動や未知特性への適応が鍵となる．これらへの対処として考えられるのが，オンラインパラメータ推定による逐次的な状態更新法である．この手法は，糖代謝の基本特性を固定されたモデル構造により保証しつつ，パラメータの変動により特性変動や未知特性への適応を可能とする．一般的に，パラメータ推定問題はそのモデルダイナミクスを制約にもつ最適化問題として定式化され，その最適化問題の計算複雑性はモデル構造の複雑性（状態次数や非線形性の大きさ）に依存する．現実的な計算コストで高精度なパラメータ推定を実装するには，低い複雑性と高い正確性を併せ持つ糖代謝数理モデルが所望される [14, 16]

1.2 本論文の目的

本論文では，前節で述べた背景を踏まえ，モデルベースト制御による血糖値制御アルゴリズムの開発を見据えた新たな糖代謝動態数理モデルの構築を検討する．

現在開発されている糖代謝動態数理モデルは，データ駆動モデルと生理学モデルの 2 つに大別される．データ駆動モデルでは，個人の血糖値データから機械学習手法を用いてモデル構築を行なう．特徴である高い表現性により，動態の変動性を捉えることが可能であると考えられる [17]．しかし，データ量が十分でない場合や，データが存在しない特異的な状況では誤った出力となる可能性がある．一方, 生理学モデルは，生理学的知識をもとに，薬物動態学を用いて構築される．そのため，モデルの状態変数やパラメータは物理的な意味をもって解釈することが可能である．また，表現性はデータ駆動モデルに対して劣るものの，特異なケースを含む多様な状況においてもモデルの信頼性は高い．安全性が保証された血糖値制御の実装には，生理学モデルが不可欠である [16]．

UVA/Padova Type-1 Diabetes Simulator [18] は，臨床試験前段階での動物実験の代替として，2008 年に米国食品医薬品局 (United States Food and Drug Administration: FDA) の承認を受けている．UVA/Padova モデルは，このシミュレータに含まれる糖代謝動態の生理学モデルである．2013 年にはグルカゴンの効果を追加したモデル [19] も FDA に承認されているほか，2018 年には 1 日のインスリン感受性の変動を模擬する改良が加えられている [20]．これらのモデルは，血糖値応答の精緻な模擬を目的に，高次で複雑な非線形システムとして記述されている．この複雑さと非線形性のため，計測可能なデータ（血糖値，食事，インスリン投与データ）から代謝パラメータの推定を行なうことは難しい．

一方，Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model (SOGMM) [21] は 1 型糖尿病患者を対象とした制御系設計用の糖代謝数理モデルであり，モデル同定や制御則の開発に多く利用されている [22–25]．SOGMM は UVA/Padova モデルに比べ，低い複雑性を有する反面低精度である．

本研究では，これら既存の糖代謝数理モデルを起点とし，そこから適切な簡約化を行なうことで低い複雑性と高い正確性を併せ持つ糖代謝数理モデルの構築を行なう．具体的には，UVA/Padova モデルに含まれる非線形性を線形の切り換えシステムとして近似する手法を提案し，このシステムを用いて新たなモデルを 2 つ構築する．また，実応用を見据えた場合，これら提案モデルの内部パラメータを患者ごとに計測可能なデータ（血糖値，食事，インスリン投与データ）から推定する手法の確立も必須である．切り換えシステムをもつモデルに対するパラメータ推定問題を直接的に定式化すると，これは混合整数計画問題 [26] へと帰着され，求解のためには莫大な計算コストを要する．ここでは，モード推定器を用いることであらかじめ切り換え項を最適化問題から取り除き，勾配法にもとづく一般的な最適化計算アルゴリズムによる求解を可能とするパラメータ推定法を提案する．パラメータ推定問題を UVA/Padova モデルを仮想患者としたシミュレーション環境上で実装・検証し，提案するモデル，およびパラメータ推定手法の有用性を示す．

1.3 本論文の構成

本論文は，本章を含めて 5 章から構成される．2 章では，提案する糖代謝数理モデルのベースとなる既存の糖代謝数理モデル（UVA/Padova モデルおよび SOGMM）について概説する．3 章では，提案する糖代謝数理モデルの構築を行なう．まず，UVA/Padova モデルの非線形性に着目し，これらを簡約化する形で 1 つ目の提案モデルである双線形切り換えモデルの構築を行なう．さらに，双線形切り換えモデルの切り換えシステムと SOGMM を組み合わせることで，2 つ目の提案モデルである Switched Oral Glucose Minimal Model (SSOGMM) の構築を行なう．4 章では，構築した切り換えシステムに対するパラメータ推定法を提案する．まず切り換えシステムを有するモデルのパラメータ推定問題を定式化し，それを踏まえてモード推定器を用いたパラメータ推定法を提案する．そして，ニューラルネットワークを用いたモード推定器の実装を行い，提案モデルを用いたパラメータ推定実験を通して提案手法の有用性を示す．5 章では，本論文で述べた研究の内容とその成果を総括する．

第 2 章

既存の糖代謝数理モデル

2.1 概要

本章では，既存の糖代謝数理モデルである UVA/Padova モデル [18] および Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model (SOGMM) [21] の説明を行なう．

2.2 UVA/Padova モデル

UVA/Padova Type 1 Diabetes Simulator [18] は，1 型糖尿病患者の糖代謝動態を模擬した数理シミュレータであり，このシミュレータを用いた実験は，臨床試験前の動物実験の代替として米国食品医薬品局 (U. S. Food and Drug Administration: FDA) の承認を受けている．UVA/Padova モデルは，その内部に含まれる糖代謝動態の数理モデルである．複数のサブシステムとその間の物質流れを用いて物質の体内動態を表わすコンパートメントモデル [27] として記述される．

モデル全体の構成を Fig. 2.1 に示す．UVA/Padova モデルは，インスリンシステムとグルコースシステムを中心に構成される．インスリンシステムには，皮下組織からのインスリン吸収 (R_{ai}) と，肝臓におけるインスリン分解が接続される．グルコースシステムには，消化管でのグルコース吸収 (R_{a})，肝臓でのグルコース産生 (EGP)，脳・赤血球によるグルコース利用 (U_{ii})，筋・脂肪組織中でのグルコース利用 (U_{id})，腎臓でのグルコース排出 (E) が接続される．ここで，グルコース産生と利用，排出を担う EGP, U_{id}, E は血中インスリン量に依存して決定され，これによりインスリンによる血糖値調節機構が機能する．モデルの入力はインスリン投与流量 u_{ins} [pmol/kg/min] と食事摂取流量 d_{meal} [mg/min]，モデルの出力は血漿グルコース濃度（血糖値） G [mg/dl] である．

以下で UVA/Padova モデルを構成する各ブロックについて説明する．

2.2.1 皮下インスリン (subcutaneous insulin)

インスリンは通常，皮下組織に複合体インスリンとして投与され，一定の速度定数で血中へと吸収される．複合体インスリンの一部は皮下中で単量体インスリンへと分解されるため，皮下インスリン動態は 2 つのコンパートメントを用いてモデル化され，

$$\dot{S}_1(t) = -(k_{\mathrm{a1}} + k_{\mathrm{d}}) \cdot S_1(t) + u_{\mathrm{ins}}(t) \tag{2.1}$$

$$\dot{S}_2(t) = -k_{\mathrm{a2}} \cdot S_2(t) + k_{\mathrm{d}} \cdot S_1(t) \tag{2.2}$$

$$R_{\mathrm{ai}}(t) = k_{\mathrm{a1}} \cdot S_1(t) + k_{\mathrm{a2}} \cdot S_2(t) \tag{2.3}$$

として表わされる（Fig. 2.2）．u_{ins} [pmol/kg/min] はインスリン投与流量，R_{ai} [pmol/kg/min] は血漿中への皮下インスリン吸収流量，S_1, S_2 [pmol/kg] はそれぞれ皮下の複合体インスリン量と単量体インスリン量，k_{a1}, k_{a2} [1/min] はインスリンの血漿への吸収速度定数，k_{d} [1/min] は複合体イン

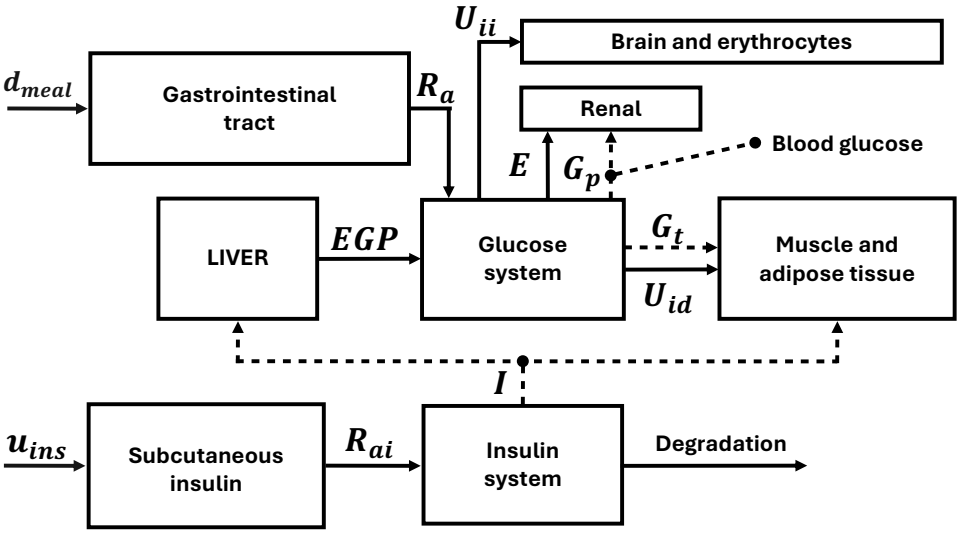


Fig. 2.1: Schematic diagram of UVA/Padova model. The solid arrows represent flows of substances and the dashed arrows represent control signals.

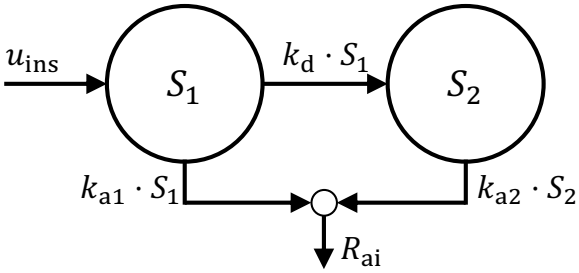


Fig. 2.2: Schematic diagram of the subcutaneous insulin.

スリンから単量体インスリンへの分解速度定数である．

2.2.2 インスリンシステム (insulin system)

皮下組織に投与されたインスリンは，血漿中に溶出し全身に分布する．インスリン動態は肝臓中インスリンと血漿中インスリンの 2 コンパートメントでモデル化され，

$$\dot{I}_{\mathrm{l}}(t) = -(m_1 + m_3) \cdot I_{\mathrm{l}}(t) + m_2 \cdot I_{\mathrm{p}}(t) \tag{2.4}$$

$$\dot{I}_{\mathrm{p}}(t) = -(m_2 + m_4) \cdot I_{\mathrm{p}}(t) + m_1 \cdot I_{\mathrm{l}}(t) + R_{\mathrm{ai}}(t) \tag{2.5}$$

として表わされる（Fig. 2.3）．I_{l}, I_{p} [pmol/kg] はそれぞれ肝臓中インスリン量と血漿中インスリン量，m_1, m_2 [1/min] はコンパートメント間の移動速度定数，m_3 [1/min] は肝臓でのインスリン抽出速度定数，m_4 [1/min] は血漿からのインスリン排出速度定数である．肝臓でのインスリン抽出 HE [−] は，インスリン分泌流量 S [pmol/kg/min] とパラメータ m_5 [min kg/mol], m_6 [−] を用いて

$$\mathrm{HE}(t) = -m_5 \cdot S(t) + m_6 \tag{2.6}$$

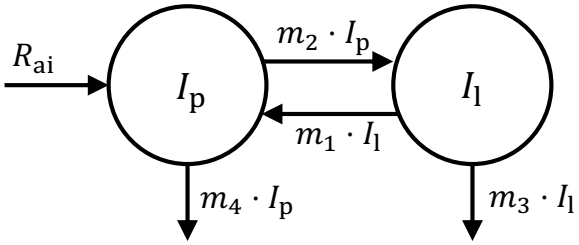


Fig. 2.3: Schematic diagram of the insulin system.

で表わされる．このとき肝臓でのインスリン抽出速度係数 $m_3(t)$ は

$$m_3(t) = \frac{m_1 \cdot \mathrm{HE}(t)}{1 - \mathrm{HE}(t)} \tag{2.7}$$

として与えられる [28]．1 型糖尿病患者の場合，インスリン分泌は存在せず，$S(t) = 0$ である．しかし，定常状態では基礎インスリン*1が持続投与されると仮定し，ここでは $\mathrm{HE}(t)$ は定常値 $\mathrm{HE_b}$ をとるとする．すなわち，m_3 は

$$m_3 = \frac{m_1 \cdot \mathrm{HE_b}}{1 - \mathrm{HE_b}} \tag{2.8}$$

として計算される．

また，血漿中インスリン濃度 I [pmol/l] は，I_{p} をインスリンの分布容積 V_{I} [l/kg] で割った

$$I(t) = \frac{I_{\mathrm{p}}(t)}{V_{\mathrm{I}}} \tag{2.9}$$

である．基礎インスリン流量 i_{b} [pmol/kg/min] は血漿中インスリン濃度の定常値 I_{b} が既知であれば

$$i_{\mathrm{b}} = \left[(m_2 + m_4) - \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_3}\right] \cdot I_{\mathrm{b}} \cdot V_{\mathrm{I}} \tag{2.10}$$

として求まる．

2.2.3 消化管 (gastrointestinal tract) における消化吸収

経口摂取した食事（グルコース）は．胃ですり潰されたのち腸へと運搬され，腸内で吸収される．胃における食事の状態を固体と液体の 2 つに分けて考えると，腸を合わせて 3 つのコンパートメントでモデル化され

$$\dot{Q}_{\mathrm{sto1}}(t) = -k_{\mathrm{gri}} \cdot Q_{\mathrm{sto1}}(t) + d_{\mathrm{meal}}(t) \tag{2.11}$$

$$\dot{Q}_{\mathrm{sto2}}(t) = -k_{\mathrm{gut}}(t) \cdot Q_{\mathrm{sto2}}(t) + k_{\mathrm{gri}} \cdot Q_{\mathrm{sto1}}(t) \tag{2.12}$$

$$\dot{Q}_{\mathrm{gut}}(t) = -k_{\mathrm{abs}} \cdot Q_{\mathrm{gut}}(t) + k_{\mathrm{gut}}(t) \cdot Q_{\mathrm{sto2}}(t) \tag{2.13}$$

$$R_{\mathrm{a}}(t) = \frac{f \cdot k_{\mathrm{abs}} \cdot Q_{\mathrm{gut}}(t)}{BW} \tag{2.14}$$

として表される（Fig. 2.4）．d_{meal} [mg/min] が食事摂取流量，$Q_{\mathrm{sto1}}, Q_{\mathrm{sto2}}$ [mg] はそれぞれ胃内固体グルコース量と胃内液状グルコース量，Q_{gut} [mg] が腸内グルコース量であり，R_a [mg/kg/min] は血

*1慢性的な血糖コントロールを行なうために常時投与されるインスリンのこと．

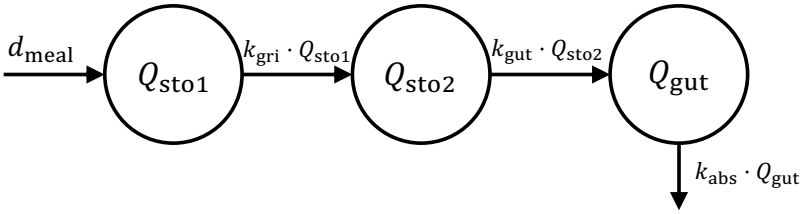


Fig. 2.4: Schematic diagram of the gastrointestinal tract.

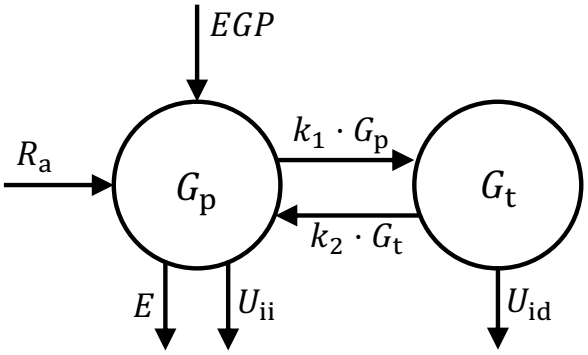


Fig. 2.5: Schematic diagram of the glucose system.

漿中へのグルコース吸収を表わす．また，k_{gri} [1/min] は胃内の食事すり潰し速度定数，k_{gut} [1/min] は胃内グルコース排出速度係数，k_{abs} [1/min] は血液中へのグルコース吸収速度定数である．実際に腸内から血液中に吸収されるグルコースの量は摂取量より少なく，f [−] はその割合を示す．BW [kg] は患者の体重である．

k_{gut} は tanh 関数によって表される時変パラメータであり

$$\begin{aligned} k_{\mathrm{gut}}(Q_{\mathrm{sto}}(t)) = k_{\mathrm{min}} + \frac{k_{\mathrm{max}} - k_{\mathrm{min}}}{2} \\ \cdot \{\tanh[\alpha \cdot (Q_{\mathrm{sto}}(t) - b \cdot D)] - \tanh[\beta \cdot (Q_{\mathrm{sto}}(t) - d \cdot D)] + 2\} \end{aligned} \tag{2.15}$$

$$Q_{\mathrm{sto}}(t) = Q_{\mathrm{sto1}}(t) + Q_{\mathrm{sto2}}(t) \tag{2.16}$$

$$\alpha = \frac{5}{2 \cdot D \cdot (1-b)}, \quad \beta = \frac{5}{2 \cdot D \cdot d} \tag{2.17}$$

$$D = Q_{\mathrm{sto}}(\bar{t}) + \int_{\bar{t}}^{\bar{t}_f} d_{\mathrm{meal}}(\tau)\mathrm{d}\tau \tag{2.18}$$

として定義される．ただし，k_{max}, k_{min} [1/min] は胃内グルコース排出速度の上限と下限，b, d [−] は k_{gut} の変化特性を定めるパラメータ，$\bar{t}$，$\bar{t}_{\mathrm{f}}$ [min] はそれぞれ直近の食事摂取の開始時刻と終了時刻である．D [mg] は直近の食事量に胃内の残留グルコース量を足したものであり，食事毎に (2.18) 式により計算される．なお食事は短時間に入力され，$\bar{t}_{\mathrm{f}} - \bar{t} \ll 1\mathrm{h}$ と仮定する．k_{gut} の非線形性は 3.2 節にて詳しく説明する．

2.2.4 グルコースシステム (glucose system)

腸から吸収されたグルコースは，主に血漿中および筋・脂肪組織といった末梢組織中に分布する．グルコースシステムは血漿と末梢組織の 2 つのコンパートメントによってモデル化され

$$\dot{G}_{\mathrm{p}}(t) = EGP(t) + R_{\mathrm{a}}(t) - U_{\mathrm{ii}}(t) - E(t) - k_1 \cdot G_{\mathrm{p}}(t) + k_2 \cdot G_{\mathrm{t}}(t) \tag{2.19}$$

$$\dot{G}_{\mathrm{t}}(t) = -U_{\mathrm{id}}(t) + k_1 \cdot G_{\mathrm{p}}(t) - k_2 \cdot G_{\mathrm{t}}(t) \tag{2.20}$$

として表される（Fig. 2.5）．G_{p}, G_{t} [mg/kg] はそれぞれ血漿中グルコース量と組織中グルコース量，EGP [mg/kg/min] は糖新生[*2]によるグルコース生成流量，E [mg/kg/min] は腎臓におけるグルコースの排出流量を表わす．U_{ii} [mg/kg/min] は脳や赤血球におけるグルコース利用流量，U_{id} [mg/kg/min] は抹消組織でのグルコース利用流量を表わし，k_1, k_2 [1/min] はコンパートメント間の移動速度定数である．

なお，血漿中グルコース濃度 G [mg/dl] は，G_{p} をグルコースの分布容積 V_{G} [dl/kg] で割った

$$G(t) = \frac{G_{\mathrm{p}}(t)}{V_{\mathrm{G}}} \tag{2.21}$$

として求まる．

2.2.5 肝臓 (liver) におけるグルコース産生

肝臓は，グリコーゲンの分解と糖新生の 2 つの機構によるグルコース産生 (endogenous glucose production : EGP) を行なう．肝臓でのグルコース産生流量 EGP は血漿中グルコース量 G_{p} とインスリン遅れ信号 I_{d} [pmol/l] によって決定され

$$EGP(t) = \max\left[0,\ \ k_{\mathrm{p1}} - k_{\mathrm{p2}} \cdot G_{\mathrm{p}}(t) - k_{\mathrm{p3}} \cdot I_{\mathrm{d}}(t)\right] \tag{2.22}$$

として表される．インスリンの遅れ信号は

$$\dot{I}_1(t) = -k_{\mathrm{i}} \cdot \left[I_1(t) - I(t)\right] \tag{2.23}$$

$$\dot{I}_{\mathrm{d}}(t) = -k_{\mathrm{i}} \cdot \left[I_{\mathrm{d}}(t) - I_1(t)\right] \tag{2.24}$$

である．ここで，k_{p1} [mg/kg/min] は外挿によって推定される，グルコース量とインスリン量が 0 のときの EGP の値である．また，k_{p2} [1/min], k_{p3} [mg/kg/min per pmol/l] はそれぞれ肝臓へのグルコース効果と肝臓へのインスリン作用の大きさを表わすパラメータであり，k_{i} [1/min] はインスリン信号の遅れを決める速度定数である．

EGP の定常値 EGP_{b} と血漿中グルコース濃度の定常値 G_{b} ならびに血漿中インスリン濃度の定常値 I_{b} が既知であれば，k_{p1} は

$$k_{\mathrm{p1}} = EGP_{\mathrm{b}} + k_{\mathrm{p2}} \cdot G_{\mathrm{b}} \cdot V_{\mathrm{G}} + k_{\mathrm{p3}} \cdot I_{\mathrm{b}} \tag{2.25}$$

として与えられる．

[*2] 乳酸やピルビン酸，アミノ酸などからグルコースを産生する反応のこと．

2.2.6 筋・脂肪組織 (muscle and adipose tissue) および脳・赤血球 (brain and erythrocytes) におけるグルコース利用

体内でのグルコース利用は，脳・赤血球におけるインスリン非依存のグルコース利用流量 U_{ii} と，筋・脂肪組織におけるインスリン依存のグルコース利用流量 U_{id} からなる．

脳・赤血球おけるグルコース利用 U_{ii} [mg/kg/min] は，定数

$$U_{\mathrm{ii}}(t) = F_{\mathrm{cns}} \tag{2.26}$$

で与えられる．

筋・脂肪組織におけるグルコース利用流量 U_{id} は間質液中インスリン濃度 X と組織中グルコース量 G_{t} に依存しており，次のミカエリスメンテン式と呼ばれる非線形式で表される．

$$U_{\mathrm{id}}(t) = \frac{V_{\mathrm{m}}(t) \cdot G_{\mathrm{t}}(t)}{K_{\mathrm{m0}} + G_{\mathrm{t}}(t)} \tag{2.27}$$

ここで，V_{m} [mg/kg/min] が間質液中のインスリン濃度 X [pmol/l] の 1 次式

$$V_{\mathrm{m}}(t) = V_{\mathrm{m0}} + V_{\mathrm{mx}} \cdot X(t) \tag{2.28}$$

として定義されており，インスリン感受性の大きさはこの傾き V_{mx} によって決まる．ただし，X は

$$\dot{X}(t) = -p_{2\mathrm{U}} \cdot X(t) + p_{2\mathrm{U}} \cdot [I(t) - I_{\mathrm{b}}] \tag{2.29}$$

で表される．$p_{2\mathrm{U}}$ は筋・脂肪組織中のグルコース利用に対するインスリン作用速度を表わす定数である．EGP の定常値 EGP_{b}，血漿中グルコース濃度の定常値 G_{b} が既知であれば，組織中グルコース量の定常値 G_{tb} は

$$G_{\mathrm{tb}} = \frac{F_{\mathrm{cns}} - EGP_{\mathrm{b}} + k_1 \cdot G_{\mathrm{b}} \cdot V_{\mathrm{G}}}{k_2} \tag{2.30}$$

であり，V_{m0} は

$$V_{\mathrm{m0}} = \frac{(EGP_{\mathrm{b}} - F_{\mathrm{cns}}) \cdot (K_{\mathrm{m0}} + G_{\mathrm{tb}})}{G_{\mathrm{tb}}} \tag{2.31}$$

として与えられる．U_{id} の非線形性は，3.2 節で詳しく説明する．

2.2.7 腎臓 (renal) でのグルコース腎排出

高血糖状態においては腎臓から尿糖としてグルコースが排出される．血漿グルコース量が閾値 k_{e2} [mg/kg] を超えた場合に腎排出が行われ，排出流量 E は

$$E(t) = \begin{cases} k_{\mathrm{e1}} \cdot [G_{\mathrm{p}}(t) - k_{\mathrm{e2}}] & \text{if } G_{\mathrm{p}}(t) > k_{\mathrm{e2}} \\ 0 & \text{if } G_{\mathrm{p}}(t) \leq k_{\mathrm{e2}} \end{cases} \tag{2.32}$$

で表わされる．k_{e1} [1/min] はグルコース排出速度定数である．

2.2.8 状態方程式およびパラメータ値

UVA/Padova モデル全体の式は，(2.1)–(2.5)，(2.8)，(2.9)，(2.11)–(2.24)，(2.26)–(2.29)，(2.32) 式によって与えられる．モデルを構成する各変数およびパラメータについては，改めて付録 A.1 にまとめる．具体的なパラメータ値は，米国特許公報 [29] に記載の 30 人（大人 10 人，青年 10 人，子供 10 人）分が利用可能であり，代表値として成人患者 ID: 51 の値を Table A.3 に示す．

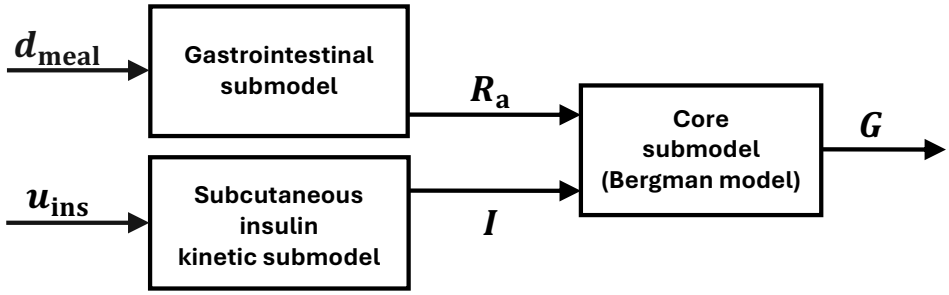


Fig. 2.6: Schematic diagram of SOGMM.

2.3 Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model

SOGMM [21] は，1 型糖尿病患者を対象とした制御系設計用の糖代謝動態数理モデルであり，モデル同定や制御則の開発に多く適用されている [22–25]．UVA/Padova モデルと同様，生理学的知見にもとづいたコンパートメントモデルとして記述される．

SOGMM 全体の構成を Fig. 2.6 に示す．糖代謝のコアとなる Bergman モデル (core submodel) [30] に，経口による食事吸収を表わす消化管サブモデル (gastrointestinal submodel)，ならびにインスリンの皮下動態を表わす皮下インスリン動態サブモデル (subcutaneous insulin kinetic submodel) が接続される．

主な構造は UVA/Padova モデルと類似しているが，詳細なコンパートメントや非線形性が省略されており，UVA/Padova モデルに比べて低い複雑性を持つ．モデルの入力はインスリン投与流量 u_{ins} [mU/min][*3]と食事摂取流量 d_{meal} [mg/min], モデルの出力は血漿グルコース濃度 G [mg/dl] である．

以下で各サブモデルについて説明する．なお，一部変数の表記が UVA/Padova モデルと重複するが，今後の議論で混乱を招くと予想される場合を除き，原著論文 [21] の表記に準拠し重複を許して記述する．

2.3.1 消化管サブモデル (gastrointestinal submodel)

経口摂取されたグルコースの消化管内の動態は次の 2–コンパートメントモデルで記述される．

$$\dot{Q}_1(t) = -k_\tau \cdot Q_1(t) + d_{\mathrm{meal}}(t) \tag{2.33}$$

$$\dot{Q}_2(t) = -k_\gamma \cdot Q_2(t) + k_\tau \cdot Q_1(t) \tag{2.34}$$

$Q_1(t)$ [mg] と $Q_2(t)$ [mg] が消化管内の 2–コンパートメントを表し，k_τ [1/min] はコンパートメント間の速度定数，k_γ [1/min] はグルコースの吸収速度定数である．血漿中へのグルコース吸収速度 $R_{\mathrm{a}}(t)$ [mg/kg/min] は消化管サブモデルから (2.35) 式で定義される．

$$R_{\mathrm{a}}(t) = \frac{Q_2(t) \cdot k_\gamma \cdot f}{BW} \tag{2.35}$$

ここで，f [–] は実際に血漿中に吸収されるグルコースの割合を，BW [kg] は体重を表わす．

[*3] U は「インスリン単位」と呼ばれる単位であり，1U = 6000 pmol である [31].

2.3.2 皮下インスリン動態サブモデル (subcutaneous insulin kinetic submodel)

皮下から血漿中へのインスリン動態は以下の 3–コンパートメントモデルで記述される．

$$\dot{I}_{\mathrm{sc1}}(t) = -k_{\mathrm{d}} \cdot I_{\mathrm{sc1}}(t) + u_{\mathrm{ins}}(t) \tag{2.36}$$

$$\dot{I}_{\mathrm{sc2}}(t) = -k_{\mathrm{d}} \cdot I_{\mathrm{sc2}}(t) + k_{\mathrm{d}} \cdot I_{\mathrm{sc1}}(t) \tag{2.37}$$

$$\dot{I}_{\mathrm{p}}(t) = -k_{\mathrm{cl}} \cdot I_{\mathrm{p}}(t) + k_{\mathrm{d}} \cdot I_{\mathrm{sc2}}(t) \tag{2.38}$$

ここで, $I_{\mathrm{sc1}}(t)$，$I_{\mathrm{sc2}}(t)$ [mU] は皮下インスリンの 2–コンパートメントであり，$I_{\mathrm{p}}(t)$ [mU] は血漿中インスリン量，$k_{\mathrm{d}}(t)$，$k_{\mathrm{cl}}(t)$ [1/min] は皮下インスリン動態の速度定数である．血漿中インスリン濃度 $I(t)$ [mU/L] は 血漿中インスリン量 $I_{\mathrm{p}}(t)$ によって表され，(2.39) 式で定義される．

$$I(t) = \frac{I_{\mathrm{p}}(t)}{V_{\mathrm{I}} \cdot BW} \tag{2.39}$$

ここで, V_{I} [L/kg] はインスリンの分布容積である．

2.3.3 Bergman モデル (core submodel)

グルコース代謝は次の 2–コンパートメントモデルで記述される．

$$\dot{G}(t) = -(S_{\mathrm{G}} + X(t)) \cdot G(t) + S_{\mathrm{G}} \cdot G_{\mathrm{b}} + \left(\frac{R_{\mathrm{a}}(t)}{V_{\mathrm{G}}}\right) \tag{2.40}$$

$$\dot{X}(t) = -p_2 \cdot X(t) + p_2 \cdot S_{\mathrm{I}} \cdot (I(t) - I_{\mathrm{b}}) \tag{2.41}$$

ここで，$G(t)$ [mg/dl] は血漿中グルコース濃度（血糖値），G_{b} [mg/dl] は血漿中グルコースの基礎濃度を表わす．S_{G} [1/min] はグルコース排出やグルコース産生抑制効果の割合を，V_{G} [kg/dl] はグルコースの分布容積を表わす．$X(t)$ [1/min] は遠隔インスリンの割合であり，p_2 [1/min] は遠隔インスリンコンパートメントの速度定数，S_{I} [1/min per mU/L] はインスリン感受性を表わすパラメータ，I_{b} [mU/L] は血漿中インスリンの基礎濃度である．(2.40) 式に含まれる $X(t) \cdot G(t)$ の双線形性が SOGMM がもつ唯一の非線形性である．

2.3.4 状態方程式およびパラメータ値

SOGMM 全体の式は，(2.33)–(2.41) 式によって与えられる．モデルを構成する各変数およびパラメータについては，付録 A.2 にまとめる．各パラメータのノミナル値 [21] については，Table A.5 にまとめて記載する．

ただし，BW, G_{b} は患者毎に測定される値であり，S_I については 1 日総インスリン量を用いて

$$S_{\mathrm{I}} = \exp\left(-6.4417 - 0.063546 \cdot TDI_{\mathrm{whole}} + 0.057944 \cdot TDI_{\mathrm{basal}}\right) \tag{2.42}$$

として計算される．ここで，TDI_{whole} [U] は標準的な 1 日に投与する総インスリン量であり，TDI_{basal} [U] は基礎インスリンの 1 日総量である．I_{b} については，その他のパラメータから，空腹状態かつ基礎インスリン持続投与時の I の平衡値として

$$I_{\mathrm{b}} = \frac{i_{\mathrm{b}}}{k_{\mathrm{cl}} \cdot V_{\mathrm{I}} \cdot BW} \tag{2.43}$$

により得られる．ここで，i_{b} [mU/min] は患者毎に設定される基礎インスリン量である．

第 3 章

切り換えシステムを用いた糖代謝動態数理モデル

3.1 概要

本章では，既存の糖代謝動態数理モデルを基に構成される 2 つの提案モデルについて説明する．3.2 節では，UVA/Padova モデルの非線形性の近似および低次元化の手法を提示し，これにより双線形切り換えモデルを構築する．3.3 節では，双線形切り換えモデルの切り換え近似を SOGMM へと移植した Switched Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model (SSOGMM) を構築する．3.4 節では，既存モデルと提案モデルの計 4 つのモデルの特徴を比較する．

3.2 双線形切り換えモデル

双線形切り換えモデルは，UVA/Padova モデルの簡約化を基に構成される糖代謝動態数理モデルである．UVA/Padova モデルは複数の非線形項を有し，これらがモデルの複雑性を高める主要因である．ここでは，これらの非線形性を緩和する近似手法を提示すると共に，モデルの動態に大きく寄与しない変数を削減することで低次元化を行い，双線形切り換えモデルを構築する．

3.2.1 UVA/Padova モデルの非線形性

UVA/Padova モデルには，EGP ((2.22) 式)，E ((2.32) 式)，U_{id} ((2.27) 式)，k_{gut} ((2.15) 式) の 4 つの非線形項が含まれる．EGP, E に含まれる非線形性は，特異的状況における物理的制約を補償

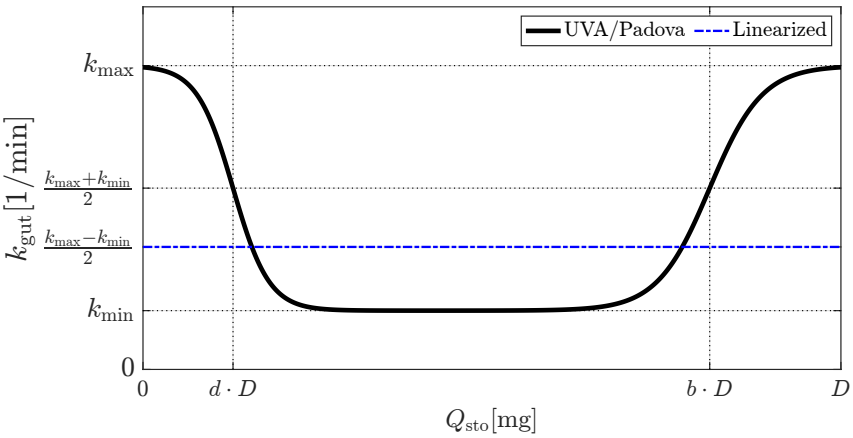


Fig. 3.1: Nonlinearity of k_{gut} in the UVA/Padova model.

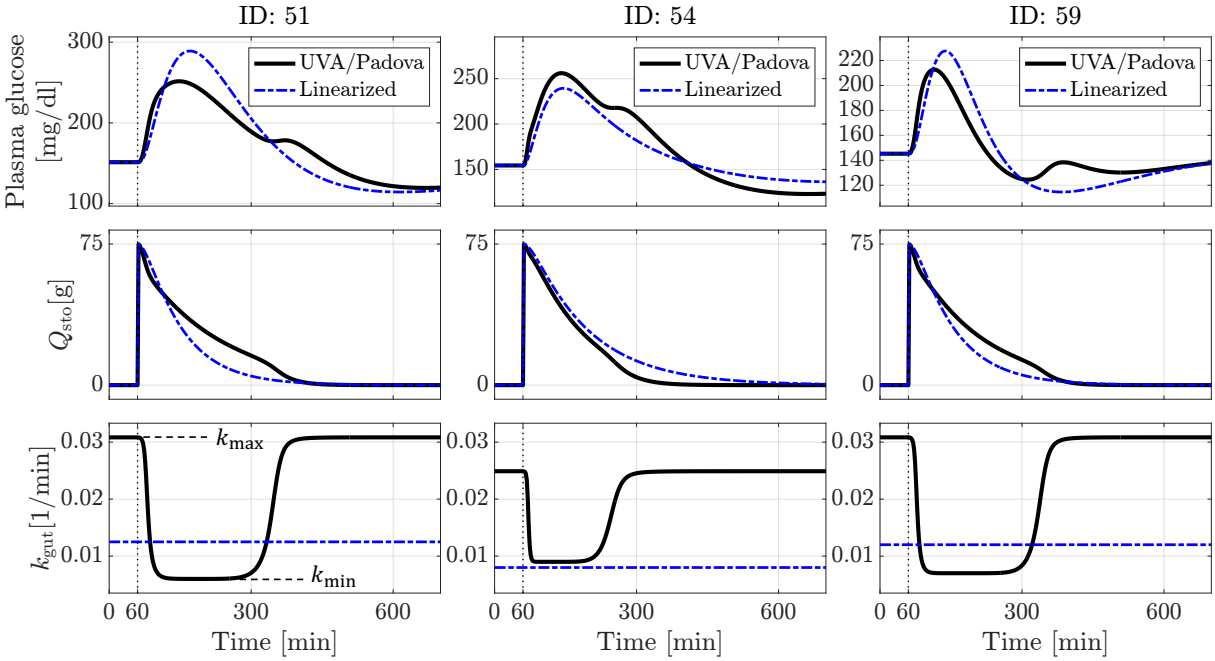


Fig. 3.2: Time responses of plasma glucose, Q_{sto} and k_{gut} simulated with metabolic parameters for IDs 51, 54 and 59. Subjects ingested 75g glucose and bolus amount of bolus insulin at 60 minutes.

するための条件であり，ほとんど応答に影響しない．一方，k_{gut}，U_{id} に含まれる非線形性は，応答に大きく影響を与える．

k_{gut} ((2.15) 式) の非線形性

k_{gut} ((2.15) 式) は，消化時の胃から腸へのグルコース排出速度を表わす速度係数である．消化管内のグルコース総量 Q_{sto} に依存して定まり，Fig. 3.1 の黒実線に示す非線形性をもつ．UVA/Padova モデルの血糖値 (plasma glucose)，Q_{sto}，および k_{gut} の時間応答を Fig. 3.2 の黒実線に示す．左から，3 通りの異なる患者の代謝パラメータ（ID: 51, 54, 59）による結果である．基礎インスリンを常時投与し，時刻 60 min に食事（グルコース 75 g）とボーラスインスリン[*1]を同時に投与した．ただし，ボーラスインスリンの量は，患者ごとに設定されているグルコース–インスリン比 (CR [g/U]) を用いて食事量から計算される[*2]．また初期条件は，基礎インスリン i_{b} を持続投与し，食事入力を 0 とした場合の UVA/Padova モデルの平衡点とした．

初期時刻 $t = 0$ min においては空腹状態 ($Q_{\mathrm{sto}} = 0$) であるから，$k_{\mathrm{gut}} = k_{\max}$ をとる．時刻 $t = 60$ min でグルコースを摂取すると $Q_{\mathrm{sto}} \approx D\ (= 75\ \mathrm{g})$ となり，その後消化とともに緩やかに $Q_{\mathrm{sto}} \to 0$ へと漸近する．これにより，k_{gut} は $k_{\max}$ から $k_{\min}$ へと移り，最終的に $k_{\max}$ へ収束する．k_{gut} が大きく変化する時刻においてはこの非線形性の影響が血糖値応答に顕著に現れ，特に k_{gut} が $k_{\min}$ から $k_{\max}$ へと推移すると，それに合わせて血糖値の揺れ戻し（ID: 51, $t = 350$ min 付近）が生じていることが確認できる．

さらに詳しく k_{gut} の血糖値応答に対する影響を確認するために，k_{gut} を線形近似したときの応答

[*1] 食事時の血糖値上昇を補償するために，食事のタイミングに合わせて単発的に投与されるインスリンのこと．
[*2] ボーラスインスリン量 [U] = 食事量 [g]/CR [g/U].

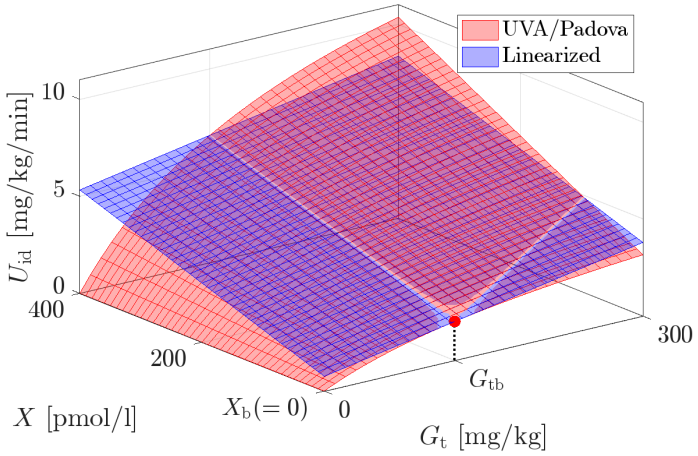


Fig. 3.3: Nonlinearity of U_{id} in the UVA/Padova model. The red dot represents equilibrium point.

を考える．k_{gut} は最大値 k_{max} と最小値 k_{min} の間で変動するが，ここでは文献 [32] と同様に

$$\widetilde{k}_{\mathrm{gut}} = (k_{\mathrm{max}} - k_{\mathrm{min}})/2 \tag{3.1}$$

として定数に置き換える（Fig. 3.1, 青破線）．このときの応答を Fig. 3.2 に青破線で重ねて示す．消化吸収式を線形近似した場合，UVA/Padova モデルに見られる血糖値応答の揺れ戻しが消失し，単峰性の応答となる．また食事後の血糖値の変動速度も k_{gut} に大きく依存しており，ID: 51 の応答に見られるような上振れ誤差の原因にもなっていることが確認できる．

U_{id} ((2.27) 式) の非線形性

U_{id} ((2.27) 式) は，筋・脂肪組織によるインスリン依存のグルコース利用流量を表わす．組織中グルコース量 G_{t}，間質液中インスリン濃度 X に依存して定まり，Fig. 3.3 の赤曲面に示す非線形性をもつ．

ここでは，U_{id} の血糖値応答に対する影響を確認するために，U_{id} を線形近似したときの応答を考える．U_{id} は基礎インスリン i_{b} を持続投与し，食事入力を 0 とした場合の平衡点周りで線形近似する（(3.2) 式）．

$$\widetilde{U}_{\mathrm{id}}(t) = h_1 \cdot (G_{\mathrm{t}}(t) - G_{\mathrm{tb}}) + h_2 \cdot (X(t) - X_{\mathrm{b}}) + U_{\mathrm{id}}(G_{\mathrm{tb}}, X_{\mathrm{b}}) \tag{3.2}$$

$$h_1 = \left.\frac{\partial U_{\mathrm{id}}}{\partial G_t}\right|_{\substack{G_{\mathrm{t}}=G_{\mathrm{tb}} \\ X=X_{\mathrm{b}}}} \qquad h_2 = \left.\frac{\partial U_{\mathrm{id}}}{\partial X}\right|_{\substack{G_{\mathrm{t}}=G_{\mathrm{tb}} \\ X=X_{\mathrm{b}}}}$$

ただし，平衡点における X, G_{t} を X_{b}, G_{tb} とおいた．得られた $\widetilde{U}_{\mathrm{id}}$ を，Fig. 3.3 に青面で重ねて示す．

Fig. 3.2 のシミュレーションと同様の条件で UVA/Padova モデルおよび U_{id} を線形近似したモデルのシミュレーションを行った．このときの血糖値 (Plasma glucose) と U_{id} の時間推移を Fig. 3.4 に示す．黒実線が UVA/Padova モデル，青破線が U_{id} を線形近似した場合の応答である．ID: 51,

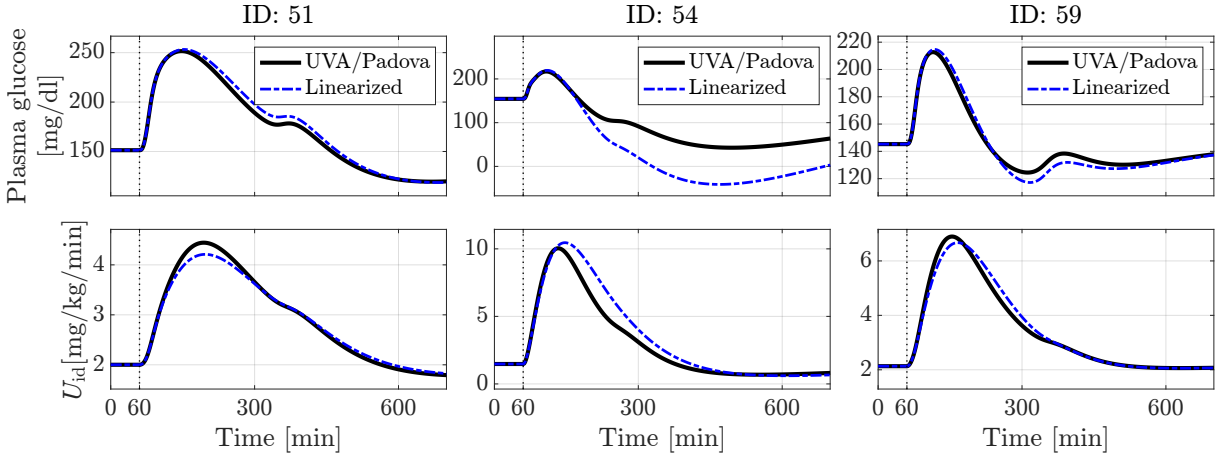


Fig. 3.4: Time responses of plasma glucose and U_{id} simulated with metabolic parameters for IDs 51, 54 and 59. Subjects ingested 75g glucose and appropriate amount of bolus insulin at 60 minutes.

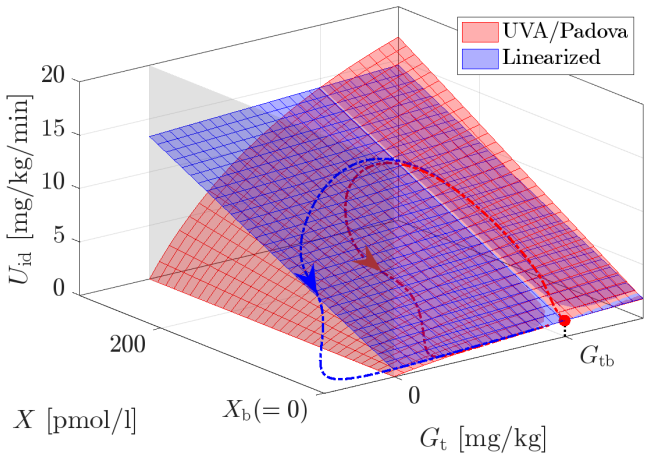


Fig. 3.5: Trajectories of G_{t}, X and U_{id} simulated with metabolic parameter for ID: 54. Red line and surface represents UVA/Padova model and blue line and surface reporesents linearized from.

59 においては，U_{id} の線形近似による誤差は小さい．しかしながら，ID: 54 においては血糖値が 0 mg/dl を下回るような大きな誤差が生じる．ID: 54 のシミュレーションにおける G_{t}, X, および U_{id} の軌道を Fig. 3.5 に示す．赤破線が UVA/Padova モデル，青破線が U_{id} を線形近似した場合の応答である．$G_{\mathrm{t}} > G_{\mathrm{tb}}$ の範囲では青線と赤線がよく一致しているが，$G_{\mathrm{t}} < G_{\mathrm{tb}}$ の範囲では大きく乖離した軌道となる．(3.2) 式による線形近似の場合，$G_{\mathrm{t}} < G_{\mathrm{tb}}$ を満たすとき，$\widetilde{U}_{\mathrm{id}} > U_{\mathrm{id}}$ となる．U_{id} はグルコース利用流量であり，血糖値を減らすはたらきを持つ項である．そのため，$G_{\mathrm{t}} < G_{\mathrm{tb}}$ となる低血糖時には，より低血糖方向へと誤差が拡大することになり，血糖値の大きな下振れ誤差が生じる．

グルコースの吸収速度と利用速度は血糖値を変動させる直接的な原因である．これらの特性を表わす非線形性 k_{gut}, U_{id} が血糖値応答に与える影響は大きく，単純な線形近似ではモデルの精度が損なわれることが確認された．以降 3.2.2 項と 3.2.3 項では，これら非線形項の精度よい近似を検討する．

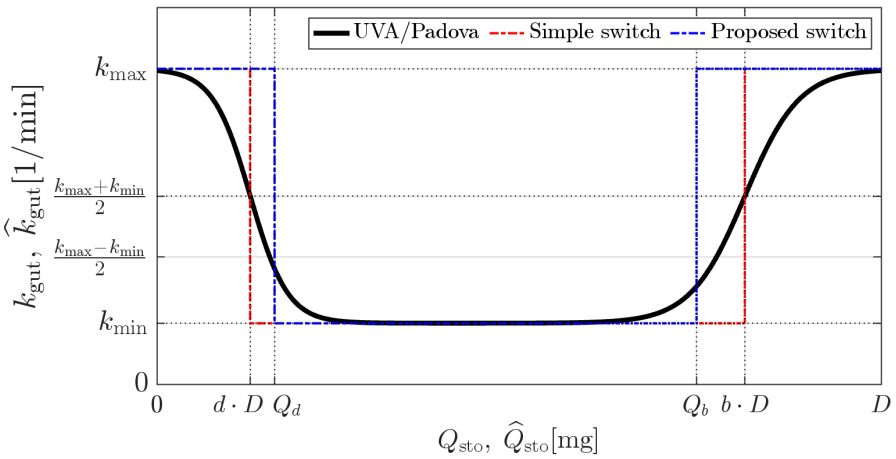


Fig. 3.6: Gastric emptying coefficient. The bold solid line represents k_{gut} in UVA / Padova model, eq. (2.15). The red dashed line represents approximated $\widehat{k}_{\mathrm{gut}}$ that has switching conditions $Q_{\mathrm{sb}} = b \cdot D$ and $Q_{\mathrm{sd}} = d \cdot D$. The blue dashed line reprsecents approximated $\widehat{k}_{\mathrm{gut}}$ that has the proposed switch condition $Q_{\mathrm{sb}} = Q_b$ and $Q_{\mathrm{sd}} = Q_d$, eq. (3.7).

3.2.2 消化吸収式の切り換えモデル

胃内グルコース排出係数 k_{gut} は，Fig. 3.6 の黒実線に示す変化をする．胃内グルコース量 Q_{sto} の値によって k_{gut} は連続に変化するが，その変化は急峻である．そこでここでは k_{gut} が Fig. 3.6 の一点鎖線のように $k_{\max}$ あるいは $k_{\min}$ のどちらかの値のみを取ると考え, (2.12)–(2.15) 式の消化吸収式を 2 モードの切り換えシステム

$$\dot{\widehat{Q}}_{\mathrm{sto2}}(t) = -\widehat{k}_{\mathrm{gut}}(t) \cdot \widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}(t) + k_{\mathrm{gri}} \cdot Q_{\mathrm{sto1}}(t) \tag{3.3}$$

$$\dot{\widehat{Q}}_{\mathrm{gut}}(t) = -k_{\mathrm{abs}} \cdot \widehat{Q}_{\mathrm{gut}}(t) + \widehat{k}_{\mathrm{gut}}(t) \cdot \widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}(t) \tag{3.4}$$

$$\widehat{Q}_{\mathrm{sto}}(t) = Q_{\mathrm{sto1}}(t) + \widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}(t) \tag{3.5}$$

$$R_{\mathrm{a}}(t) = \frac{f \cdot k_{\mathrm{abs}} \cdot \widehat{Q}_{\mathrm{gut}}(t)}{BW} \tag{3.6}$$

$$\widehat{k}_{\mathrm{gut}}(t) = \begin{cases} k_{\min} & \text{if} \quad Q_{sd} \leq \widehat{Q}_{\mathrm{sto}} < Q_{sb} \quad \wedge \quad \dot{\widehat{Q}}_{\mathrm{sto}}(t) < 0 \\ k_{\max} & \text{otherwise} \end{cases} \tag{3.7}$$

として近似する．ただし，Q_{sto1} は, 元の (2.11) 式で定まるとする．(3.7) 式の Q_{sb}，Q_{sd} は $\widehat{k}_{\mathrm{gut}}$ の切り換え点である．また，食事摂取時の短時間における $\widehat{Q}_{\mathrm{sto}}$ 増加に伴うモード切り換えは発生しないとし，(3.7) 式の条件 $\dot{\widehat{Q}}(t) < 0$ を設定した．なお，$\widehat{k}_{\mathrm{gut}} = k_{\min}$ となるときをモード 0，$\widehat{k}_{\mathrm{gut}} = k_{\max}$ となるときをモード 1 と呼ぶことにする．

Q_{sb}，Q_{sd} の値を定めるための条件は，つぎの 項目 A) で検討する．また 項目 B) では，$\widehat{Q}_{\mathrm{sto}}$ の値に影響を与える代謝パラメータ k_{gri}，$k_{\max}$，$k_{\min}$，b，d，D を説明変数とする[*3]切り換え点の値決定のための回帰モデルを提案する．

[*3] D は代謝パラメータではないが，食事毎に定まる定数である．

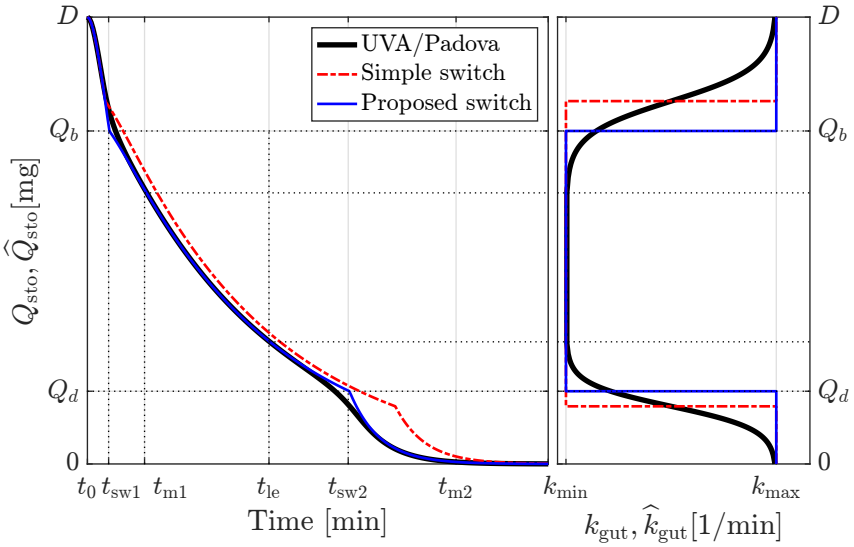


Fig. 3.7: Sample time responses of Q_{sto}, $\widehat{Q}_{\mathrm{sto}}$ (left figure) and corresponding k_{gut}, $\widehat{k}_{\mathrm{gut}}$ (right figure). At $t = t_0$, D grams of glucose is taken.

項目 A) 切り換え点 Q_{sb}, Q_{sd} の決定条件

k_{gut} 関数は，2 つの tanh 関数により記述され最大値 k_{max}，最小値 k_{min} をとる．そこで Fig. 3.6 の赤破線に示すように，k_{gut} が $(k_{\mathrm{max}} + k_{\mathrm{min}})/2$ の値をとる $b \cdot D$ および $d \cdot D$ を切り換え点として採用することが考えられる．この切り換え点 $Q_{sb} = b \cdot D$，$Q_{sd} = d \cdot D$ を採用した時の $\widehat{Q}_{\mathrm{sto}}$ の応答例を Fig. 3.7 左図に赤破線で示す．また，UVA/Padova モデルの Q_{sto} の応答例を同図の黒実線に示す．$\widehat{Q}_{\mathrm{sto}}$ が Q_{sto} に対して常に誤差を生じており，特に $Q_{\mathrm{sto}} < Q_d$ となる範囲において大きなずれが生じている．k_{gut} は胃内グルコース量 Q_{sto2} の腸への排出速度を定める値である．そこで近似システムは，$k_{\mathrm{gut}} \approx \widehat{k}_{\mathrm{gut}}$ よりはむしろ $Q_{\mathrm{sto2}} \approx \widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}$ を実現するように $\widehat{k}_{\mathrm{gut}}$ の切り換え点 Q_{sb}, Q_{sd} を定めるべきである[*4]．これを達成する切り換え点を Q_b, Q_d とする (Fig. 3.6．青破線参照)．

条件 $Q_{\mathrm{sto2}} \approx \widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}$ を検討するため，食事後の Q_{sto} の時間応答と Fig. 3.6 の k_{gut} を Fig. 3.7 のように併せて考える．Fig. 3.7 右図は，Fig. 3.7 左図と同様に縦軸が Q_{sto} となるよう，Fig. 3.6 を回転させたものである．

まず，UVA/Padova モデルの Q_{sto}, k_{gut} の推移を考える．食事直後は $Q_{\mathrm{sto}} \approx D$ であり，k_{gut} は k_{max} の値をとる．時間経過により Q_{sto} が減少すると，これに伴い k_{gut} の値も減少し，最小値 k_{min} に近づく．その後，はじめて $k_{\mathrm{gut}}(t_{\mathrm{m1}}) \approx k_{\mathrm{min}}$ となる時刻を $t_{\mathrm{m1}}(> t_0)$ とする．それ以降はしばらく $k_{\mathrm{gut}} \approx k_{\mathrm{min}}$ のまま推移し，さらに Q_{sto} が減少すると k_{gut} が増加をはじめる．この時刻を t_{le} とする．その後，Q_{sto} は 0 へと漸近し，最終的に $k_{\mathrm{gut}} \approx k_{\mathrm{max}}$ となる．この時刻を t_{m2} とする．

次に，切り換えシステムの $\widehat{Q}_{\mathrm{sto}}, \widehat{k}_{\mathrm{gut}}$ の推移を考える．食事直後は $\widehat{Q}_{\mathrm{sto}} \approx D$ であり，食事後しばらく $\widehat{k}_{\mathrm{gut}} = k_{\mathrm{max}}$ となる．その後，時間経過により $\widehat{Q}_{\mathrm{sto}}$ が減少し，$\widehat{Q}_{\mathrm{sto}} = Q_b$ となった時点で $\widehat{k}_{\mathrm{gut}}$ は k_{min} の値に切り換わる．この時刻を t_{sw1} とする．$\widehat{Q}_{\mathrm{sto}}$ がさらに減少し，$\widehat{Q}_{\mathrm{sto}} = Q_d$ となった時点で再び $\widehat{k}_{\mathrm{gut}}$ は k_{max} の値に切り換わる．この時刻を t_{sw2} とする．その後，Q_{sto} は 0 へと漸近

[*4] Q_{sto1} を決定する (2.11) 式は両モデルで共通であり，Q_{sto1} は両モデルで等しい．よって誤差 $Q_{\mathrm{sto2}} - \widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}$ と誤差 $Q_{\mathrm{sto}} - \widehat{Q}_{\mathrm{sto}}$ は等しいことに注意する．

する．

時刻 $t_{\mathrm{m1}} < t < t_{\mathrm{le}}$ では $k_{\mathrm{gut}} \approx k_{\mathrm{min}}$ である．このとき $Q_{\mathrm{sto2}}(t)$ の値は，(2.15) 式より

$$\dot{Q}_{\mathrm{sto2}}(t) = -k_{\mathrm{min}} \cdot Q_{\mathrm{sto2}}(t) + k_{\mathrm{gri}} \cdot Q_{\mathrm{sto1}}(t) \tag{3.8}$$

にしたがい決定される．また，時刻 $t_{\mathrm{sw1}} < t < t_{\mathrm{sw2}}$ では $\widehat{k}_{\mathrm{gut}} = k_{\mathrm{min}}$ である．このとき $\widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}$ の値は，(3.3) 式より

$$\dot{\widehat{Q}}_{\mathrm{sto2}}(t) = -k_{\mathrm{min}} \cdot \widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}(t) + k_{\mathrm{gri}} \cdot Q_{\mathrm{sto1}}(t) \tag{3.9}$$

にしたがい決定される．ここで, (3.8) 式と (3.9) 式は同一の式である．つまり, $t_{\mathrm{sw1}} < t_{\mathrm{m1}}, t_{\mathrm{le}} < t_{\mathrm{sw2}}$ と仮定すれば，時刻 $t_{\mathrm{m1}} < t < t_{\mathrm{le}}$ では Q_{sto2} と $\widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}$ は同一の式により決定される．これより，$Q_{\mathrm{sto2}}(t_{\mathrm{m1}}) \approx \widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}(t_{\mathrm{m1}})$ であれば，時刻 $t_{\mathrm{m1}} < t < t_{\mathrm{le}}$ において $Q_{\mathrm{sto2}}(t) \approx \widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}(t)$ が成立する．つまり，$\widehat{k}_{\mathrm{gut}}$ の k_{max} から k_{min} への切り換え時刻 t_{sw1} （Fig. 3.7 左図 参照）が，条件 $Q_{\mathrm{sto2}}(t_{\mathrm{m1}}) \approx \widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}(t_{\mathrm{m1}})$ を満たすように定められていれば，$Q_{\mathrm{sto}}(t) \approx \widehat{Q}_{\mathrm{sto}}(t)$，$t_{\mathrm{m1}} < t < t_{\mathrm{le}}$ がえられる．このとき t_{sw1} がみたすべき条件は

$$Q_{\mathrm{sto}}(t_{\mathrm{m1}}) = D - \left[\int_{t_0}^{t_{\mathrm{sw1}}} k_{\mathrm{max}} \cdot \widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}(t)\mathrm{d}t + \int_{t_{\mathrm{sw1}}}^{t_{\mathrm{m1}}} k_{\mathrm{min}} \cdot \widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}(t)\mathrm{d}t\right] \tag{3.10}$$

となる[*5]．ここで t_{m1} の値は, 消化吸収式 ((2.11)–(2.15) 式) の応答から簡単に定まる．また (3.10) 式 をみたす t_{sw1} が決まれば

$$Q_b = D - \int_{t_0}^{t_{\mathrm{sw1}}} k_{\mathrm{max}} \cdot \widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}(t)\mathrm{d}t \tag{3.11}$$

より, 切り換え点の値 $Q_{sb} = Q_b$ が定まる．

もう一方の切り換え点 Q_{sd} については同様に, k_{gut} の値が最大値 k_{max} に近づく時刻 t_{m2} を考え, t_{m2} 以降の時刻 $t > t_{\mathrm{m2}}$ で $Q_{\mathrm{sto2}}(t) \approx \widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}(t)$ が成立するように Q_{sd} の値を定める．このとき $\widehat{k}_{\mathrm{gut}}$ の k_{min} から k_{max} への切り換え時刻 t_{sw2} がみたすべき条件は

$$Q_{\mathrm{sto}}(t_{\mathrm{m2}}) = Q_{\mathrm{sto}}(t_{\mathrm{m1}}) - \left[\int_{t_{\mathrm{m1}}}^{t_{\mathrm{sw2}}} k_{\mathrm{min}} \cdot \widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}(t)\mathrm{d}t + \int_{t_{\mathrm{sw2}}}^{t_{\mathrm{m2}}} k_{\mathrm{max}} \cdot \widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}(t)\mathrm{d}t\right] \tag{3.12}$$

であり, t_{sw2} が決まれば

$$Q_d = Q_{\mathrm{sto}}(t_{\mathrm{m1}}) - \int_{t_{\mathrm{m1}}}^{t_{\mathrm{sw2}}} k_{\mathrm{min}} \cdot \widehat{Q}_{\mathrm{sto2}}(t)\mathrm{d}t \tag{3.13}$$

により切り換え点の値 $Q_{\mathrm{sd}} = Q_d$ が定まる．なお t_{m2} の値は, t_{m1} と同様, 消化吸収式 ((2.11)–(2.15) 式) の応答から簡単に定まる．

提案する切り換え点 $Q_{\mathrm{sb}} = Q_b$, $Q_{\mathrm{sd}} = Q_d$ を採用した場合の $\widehat{Q}_{\mathrm{sto}}(t)$ の応答例を Fig. 3.7 左図の青実線に示す．$t = t_{\mathrm{sw1}}$ と t_{sw2} の付近を除く全ての時刻において, $Q_{\mathrm{sto}}(t)$ と $\widehat{Q}_{\mathrm{sto}}(t)$ がよく一致している．

[*5] (3.10) 式右辺は $\widehat{Q}_{\mathrm{sto}}(t_{\mathrm{m1}})$ を表していることに注意する．

項目 B) 回帰モデル

切り換え点 Q_b, Q_d は各患者の代謝パラメータから計算できると好ましい．しかし，(3.10), (3.12) 式をみたす切り換え時刻 t_{sw1}, t_{sw2} を解析的に求めることは困難と考えられる．

ここでは，数値的に計算した切り換え時刻 $t_{\mathrm{sw1}}, t_{\mathrm{sw2}}$ および Q_b, Q_d のデータを用いて，代謝パラメータおよび食事量から Q_b, Q_d の値を与える回帰モデルの作成を行なう．Q_b, Q_d の決定に関係する代謝パラメータは Q_{sto2} の値に影響を与える代謝パラメータであり，$k_{\mathrm{gri}}, k_{\mathrm{max}}, k_{\mathrm{min}}, b, d$ の 5 つである．ここに食事量 D を加えた 6 つの定数[*6] が，回帰モデルの説明変数となる．

数値シミュレーションによる Q_b，Q_d の分布の取得

UVA/Padova モデルを用いて時刻 0 に D [mg] の食事を与えたシミュレーションを行い, $k_{\mathrm{gut}} \approx k_{\mathrm{min}}$ となる時刻 t_{m1} を数値計算により導出する．次に，同様の条件で切り換えシステムを用いたシミュレーションを行い，(3.10) 式を満たす切り換え時刻 t_{sw1} を探索する．そして，得られた t_{sw1} から，(3.11) 式により切り換え点 Q_b を導出する．以上の計算を多数設定した説明変数 $k_{\mathrm{gri}}, k_{\mathrm{max}}, k_{\mathrm{min}}, b, d, D$ の値に対して繰り返し行い，説明変数に対する Q_b の分布を求めた．

Q_d に対しても同様の計算を行い，説明変数に対する Q_d の分布を求めた．

目的変数 R_b, R_d の導入

数値シミュレーションにより得られた Q_b, Q_d が示す切り換え点は D の大きさでスケーリングされるような結果を示した．UVA/Padova モデルの k_{gut} の特性も D の大きさによりスケールするものであり，その特性も D との比を表わす b，d で特徴づけられる．そこで，ここでは回帰関数を単純化するために，Q_b, Q_d を b，d および D を用いて Q_{sto} 軸上の距離の比による表現に変形する．具体的には，Fig. 3.8 に示すように，$b \cdot D$ から Q_b の距離と，$b \cdot D$ から D の距離の比

$$R_b = \frac{|Q_b - b \cdot D|}{D - b \cdot D} = \frac{-Q_b + b \cdot D}{D \cdot (1 - b)}$$

を用いて Q_b を表現することにする．なお Fig. 3.8 は, Fig. 3.1 の右半分を拡大して図示したものである．Q_d についても同様に，$d \cdot D$ から Q_d の距離と，$d \cdot D$ から D の距離の比

$$R_d = \frac{|Q_d - d \cdot D|}{d \cdot D - 0} = \frac{Q_d - d \cdot D}{d \cdot D}$$

を用いて Q_d を表現する．

R_b, R_d の非線形回帰

説明変数 k_{gri}, k_{max}, k_{min}, b, d, D による R_b, R_d の非線形回帰を行なう．代謝パラメータ k_{gri}, D の変化に対し，R_b, R_d の値はほとんど変化しない結果となった．そのため，ここでは D と k_{gri} に対する R_b, R_d の依存性は無視する．また，Q_b の値は d とはほぼ無関係に定まり，同様に Q_d の値も b に依らない．そこでここでは，R_b の回帰についてはパラメータ k_{min}, k_{max}, b のみを，R_d の回帰についてはパラメータ k_{min}, k_{max}, d のみをモデルの説明変数とする．

k_{max}, k_{min} および b の値を複数設定したときの R_b の分布を Fig. 3.9(a) に白丸，灰色丸，黒丸で示す．同様に k_{max}, k_{min} および d の値を複数設定したときの R_b の分布を Fig. 3.9(b) に白丸，灰色丸，黒丸で示す．R_b, R_d は，$k_{\mathrm{max}}, k_{\mathrm{min}}$ の変化に対して緩やかな曲線を描いており，指数関数での近似を考える．b の変化による R_b の変化率は $k_{\mathrm{min}}, k_{\mathrm{max}}$ に依存しており，一定ではない．しかし，

[*6] D は食事毎に切り換わる定数である．

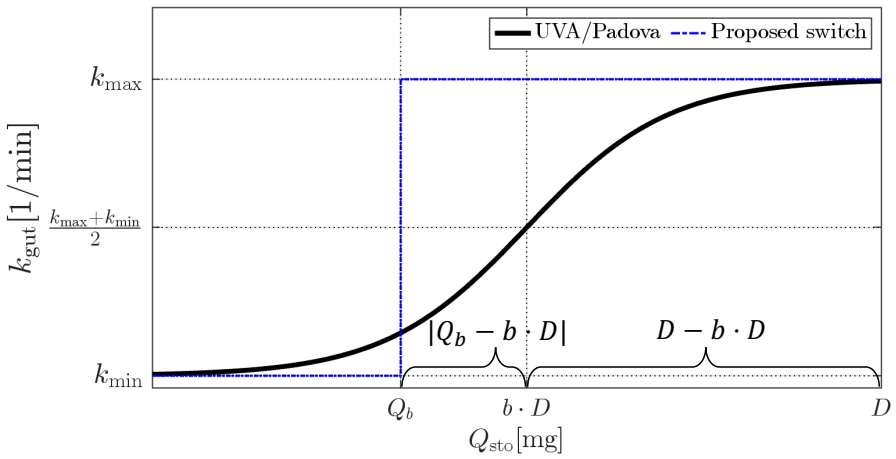
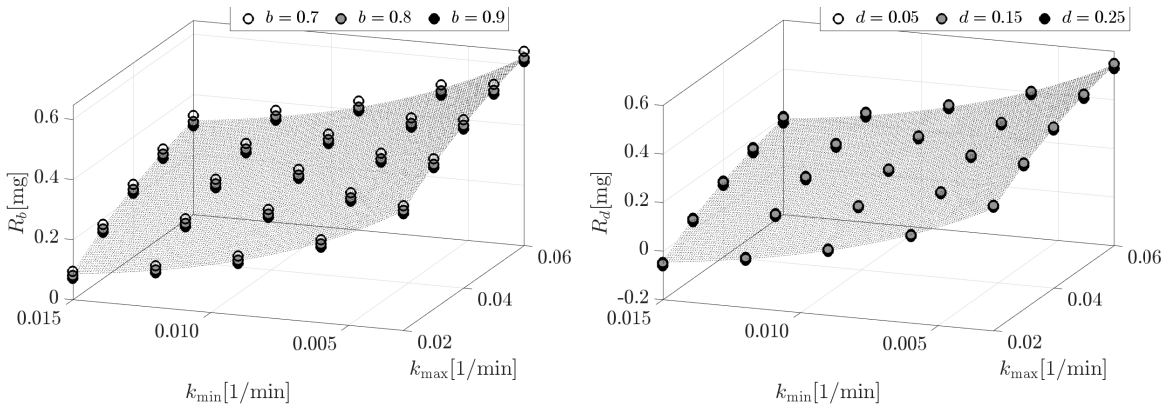


Fig. 3.8: Geometric relation between Q_b, $b \cdot D$ and D.



(a) The regression of R_b with $b = 0.8$.

(b) The regression of R_d with $d = 0.15$.

Fig. 3.9: The distribution of R_b and R_d. The surface is its regression model.

b の変化に対する R_b の変化量は大きくない．ここでは単純に，R_b は b に対して線形に変化すると考える．同様に，R_d は d に対して線形に変化するとする．以上より，

$$R_b = \beta_{b1} \cdot \exp(\beta_{b2} \cdot k_{\max}) + \beta_{b3} \cdot \exp(\beta_{b4} \cdot k_{\min}) + \beta_{b5} \cdot b + \beta_{b6} \tag{3.14}$$

$$R_d = \beta_{d1} \cdot \exp(\beta_{d2} \cdot k_{\max}) + \beta_{b3} \cdot \exp(\beta_{d4} \cdot k_{\min}) + \beta_{d5} \cdot d + \beta_{d6} \tag{3.15}$$

の非線形回帰モデルにより R_b, R_d の値を与えることとする．数値最適化により決定したパラメータ β_{bi}, β_{di}, $i = 1, \cdots, 6$ の値を Table 3.1 に示す[*7]．

Fig. 3.9 に．回帰モデル (3.14)，(3.15) 式の値を併せて示す．回帰モデルにより，R_b, R_d の分布が精度よく近似できている．これにより患者毎の代謝パラメータが与えられれば，(3.14)，(3.15) 式により R_b, R_d を決定し，

$$Q_b = b \cdot D - R_b \cdot D \cdot (1 - b) \tag{3.16}$$

$$Q_d = d \cdot D + R_d \cdot d \cdot D \tag{3.17}$$

[*7] β_{bi}, β_{di}, $i = 1, \cdots, 6$ を決定するための非線形最適化の求解には，CasADi/IPOPT [33] を使用した．

Table 3.1: Regression parameters of R_b and R_d.

Regression parameter	Value
β_{b1}	-0.588
β_{b2}	-27.4
β_{b3}	0.587
β_{b4}	-138
β_{b5}	-0.147
β_{b6}	-0.496
β_{d1}	-0.622
β_{d2}	-30.1
β_{d3}	0.657
β_{d4}	-125
β_{d5}	-0.0656
β_{d6}	0.205

を用いて切り換え点の値 $Q_{\mathrm{sb}} = Q_b$, $Q_{\mathrm{sd}} = Q_d$ を求めることができる．

補足 D は食事毎に切り換わる値であり，複数の食事を考慮する場合には変数として扱う必要がある．そのため，切り換え点 Q_b, Q_d も変数となる．このような場合には，新しく切り換えパラメータ q_{b}, q_{d} を

$$q_{\mathrm{b}} = b - R_b \cdot (1 - b), \quad q_{\mathrm{d}} = d + R_d \cdot d$$

とおき，Q_b および Q_d を

$$Q_b = q_{\mathrm{b}} \cdot D \tag{3.18}$$
$$Q_d = q_{\mathrm{d}} \cdot D \tag{3.19}$$

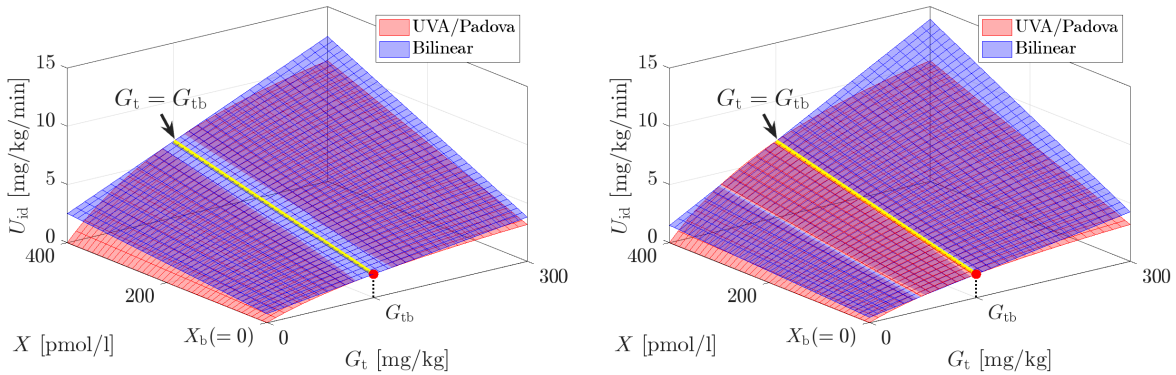
として定数 q_{b}, q_{d} と変数 D の積の形式で表わすこととする．

3.2.3 ミカエリスメンテン式の双線形近似

ミカエリスメンテン式により定められる U_{id} は, 状態変数 G_{t} と X によって決まる変数である. ここでは, ミカエリスメンテン式を双線形近似することで, 簡単な非線形項に置き換えることを検討する.

G_{t} が平衡点での値 G_{tb} をとる時, G_{t} 方向の勾配 W を考えると

$$\begin{aligned} W(X) &= \frac{\partial U_{\mathrm{id}}}{\partial G_{\mathrm{t}}} \\ &= \frac{\partial}{\partial G_{\mathrm{t}}} \left[\frac{(V_{\mathrm{m0}} + V_{\mathrm{mx}} \cdot X) \cdot G_{\mathrm{t}}}{K_{\mathrm{m}} + G_{\mathrm{t}}} \right] \Bigg|_{G_{\mathrm{t}} = G_{\mathrm{tb}}} \\ &= \frac{V_{\mathrm{m0}} \cdot K_{\mathrm{m}} + V_{\mathrm{mx}} \cdot K_{\mathrm{m}} \cdot X}{(K_{\mathrm{m}} + G_{\mathrm{tb}})^2} \\ &= W_{\mathrm{x}} \cdot X + W_0 \end{aligned} \tag{3.20}$$



(a) Bilinear approximation of U_{id} linearized around $G_t = G_{tb}$ and $X \in [0, 400]$, eq. (3.21).

(b) Modified bilinear approximation of U_{id}, eq. (3.22)

Fig. 3.10: Bilinear approximation of the Michaelis-Menten formula. U_{id} in the UVA / Padova model is rchaprsecented by the dark color surface and its bilinear approximation is rchaprsecented by the light color surface.

となり, X の 1 次式で与えられる. ただしここで

$$W_x = \frac{V_{mx} \cdot K_m}{(K_m + G_{tb})^2} \quad W_0 = \frac{V_{m0} \cdot K_m}{(K_m + G_{tb})^2}$$

とおいている.

これより各 X において $G_t = G_{tb}$ で線形近似した場合, 全体では双線形近似となり, U_{id} の近似値 $\widehat{U}_{id}$ が, G_t と X の双線形項を含む

$$\widehat{U}_{id}(t) = W(X(t)) \cdot (G_t(t) - G_{tb}) + U_{id}(G_{tb}, X(t)) \tag{3.21}$$

により与えられる. この近似の様子を Fig. 3.10(a) に示す.

Fig. 3.10(a) からも分かるように, この近似は U_{id} を実際よりも大きめに見積もる. U_{id} はグルコースの利用を表し, 血糖値を減少させる項である. そのため血糖値が平衡値よりも高い範囲では, 近似により U_{id} を多く見積もったとしても, 平衡点に向かうにつれて誤差は収束していく. 一方血糖値が平衡値よりも低い範囲では, 近似により U_{id} を多く見積もると, より血糖値が下がり誤差が拡大する.

そこで低血糖時の誤差を少なくするよう近似を修正する. ここでは低血糖時の誤差を小さくするため, W を 5/4 倍した値を G_t 方向の勾配として採用し, 双線形近似モデルとする (Fig. 3.10(b) 参照). つまり (3.21) 式にかえて

$$\widehat{U}_{id}(t) = \frac{5}{4} \cdot W(X(t)) \cdot (G_t(t) - G_{tb}) + U_{id}(G_{tb}, X(t)) \tag{3.22}$$

により $\widehat{U}_{id}$ を与える. ここで, 5/4 は, ID: 51–60 の 10 人分の代謝パラメータをもちいた U_{id} と $\widehat{U}_{id}$ の値の比較により, 経験的に定めた値である. この近似を採用し, Fig. 3.5 と同条件のシミュレーションを行った結果を Fig. 3.11 に示す. 赤破線が UVA/Padova モデル, 青破線が U_{id} を (3.22) 式によって置き換えた場合の応答である. 両者の軌跡がよく一致しており, 特に Fig. 3.5 で見られた特に低血糖域の誤差が大きく改善されている.

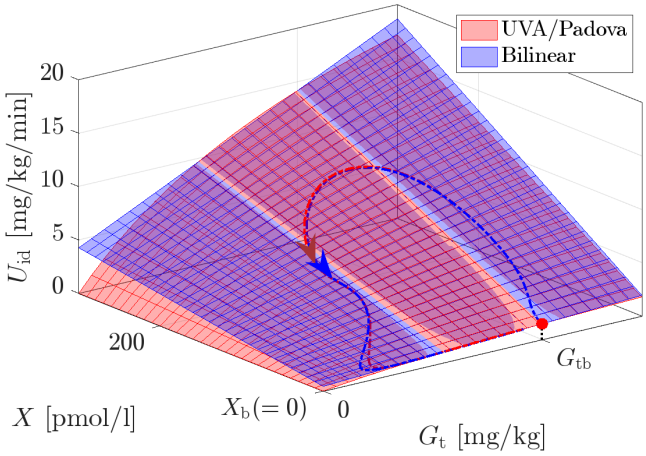


Fig. 3.11: Trajectories of G_{t}, X and U_{id} simulated with metabolic parameter for ID: 54. Red line and surface represents UVA/Padova model and blue line and surface reporesents the bilinear approximated form.

補足 4 章のパラメータ推定で必要となるため，(3.22) 式の各変数の係数をまとめた (3.23) 式の形式もここで与えておく．

$$\widehat{U}_{\mathrm{id}}(t) = Z_{\mathrm{XG}}X(t)G_{\mathrm{t}}(t) + Z_{\mathrm{X}}X(t) + Z_{\mathrm{G}}G_{\mathrm{t}}(t) + Z_{\mathrm{b}} \tag{3.23}$$

ただし，

$$Z_{\mathrm{XG}} = \frac{5}{4}\frac{V_{\mathrm{mx}} \cdot K_{\mathrm{m}}}{(K_{\mathrm{m}} + G_{\mathrm{tb}})^2} \tag{3.24a}$$

$$Z_{\mathrm{X}} = -\frac{5}{4}\frac{V_{\mathrm{mx}} \cdot K_{\mathrm{m}} \cdot G_{\mathrm{tb}}}{(K_{\mathrm{m}} + G_{\mathrm{tb}})^2} + \frac{V_{\mathrm{mx}} \cdot G_{\mathrm{tb}}}{K_{\mathrm{m}} + G_{\mathrm{tb}}} \tag{3.24b}$$

$$Z_{\mathrm{XG}} = \frac{5}{4}\frac{V_{\mathrm{m0}} \cdot K_{\mathrm{m}}}{(K_{\mathrm{m}} + G_{\mathrm{tb}})^2} \tag{3.24c}$$

$$Z_{\mathrm{b}} = -\frac{5}{4}\frac{V_{\mathrm{m0}} \cdot K_{\mathrm{m}} \cdot G_{\mathrm{tb}}}{(K_{\mathrm{m}} + G_{\mathrm{tb}})^2} + \frac{V_{\mathrm{m0}} \cdot G_{\mathrm{tb}}}{K_{\mathrm{m}} + G_{\mathrm{tb}}} \tag{3.24d}$$

である．

3.2.4 インスリンシステムの低次元化

UVA/Padova モデルのインスリン動態は，肝臓コンパートメント I_{l} と血漿コンパートメント I_{p} の 2 コンパートメント（(2.4), (2.5) 式）により記述される．システム全体の応答は数時間かけて進行するのに比べ，インスリンコンパートメント間のインスリン分布に要する時間は数分であり，短い．そこでここでは, 血漿コンパートメントのみに簡略化し

$$\dot{I}_{\mathrm{p}}(t) = -m_{\mathrm{p}} \cdot I_{\mathrm{p}}(t) + R_{\mathrm{ai}}(t) \tag{3.25}$$

を考える．

ここで時定数 m_{p} [1/min] は，基礎インスリン i_{b} を持続投与したときの血漿中インスリン濃度の平衡状態での値が，UVA/Padova モデルの血漿中インスリン濃度の平衡状態の値 I_{b} と一致するよう

$$m_{\mathrm{p}} = \frac{i_{\mathrm{b}}}{I_{\mathrm{b}} \cdot V_{\mathrm{I}} \cdot BW} \tag{3.26}$$

と定める．

3.2.5 その他非線形項

グルコース産生を表わす EGP（(2.22) 式）に含まれる最大値演算子は取り除き，

$$EGP(t) = k_{\mathrm{p1}} - k_{\mathrm{p2}} \cdot G_{\mathrm{p}}(t) - k_{\mathrm{p3}} \cdot I_{\mathrm{d}}(t) \tag{3.27}$$

におきかえる．また，グルコース腎排出を表わす E（(2.32) 式）は，

$$E(t) = 0 \tag{3.28}$$

で固定する．

3.2.6 状態方程式

以上の近似および低次元化の操作をまとめ，双線形切り換えモデルが得られる．双線形切り換えモデルの全体は，以下の式により与えられる．

皮下インスリン

(2.1)–(2.3) 式

インスリンシステム

(3.25)，(2.9) 式

消化吸収

(2.11)，(2.18)，(3.3)–(3.7)，(3.18)，(3.19) 式

グルコースシステム

(2.19)，(2.21) 式

$$\dot{G}_{\mathrm{t}}(t) = -\widehat{U}_{\mathrm{id}}(t) + k_1 \cdot G_{\mathrm{p}}(t) - k_2 \cdot G_{\mathrm{t}}(t) \tag{3.29}$$

グルコース産生

(2.23)，(2.24)，(3.27) 式

グルコース利用

(2.26)，(2.29)，(3.20)，(3.22) 式

グルコース腎排出

(3.28)

3.2.7 応答の評価

Fig. 3.12 に，UVA/Padova モデルの血糖値応答（黒実線）と双線形切り換えモデルの血糖値応答（青一点鎖線）の比較を示す．Fig. 3.2 と同様の条件で ID: 51–60 のパラメータを用いてシミュレーションを行った．なお，比較対象として Fig. 3.2 に示した k_{gut} を線形近似したときの応答（赤点線），および Fig. 3.4 に示した U_{id} を線形近似したときの応答（赤一点鎖線）も併せて示す．k_{gut} を線形近似した場合，血糖値の吸収速度の違いにより食事摂取（時刻 60 min）から時刻 400 min 程度までに見られる血糖値の大きな変動を捉えられない場合が多い．また，ID: 51 の時刻 400 min 付近に見られるような血糖値の揺れ戻しも省略される．U_{id} を線形近似した場合，ID: 54 や ID: 58 に見られるような低血糖域における血糖値の下振れ誤差が生じる．双線形切り換えモデルでは，これらの誤差が改善され，シミュレーション時間全体において UVA/Padova モデルによく一致している．

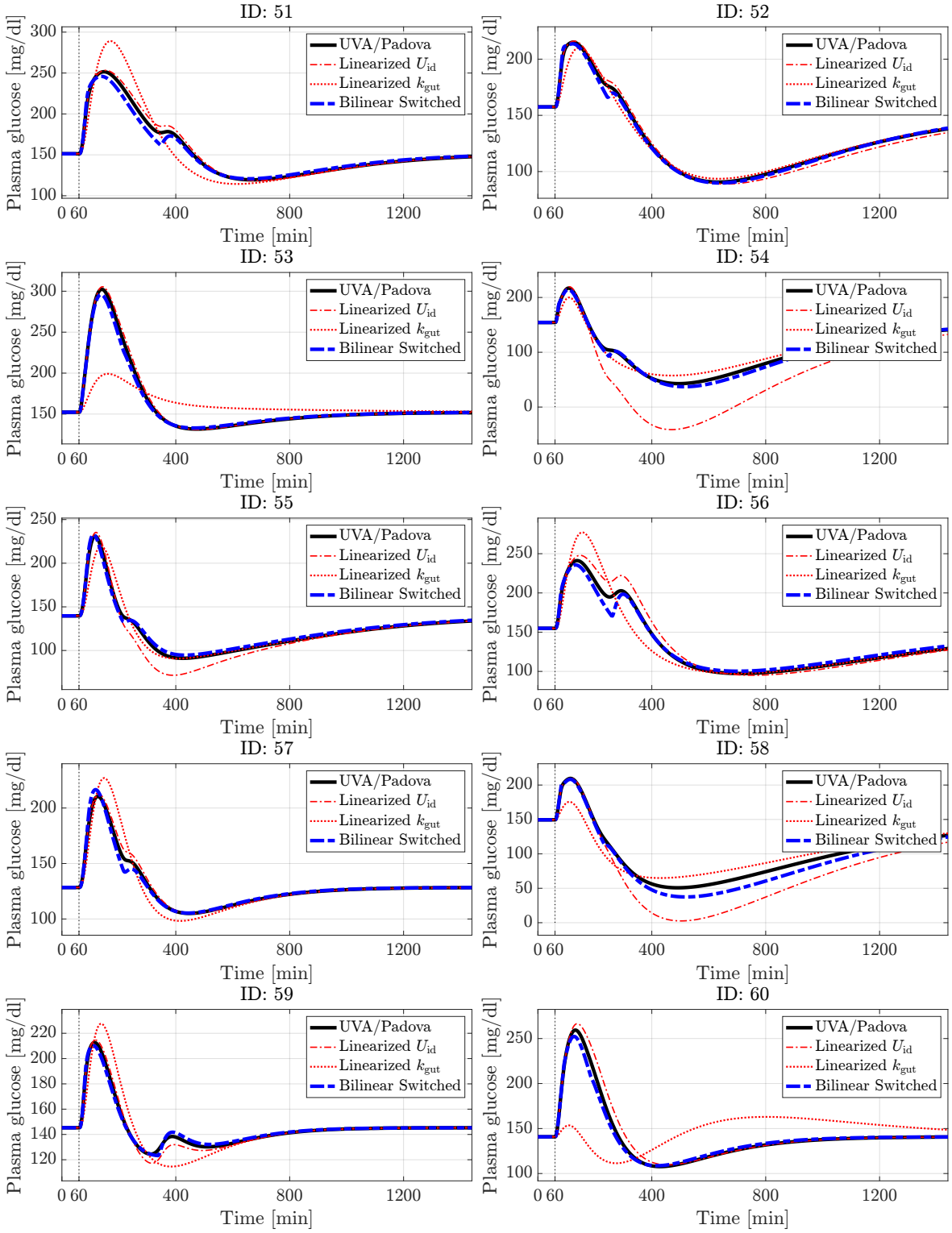


Fig. 3.12: The time response of plasma glucose for IDs 51 to 60 under the UVA/Padova model (black solid line), the linearized form of k_{gut} (red dash-dot line), the linearized form of U_{id} (red dotted line), and the bilinear switched model (blue dashed line). Subjects ingested 75g glucose and bolus amount of bolus insulin at 60 minutes.

3.3 Switched Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model

SSOGMM は，Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model(SOGMM) [21] をベースに，消化管サブモデルの一部を切り換えシステムに拡張したモデルである．Fig. 3.13 に SSOGMM の模式図を示す．Bergman モデル (core submodel)，消化管サブモデル (gastrointestinal submodel)，皮下インスリン動態サブモデル (subcutaneous insulin kinetic submodel) から構成され，Bergman モデルおよび皮下インスリン動態サブモデルは SOGMM と同一である．以下で消化管サブモデル，および全体の方程式について説明する．

消化管サブモデル—現実の消化管内の反応においては，消化管からのグルコースの吸収率は時間経過により非線形に変化する [34]．UVA/Padova モデルではこの動態を模擬するために，消化管内のグルコース動態に非線形の時変パラメータ k_{gut}（(2.15) 式）を導入している．一方，SOGMM では，消化管内の動態は線形 2–コンパートメントモデル（(2.33)–(2.35) 式）としてモデル化される．そのため，この非線形性を捉えることができない．双線形切り換えモデルでは，UVA/Padova モデルの k_{gut} を，線形の切り換えシステム（(3.7) 式）として捉えることで，この非線形を精度よく近似した．

そこでここでは，この切り換えシステムと同様に，SOGMM の消化管サブモデルを線形の切り換えシステムに拡張することを考え，以下の方程式により，SSOGMM の消化管サブモデルを定義する．

(2.33) 式

$$\dot{Q}_2(t) = -\widehat{k}_\gamma \cdot Q_2(t) + k_\tau \cdot Q_1(t) \tag{3.30}$$

$$R_{\mathrm{a}}(t) = \frac{Q_2(t) \cdot \widehat{k}_\gamma \cdot f}{BW} \tag{3.31}$$

$$\widehat{k}_\gamma(t) = \begin{cases} k_{\gamma 0} & \text{if} \quad q_1 \cdot D_{\mathrm{s}}(t) \leq Q(t) < q_2 \cdot D_{\mathrm{s}}(t) \quad \wedge \quad \dot{Q}(t) < 0 \\ k_{\gamma 1} & \text{otherwise} \end{cases} \tag{3.32}$$

$$Q(t) = Q_1(t) + Q_2(t) \tag{3.33}$$

これは，SOGMM の消化管サブモデル（(2.33)–(2.35) 式）におけるグルコースの吸収速度定数 k_γ を，(3.32) 式の時変パラメータ $\widehat{k}_\gamma$ に置き換えたものである．$\widehat{k}_\gamma$ がとりうる 2 値 $k_{\gamma 0}$, $k_{\gamma 1}$ と，モードの切り換え点を定める q_1, q_2 は，新たなモデルパラメータである．また，$D_{\mathrm{s}}(t)$ は食事発生毎に

$$D_{\mathrm{s}}(t) = Q(\bar{t}_i) + D_{\mathrm{s}i}^{\mathrm{meal}} \quad (\bar{t}_i \leq t < \bar{t}_{i+1}) \tag{3.34}$$

に従い更新される変数である．ただし $\bar{t}_i$ $(i \in \mathbb{Z})$ は i 番目の食事発生時刻，$D_{\mathrm{s}i}^{\mathrm{meal}}$ は i 番目の食事で摂取したグルコースの総量である．また便宜上，$\widehat{k}_\gamma = k_{\gamma 0}$ となるときをモード 0, $\widehat{k}_\gamma = k_{\gamma 1}$ となるときをモード 1 と呼ぶことにする．

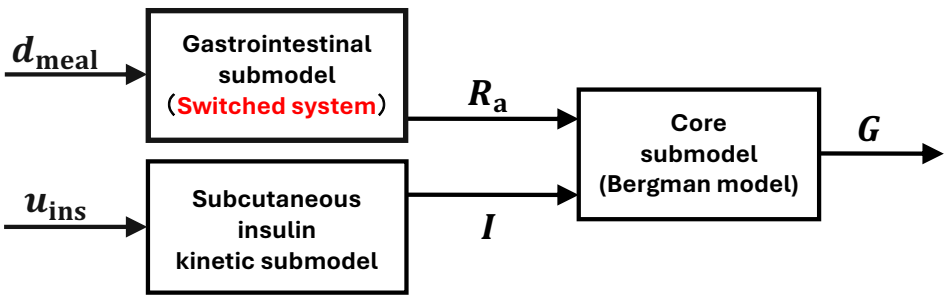


Fig. 3.13: Schematic diagram of the SSOGMM.

3.3.1 状態方程式

SSOGMM の全体は，以下の式により与えられる．

Bergman モデル
(2.40)，(2.41) 式
皮下インスリン動態サブモデル
(2.36)–(2.39) 式
消化管サブモデル
(2.33)，(3.30)–(3.34) 式

SSOGMM の場合，双線形切り換えモデルと異なり，各仮想被験者 (UVA/Padova モデル) に対する適切なパラメータは導出することができない．そのため，SSOGMM の応答特性の評価は 4 章のパラメータ推定の結果を持って行なう．

3.4 糖代謝動態数理モデルの特性比較

ここまでで示した糖代謝動態数理モデルの特性比較を Table 3.2 に示す．提案モデルはいずれも UVA/Padova モデルに比べて非線形性が緩和されており，パラメータ数，状態次元数も削減が可能である．一方で，SOGMM と比べると複雑性が高い．提案モデルは，既存の糖代謝モデルの間のギャップを補完し，それぞれの特性を統合するモデルであるといえる．

Table 3.2: Comparison of characteristics of glucose–insulin models.

Model	Nonlinearity (Equations)	Number of parameters	Number of state dimensions
UVA/Padova model	High (2.15)，(2.22)，(2.27)，(2.32)	32	12
SOGMM	Low (2.40)	13	7
Bilinear switched model	Medium (3.7)，(3.22)	28	11
SSOGMM	Medium (2.40)，(3.32)	16	7

第 4 章

切り換えシステムに対するパラメータ推定法

4.1 概要

本章では，3 章で提案した双線形切り換えモデルおよび SSOGMM に対するパラメータ推定法の構築を行なう．提案モデルは内部に切り換え項を含むため，直接的なパラメータ推定法を適用することは難しい．これに対する解決案として，モード推定器を用いたパラメータ推定法を提案する．4.2 節では，まず SSOGMM のパラメータ推定問題の定式化を通して，切り換え項がもたらす問題について論じ，次にモード推定器を用いたパラメータ推定問題を定式化する．その後，同様の手順で双線形切り換えモデルのパラメータ推定問題についても定式化する．4.3 節では，具体的なモード推定器の実装を行なう．はじめにニューラルネットを用いたモード推定器の構造を定義し，ニューラルネットの学習を行なう．そして，構築したモード推定器の性能評価を行なう．4.4 節では，4.3 節で構築したモード推定器を用いて双線形切り換えモデルおよび SSOGMM に対するパラメータ推定問題の実装を行なう．これによりモード推定器を用いたパラメータ推定法の検証を行なうとともに，提案モデルの有用性を示す．

4.2 パラメータ推定問題の定式化

双線形切り換えモデルおよび SSOGMM は，次数とパラメータ数は異なるが，どちらも非線形項として双線形項および切り換え項を持つモデルである．ここではまず，SSOGMM を用いて直接的なパラメータ推定問題の定式化をおこない，切り換え項により生じる最適化計算上の問題を論じる．その解決案としてモード推定器を用いたパラメータ推定を定式化する．その後，同様の手順で双線形切り換えモデルに対するパラメータ推定問題の定式化を行なう．

4.2.1 SSOGMM のパラメータ推定

SSOGMM を，前進オイラー法により刻み幅 T_{s} で離散化し，以下の非線形差分方程式の形式にまとめる．

$$x(k+1) = \begin{cases} \psi(x(k), u(k), \theta_{\mathrm{f}}, \theta_{\mathrm{vs}}, k_{\gamma 0}) \\ \qquad \text{if} \;\; q_1 \cdot D_{\mathrm{s}}(k) \leq Sx(k) < q_2 \cdot D_{\mathrm{s}}(k) \wedge \; S\Delta x(k) < 0 \\ \psi(x(k), u(k), \theta_{\mathrm{f}}, \theta_{\mathrm{vs}}, k_{\gamma 1}) \\ \qquad \text{if} \;\; \text{otherwise} \end{cases} \tag{4.1}$$

$$x(0) = x_0 \tag{4.2}$$

$$\hat{y}(k) = Cx(k) \tag{4.3}$$

$$x(k) = [G(k)\ X(k)\ Q_1(k)\ Q_2(k)\ I_{\mathrm{sc1}}(k)\ I_{\mathrm{sc2}}(k)\ I_{\mathrm{p}}(k)]^\top \tag{4.4}$$

$$u(k) = [u_{\mathrm{ins}}(k)\ d_{\mathrm{meal}}(k)]^\top \tag{4.5}$$

$$\theta_{\mathrm{f}} = [BW\ G_{\mathrm{b}}\ f\ I_{\mathrm{b}}]^\top \tag{4.6}$$

$$\theta_{\mathrm{vs}} = [V_{\mathrm{I}}\ S_{\mathrm{I}}\ k_\tau\ k_{\mathrm{d}}\ k_{\mathrm{cl}}\ S_{\mathrm{G}}\ V_{\mathrm{G}}\ p_2]^\top \tag{4.7}$$

$$C = [1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0] \tag{4.8}$$

$$S = [0\ 0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 0] \tag{4.9}$$

(4.1) 式は，離散化した (2.33)，(2.36)–(2.41)，(3.30)–(3.33) 式をまとめたものである．ただし，$\widehat{k}_\gamma(k)$（(3.32) 式）は関数 ψ の引数として与えることにし，$\widehat{k}_\gamma(k)$ の条件分岐は ψ の外側で陽に表記する．$k \in \mathbb{Z}_{\geq 0}$ は離散時刻であり, $x(k) \in \mathbb{R}^7$ は状態ベクトル, $u(k) \in \mathbb{R}^2$ は入力ベクトル, $\hat{y}(k) \in \mathbb{R}$ は血糖予測値である．また，$\Delta x(k)$ は $x(k)$ の 1 階中心差分を表わす．$\theta_{\mathrm{f}} \in \mathbb{R}^4, \theta_{\mathrm{vs}} \in \mathbb{R}^8$ はそれぞれパラメータベクトルであり，θ_{f} は推定しない固定パラメータ，θ_{vs} は推定パラメータから $k_{\gamma 1}$, $k_{\gamma 2}$, q_1, q_2 を除いたベクトルである．推定パラメータ全体のベクトルは,

$$\theta_{\mathrm{v}} = [\underbrace{V_{\mathrm{I}}\ S_{\mathrm{I}}\ k_\tau\ k_{\mathrm{d}}\ k_{\mathrm{cl}}\ S_{\mathrm{G}}\ V_{\mathrm{G}}\ p_2}_{\theta_{\mathrm{vs}}}\ k_{\gamma 0}\ k_{\gamma 1}\ q_1\ q_2\ ]^\top \in \mathbb{R}^{12} \tag{4.10}$$

として定義する．SSOGMM のパラメータのうち，BW，G_{b} は既知とし，f はノミナル値に固定する．また，I_{b} は他パラメータと高い相関を持つため， ノミナル値を用いて (2.43) 式により計算される値に固定する．

時刻 $0 \sim N$ までの血糖値，入力値データが利用可能であるとする．$k = 0 \sim N$ における予測血糖値と $k = 0 \sim N-1$ における入力値をそれぞれ

$$\hat{\mathbf{y}} = [\hat{y}(0)\ \hat{y}(1)\ \cdots\ \hat{y}(N)] \in \mathbb{R}^{N+1} \tag{4.11}$$

$$\mathbf{u} = [u(0)\ u(1)\ \cdots\ u(N-1)] \in \mathbb{R}^{2\times N} \tag{4.12}$$

としてまとめて書くことにすれば，(4.1) 式に基づく予測血糖値は

$$\hat{\mathbf{y}} = \mathcal{F}(\mathbf{u}, x_0, \theta_{\mathrm{v}}, \theta_{\mathrm{f}}) \tag{4.13}$$

としてまとめて書くことができる．ここで，$k = 0 \sim N$ における血糖値データを

$$\mathbf{y} = [y(0)\ y(1)\ \cdots\ y(N)] \in \mathbb{R}^{N+1} \tag{4.14}$$

とすれば，最適なパラメータ推定値 θ_{v}^* は，以下の非線形計画問題の解として得られる．

$$\{\theta_{\mathrm{v}}^*, x_0^*\} = \underset{\theta_{\mathrm{v}},\, x_0}{\mathrm{argmin}} \|\mathbf{y} - \mathcal{F}(\mathbf{u}, x_0, \theta_{\mathrm{v}}, \theta_{\mathrm{f}})\|_2 \tag{4.15}$$

ただし, $\|\cdot\|_2$ はユークリッドノルムを表わす．$\mathcal{F}$ には決定変数 θ_{v} に依存する if-then 規則 ((4.1) 式) が含まれるため，(4.15) 式の非線形計画問題は混合整数非線形計画問題 [26] に帰着する．これは NP 困難な問題（変数に関して多項式時間で解けない問題）に属し，最適解を求めることは難しい [35].

そこでここでは，この if-then 規則を最適化問題内部から取り除くことを考える．モードの遷移が表わすグルコース吸収速度係数 k_{gut} の移り変わりが血糖値データに特徴的な応答をもたらすことは，3.2 節, Fig. 3.2 で示したとおりである．そこで，その特徴量を検出し，出力値（血糖値）から各時刻におけるモードを推定することができれば，$\mathcal{F}$ 内部でのモード計算を除去することが可能になり，連続変数のみの最適化計算に落とし込むことができる．血糖値からモードを推定するモード推定器の詳細は，4.3 節で説明する．

各時刻でのモードの推定値 $\hat{m}(k) \in \{0, 1\}$ が得られていれば，(4.1) 式は

$$x(k+1) = \begin{cases} \psi(x(k), u(k), \theta_{\mathrm{f}}, \theta_{\mathrm{sv}}, k_{\gamma 0}) & \text{if} \ \ \hat{m}(k) = 0 \\ \psi(x(k), u(k), \theta_{\mathrm{f}}, \theta_{\mathrm{sv}}, k_{\gamma 1}) & \text{if} \ \ \hat{m}(k) = 1 \end{cases} \tag{4.16}$$

となり，if-then 規則から決定変数を消去できる．$k = 0 \sim N$ におけるモード推定値を

$$\hat{\mathbf{m}} = [\hat{m}(0) \ \hat{m}(1) \ \cdots \ \hat{m}(N)] \in \mathbb{R}^{N+1} \tag{4.17}$$

と定義する．また，(4.16) 式の推定パラメータとして

$$\theta_{\mathrm{vm}} = [V_{\mathrm{I}} \ S_{\mathrm{I}} \ k_{\tau} \ k_{\mathrm{d}} \ k_{\mathrm{cl}} \ S_{\mathrm{G}} \ V_{\mathrm{G}} \ p_2 \ k_{\gamma 0} \ k_{\gamma 1} \ ]^{\top} \in \mathbb{R}^{10} \tag{4.18}$$

を定義する．

このとき，(4.16) 式に基づく予測血糖値は,

$$\hat{\mathbf{y}} = \mathcal{G}(\mathbf{u}, x_0, \theta_{\mathrm{vm}}, \theta_{\mathrm{f}}, \hat{\mathbf{m}}) \tag{4.19}$$

としてまとめて書くことができる．先ほどと同様の議論により，最適なパラメータ推定値 θ^*_{vm} は非線形計画問題

$$\{\theta^*_{\mathrm{vm}}, x^*_0\} = \underset{\theta_{\mathrm{vm}},\, x_0}{\mathrm{argmin}} \|\mathbf{y} - \mathcal{G}(\mathbf{u}, x_0, \theta_{\mathrm{vm}}, \theta_{\mathrm{f}}, \hat{\mathbf{m}})\|_2 \tag{4.20}$$

の解として得られる．事前に $\hat{\mathbf{m}}$ が与えられれば (4.20) 式は条件分岐に決定変数を含まないため，連続変数のみの非線形最適化問題となり，勾配計算に基づく一般的な非線形計画アルゴリズムを適用できる．

q_1, q_2 の推定

(4.20) 式の非線形計画問題は，SSOGMM のパラメータ q_1, q_2 を決定変数として含まないため，別途計算する必要がある．まず，得られたパラメータ推定値 θ^*_{vm} と状態の初期値 x^*_0, ならびに入力データ $\mathbf{u}$, $\hat{\mathbf{m}}$ を用いて $Q(k)$, $D_{\mathrm{s}}(k)$, $(k = 0, \cdots, N)$ を計算する．$Q(k)$ は食事摂取後，時間とともに単調に減少していくためモード 1 からモード 0 へと切り換わる時刻を k_{10}, モード 0 からモード 1 へと切り換わる時刻を k_{01} とすれば，q_1, q_2 の推定値 $\hat{q}_1$, $\hat{q}_2$ は

$$\hat{q}_1(k_{01}) = \frac{Q(k_{01})}{D_{\mathrm{s}}(k_{01})}, \quad \hat{q}_2(k_{10}) = \frac{Q(k_{10})}{D_{\mathrm{s}}(k_{10})} \tag{4.21}$$

として計算できる．ただし，N が十分大きい場合，$k = 0 \sim N$ の範囲で k_{01}, k_{10} は複数存在する．実際の計算では推定モードの誤差や離散化による影響を受けるため，異なる k_{01}, k_{10} によって推定値 $\hat{q}_1$, $\hat{q}_2$ にばらつきが生じると考えられる．そこで，k_{01}, k_{10} となるすべての時刻

$$k_{01}^i, i = 1, \cdots, n_{01}, \quad k_{10}^j, j = 1, \cdots, n_{10}$$

における推定値 $\hat{q}_1$, $\hat{q}_2$ を平均した

$$q_1^* = \frac{1}{n_{01}} \sum_{i=1}^{n_{01}} \hat{q}_1(k_{01}^i), \tag{4.22}$$

$$q_2^* = \frac{1}{n_{10}} \sum_{j=1}^{n_{10}} \hat{q}_2(k_{10}^j) \tag{4.23}$$

を q_1, q_2 の最終的な推定値とする．ただし，n_{01}, n_{10} はそれぞれ k_{01}, k_{10} となる時刻の数である．

4.2.2 双線形切り換えモデルのパラメータ推定問題

双線形切り換えモデルのパラメータ推定問題も，4.2.1 項の SSOGMM のパラメータ推定問題と同様に取り扱うことができる．以下で双線形切り換えモデルのパラメータ推定問題を定式化する．ただし表記の簡潔性を保つため，特別な区別が必要な場合を除き 4.2.1 項で導入した記号や変数を本項でも引き続き使用する．

前進オイラー法により双線形切り換えモデルを刻み幅 T_s で離散化し，次の非線形差分方程式の形で記述する．

$$x(k+1) = \begin{cases} \psi(x(k), u(k), \theta_\mathrm{f}, \theta_\mathrm{vs}, k_\mathrm{min}) \\ \qquad \text{if} \;\; q_\mathrm{d} \cdot D(k) \leq Sx(k) < q_\mathrm{b} \cdot D(k) \wedge \; S\Delta x(k) < 0 \\ \psi(x(k), u(k), \theta_\mathrm{f}, \theta_\mathrm{vs}, k_\mathrm{max}) \\ \qquad \text{if} \;\; \text{otherwise} \end{cases} \tag{4.24}$$

$$x(0) = x_0 \tag{4.25}$$

$$\hat{y}(k) = Cx(k) \tag{4.26}$$

$$x(k) = [G_\mathrm{p}(k)\; G_\mathrm{t}(k)\; I_\mathrm{p}(k)\; I_1(k)\; I_\mathrm{d}(k)\; X(k)\; S_1(k)\; S_2(k) \quad Q_\mathrm{sto1}(k)\; Q_\mathrm{sto2}(k)\; Q_\mathrm{gut}(k)]^\top \tag{4.27}$$

$$u(k) = [u_\mathrm{ins}(k)\; d_\mathrm{meal}(k)]^\top \tag{4.28}$$

$$\theta_\mathrm{f} = [BW\; f\; V_\mathrm{G}]^\top \tag{4.29}$$

$$\theta_\mathrm{vs} = [k_\mathrm{p1}\; k_\mathrm{p2}\; k_\mathrm{p3}\; k_1\; k_2\; Z_\mathrm{XG}\; Z_\mathrm{X}\; Z_\mathrm{G}\; Z_\mathrm{b}\; k_\mathrm{a1}\; k_\mathrm{a2}\; k_\mathrm{d}\; V_\mathrm{I}\; k_\mathrm{i}\; I_\mathrm{b}\; p_\mathrm{2U}\; m_\mathrm{p}\; k_\mathrm{gri}\; k_\mathrm{abs}]^\top \tag{4.30}$$

$$C = [1/V_\mathrm{G}\; 0\; 0\; 0\; 0\; 0\; 0\; 0\; 0\; 0\; 0\; 0\,] \tag{4.31}$$

$$S = [0\; 0\; 0\; 0\; 0\; 0\; 0\; 0\; 0\; 1\; 1\; 0] \tag{4.32}$$

ここで，(4.24) 式は，(2.1)，(2.2)，(2.9)，(2.11)，(2.19)，(2.21)，(2.23)，(2.24)，(2.26)，(2.29)，(3.3)–(3.7)，(3.18)，(3.19)，(3.23)，(3.25)，(3.27)–(3.29) をまとめたものである．ただし，パラメータに対する非線形性を緩和するため，グルコース代謝利用を表わす $\widehat{U}_\mathrm{id}$ は，(3.22) 式ではなく (3.23) 式の形式で与える．$x \in \mathbb{R}^{11}$ は状態ベクトル，$u(k) \in \mathbb{R}^2$ は入力ベクトル，$\hat{y} \in \mathbb{R}$ は血糖予測値である．また，$\theta_\mathrm{f} \in \mathbb{R}^3, \theta_\mathrm{vs} \in \mathbb{R}^{19}$ はそれぞれパラメータベクトルであり，θ_f は推定しない固定パラメータ，θ_vs は推定するパラメータから k_max, k_min, q_b, q_d を除いたベクトルである．推定パラ

メータ全体のベクトルは,

$$\theta_{\mathrm{v}} = [k_{\mathrm{p1}}\ k_{\mathrm{p2}}\ k_{\mathrm{p3}}\ k_1\ k_2\ Z_{\mathrm{XG}}\ Z_{\mathrm{X}}\ Z_{\mathrm{G}}\ Z_{\mathrm{b}}\ k_{\mathrm{a1}}\ k_{\mathrm{a2}}\ k_{\mathrm{d}}\ V_{\mathrm{I}}\ k_{\mathrm{i}}\ I_{\mathrm{b}}\ p_{\mathrm{2U}}\ m_{\mathrm{p}}\ k_{\mathrm{gri}}\ k_{\mathrm{abs}}\ k_{\mathrm{max}}\ k_{\mathrm{min}}\ q_{\mathrm{b}}\ q_{\mathrm{d}}\ ]^{\top} \in \mathbb{R}^{23} \tag{4.33}$$

となる．双線形切り換えモデルのパラメータのうち，BW は既知とし，f と V_{G} はスケール制約のためノミナル値に固定する．

ここで，各時刻におけるモードの推定値 $\hat{m}(k)$ が与えられているならば，(4.24) は,

$$x(k+1) = \begin{cases} \psi(x(k), u(k), \theta_{\mathrm{f}}, \theta_{\mathrm{sv}}, k_{\mathrm{min}}) & \text{if} \ \ \hat{m}(k) = 0 \\ \psi(x(k), u(k), \theta_{\mathrm{f}}, \theta_{\mathrm{sv}}, k_{\mathrm{max}}) & \text{if} \ \ \hat{m}(k) = 1 \end{cases} \tag{4.34}$$

となり，if-then 規則から決定変数を消去できる．(4.34) 式に対する推定パラメータとして

$$\theta_{\mathrm{vm}} = [k_{\mathrm{p1}}\ k_{\mathrm{p2}}\ k_{\mathrm{p3}}\ k_1\ k_2\ Z_{\mathrm{XG}}\ Z_{\mathrm{X}}\ Z_{\mathrm{G}}\ Z_{\mathrm{b}}\ k_{\mathrm{a1}}\ k_{\mathrm{a2}}\ k_{\mathrm{d}}\ V_{\mathrm{I}}\ k_{\mathrm{i}}\ I_{\mathrm{b}}\ p_{\mathrm{2U}}\ m_{\mathrm{p}}\ k_{\mathrm{gri}}\ k_{\mathrm{abs}}\ k_{\mathrm{min}}\ k_{\mathrm{max}}]^{\top} \in \mathbb{R}^{21} \tag{4.35}$$

を定義すれば，(4.34) 式に基づく予測血糖値は

$$\hat{\mathbf{y}} = \mathcal{H}(\mathbf{u}, x_0, \theta_{\mathrm{vm}}, \theta_{\mathrm{f}}, \hat{\mathbf{m}}) \tag{4.36}$$

としてまとめて書くことができ，最適なパラメータ推定値 θ^*_{vm} は連続変数の非線形計画問題

$$\{\theta^*_{\mathrm{vm}}, x^*_0\} = \underset{\theta_{\mathrm{vm}},\, x_0}{\mathrm{argmin}} \|\mathbf{y} - \mathcal{H}(\mathbf{u}, x_0, \theta_{\mathrm{vm}}, \theta_{\mathrm{f}}, \hat{\mathbf{m}})\|_2 \tag{4.37}$$

の解として得られる．

q_{b}, q_{d} の推定

(4.20) 式の非線形計画問題は，双線形切り換えモデルのパラメータ q_{b}, q_{d} を決定変数として含まないため，別途計算する必要がある．双線形切り換えモデルの場合も，4.2.1 項で SSOGMM のパラメータ q_1, q_2 を求めた手順と同様にして q_{b}, q_{d} を計算すればよい．まず，得られたパラメータ推定値 θ^*_{vm} と状態の初期値 x^*_0, ならびに入力データ $\mathbf{u}$, $\hat{\mathbf{m}}$ を用いて $\widehat{Q}_{\mathrm{sto}}(k)$, $D(k)$, $k = 0, \cdots, N$ を計算する．$\widehat{Q}_{\mathrm{sto}}(k)$ は食事摂取後，時間とともに単調に減少していくためモード 1 からモード 0 へと切り換わる時刻を k_{10}, モード 0 からモード 1 へと切り換わる時刻を k_{01} とすれば，q_{b}, q_{d} の推定値 $\hat{q}_{\mathrm{b}}$, $\hat{q}_{\mathrm{d}}$ は

$$\hat{q}_{\mathrm{b}}(k_{01}) = \frac{\widehat{Q}_{\mathrm{sto}}(k_{01})}{D(k_{01})}, \quad \hat{q}_{\mathrm{d}}(k_{10}) = \frac{\widehat{Q}_{\mathrm{sto}}(k_{10})}{D(k_{10})} \tag{4.38}$$

として計算できる．ただし，N が十分大きい場合，$k = 0 \sim N$ の範囲で k_{01}, k_{10} は複数存在する．実際の計算では推定モードの誤差や離散化による影響を受けるため，異なる k_{01}, k_{10} によって推定値 $\hat{q}_{\mathrm{b}}$, $\hat{q}_{\mathrm{d}}$ にばらつきが生じると考えられる．ここでは，k_{01}, k_{10} となるすべての時刻

$$k^i_{01},\ i = 1, \cdots, n_{01}, \quad k^j_{10},\ j = 1, \cdots, n_{10}$$

における推定値 $\hat{q}_{\mathrm{b}}$, $\hat{q}_{\mathrm{d}}$ を平均した

$$q^*_{\mathrm{b}} = \frac{1}{n_{01}} \sum_{i=1}^{n_{01}} \hat{q}_{\mathrm{b}}(k^i_{01}), \tag{4.39}$$

$$q^*_{\mathrm{d}} = \frac{1}{n_{10}} \sum_{j=1}^{n_{10}} \hat{q}_{\mathrm{d}}(k^j_{10}) \tag{4.40}$$

を q_{b}, q_{d} の最終的な推定値とする．ただし，n_{01}, n_{10} はそれぞれ k_{01}, k_{10} となる時刻の数である．

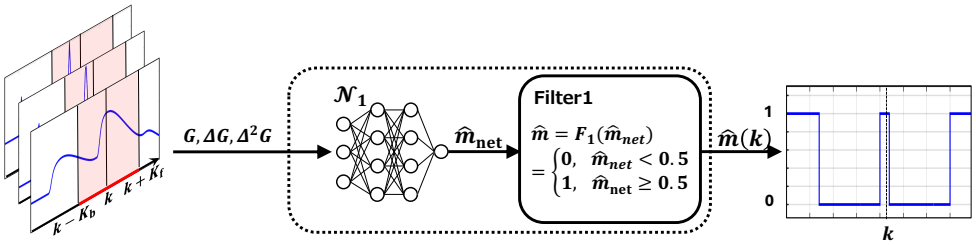


Fig. 4.1: Structure of the mode estimator Case 1.

4.3 モード推定器の構築

本節では，切り換えシステムのパラメータ推定に必要となるモード推定器を実装する．モード推定器は，出力値（血糖値）から双線形切り換えモデルおよび SOGMM の切り換えモード状態を行なう計算器である．2.2 節で説明した通り，モードが表わすグルコース吸収速度係数 k_{gut} の移り変わりは血糖値データに特徴的な応答を出現させる．この特徴をとらえ，モードの切り換わるタイミングと対応させるモデルが必要となる．しかしながら，患者パラメータや食事量，食事時間などの違いにより血糖値動態の特性は多岐にわたり，モード切り換え時の応答も様々である．多様なケースに対応できる汎化性能の高いモード推定器を構築するために，ニューラルネットワークを用いたモード推定器の構築を行なう．

4.3.1 モード推定器の設計

ここでは，構造の異なる Case 1–4 の 4 種類のモード推定器の構造を定義する．なお，モード推定器に用いるニューラルネットの学習に係る内容は 4.3.3 項でまとめて説明する．

■ Case 1

Case 1 は，各時刻におけるモードをニューラルネットにより直接推定する構造のモード推定器である．Fig. 4.1 に Case 1 の構造を示す．UVA/Padova モデルにおいては，グルコース吸収係数 k_{gut} の影響を受ける Q_{gut} を 2 回積分した値が血糖値 G として出現する．そのため，Fig. 4.2 に示すように，UVA/Padova モデルの応答と双線形切り換えモデルのモード推移を比較すると，血糖値の 2 階微分の極値がモードの切り換わるタイミングとよく一致する．そこでここでは，血糖値データの 2 階差分までの値を推定器の入力に用いる．

ステップ幅 T_{s} で離散化した離散時刻 $k = 0, \cdots, N \in \mathbb{Z}$ の各ステップにおいて血糖値の観測データ $G(k)$ が取得されているとする．時刻 k $(K_{\mathrm{b}} < k < N - K_{\mathrm{f}})$ における入力 $X(k)$ は，後方 K_{b} ステップ，前方 K_{f} ステップの有限時間幅 $K = K_{\mathrm{b}} + K_{\mathrm{f}} + 1$ をもった血糖値データ

$$X(k) = [X_1(k)\ X_2(k)\ X_3(k)] \in \mathbb{R}^{3\times K} \tag{4.41}$$

$$X_1(k) = [G(k-K_{\mathrm{b}})\ \cdots\ G(k+K_{\mathrm{f}})] \in \mathbb{R}^{K} \tag{4.42}$$

$$X_2(k) = [\Delta G(k-K_{\mathrm{b}})\ \cdots\ \Delta G(k+K_{\mathrm{f}})] \in \mathbb{R}^{K} \tag{4.43}$$

$$X_3(k) = [\Delta^2 G(k-K_{\mathrm{b}}) \cdots \Delta^2 G_{\mathrm{p}}(k+K_{\mathrm{f}})] \in \mathbb{R}^{K} \tag{4.44}$$

として定義する．ただし，$\Delta G(k), \Delta^2 G(k)$ はそれぞれ $G(k)$ の 1 階中心差分，2 階中心差分を表わす．そして，入力 $X(k)$ から時刻 k におけるモード推定値 $\hat{m}_{\mathrm{net}}(k)$ を出力するニューラルネット

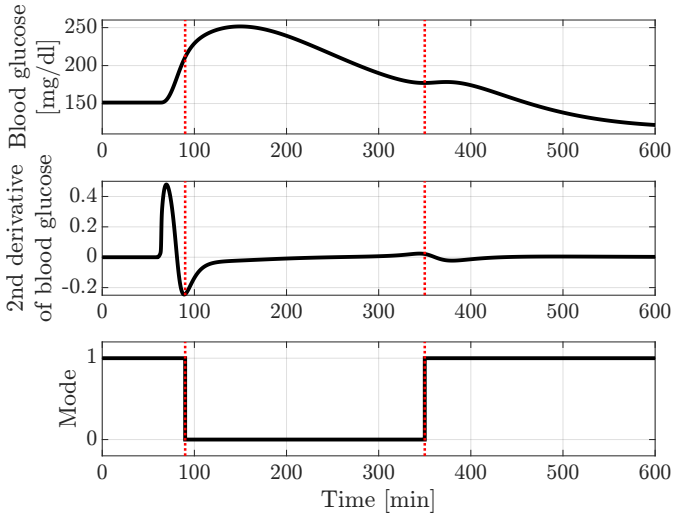


Fig. 4.2: Plasma glucose response from UVA/Padova model and second derivative of plasma glucose are compared with the mode transition timing. The mode transition follows the bilinear switched model in the section 3.2.

$\mathcal{N}_1$ を考える．$\mathcal{N}_1$ の構造は，

$$\begin{aligned}\hat{m}_{\mathrm{net}}(k) &= \mathcal{N}_1(X(k)) \\ &= \sigma(W_3 h_2(h_1(X(k))) + b_3) \qquad (4.45\mathrm{a})\\ h_1(k) &= \mathrm{ReLU}(W_1 X(k) + b_1) \qquad (4.45\mathrm{b})\\ h_2(k) &= \mathrm{ReLU}(W_2 h_1(k) + b_2) \qquad (4.45\mathrm{c})\end{aligned}$$

$$\mathrm{ReLU}(x) = \max\{0, x\}$$
$$\sigma(x) = \frac{1}{1+e^{-x}}$$
$$W_1 \in \mathbb{R}^{n_\mathrm{n}\times 3K}, \quad W_2 \in \mathbb{R}^{n_\mathrm{n}\times n_\mathrm{n}}, \quad W_3 \in \mathbb{R}^{1\times n_\mathrm{n}}$$
$$b_1 \in \mathbb{R}^{n_\mathrm{n}}, \quad b_2 \in \mathbb{R}^{n_\mathrm{n}}, \quad b_3 \in \mathbb{R}$$

として定義する．活性化層に ReLU 関数，出力層にシグモイド関数をもつ標準的な 2 層の全結合ニューラルネットである．ただし，ReLU 関数はベクトルに対して要素ごとに適用される．W_1, W_2, W_3 はそれぞれニューロン間の重みであり，b_1, b_2, b_3 はバイアス，n_n はニューロン数である．K_f, K_b および n_n は設計パラメータであるが，ここではそれぞれ $K_\mathrm{f} = 19$, $K_\mathrm{b} = 20$, $n_\mathrm{n} = 50$ と設定する．

ニューラルネット $\mathcal{N}_1$ の出力値 $\hat{m}_{\mathrm{net}}$ は [0 1] の実数値として得られるため，(4.46) 式の F_1 により $\{0, 1\}$ の離散値に変換し，モード推定値 $\hat{m}(k)$ を得る．

$$\hat{m}(k) = F_1(\hat{m}_{\mathrm{net}}(k)) = \begin{cases} 1 & \text{if} \quad \hat{m}_{\mathrm{net}}(k) > 0.5 \\ 0 & \text{if} \quad \hat{m}_{\mathrm{net}}(k) \leq 0.5 \end{cases} \qquad (4.46)$$

ニューラルネットを学習し，構築したモード推定器 Case 1 によるモード推定の様子を Fig. 4.3 に示す．1600 分間（サンプリング時間 5 min × 320 step）の血糖値データを用いてモード推定を行った．前方 K_f, 後方 K_b ステップ分を除いた 1405 分間のモードが推定される．また，左側の赤点線が

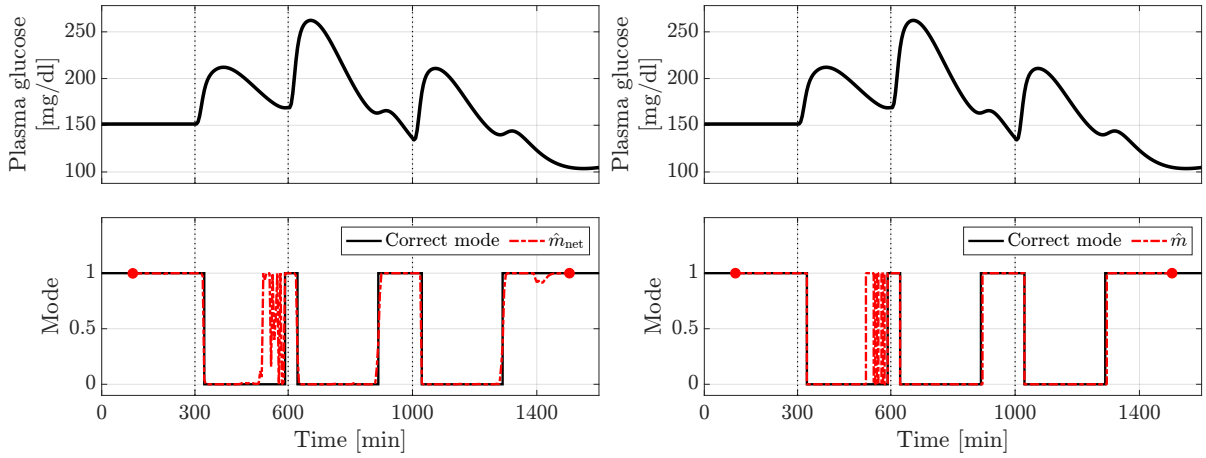


Fig. 4.3: The mode estimation process using Mode Estimator Case 1. The left side shows the output from the neural network $\mathcal{N}_1$, and the right side presents the mode estimation result after threshold processing F_1.

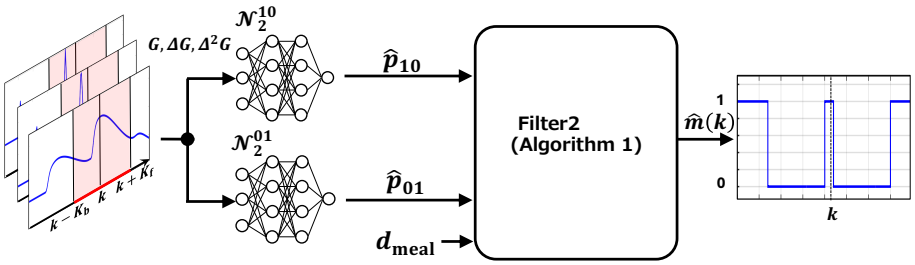


Fig. 4.4: Structure of the mode estimator Case 2.

ニューラルネット $\mathcal{N}_1$ からの出力 $\hat{m}_{\mathrm{net}}$，右側の赤点線が (4.46) 式による閾値処理を施したあとの推定値 $\hat{m}$ である．時刻 600min 付近で誤ったモードの推定が発生しており，Case 1 の構造では，モードを示す特徴量が十分に含まれていないと考えられる．

■ Case 2

血糖値応答に大きく特徴が現れるのは，モードが切り換わるタイミングである．Case 1 で構築したニューラルネット $\mathcal{N}_1$ はすべての時刻においてモードを推定するように学習するが，モードが切り換わらない時間帯では血糖値応答に現れる特徴的な変化が少ないため，適切にモード推定が行われなかった可能性がある．そこで，モードの状態 $\{0, 1\}$ を直接出力とするのではなく，モードの切り換わるタイミングに注目した出力を用いることで，血糖値データから十分な特徴を抽出することが可能となり，判別性が向上すると考えられる．Case 2 では，モードの切り換わる時間領域を表現する関数 $p_{01}(k)$, $p_{10}(k)$ を設定し，これらの関数値を推定するニューラルネットワークを用いたモード推定器を考える．Fig. 4.4 に Case 2 の構造を示す．

時刻 $k = 0, \cdots, N$ のうち，モードが 0 から 1 へと遷移する時刻とモードが 1 から 0 へと遷移する時刻をそれぞれ

$$k_{01}^i, i = 1, \cdots, n_{01}, \quad k_{10}^j, j = 1, \cdots, n_{10} \tag{4.47}$$

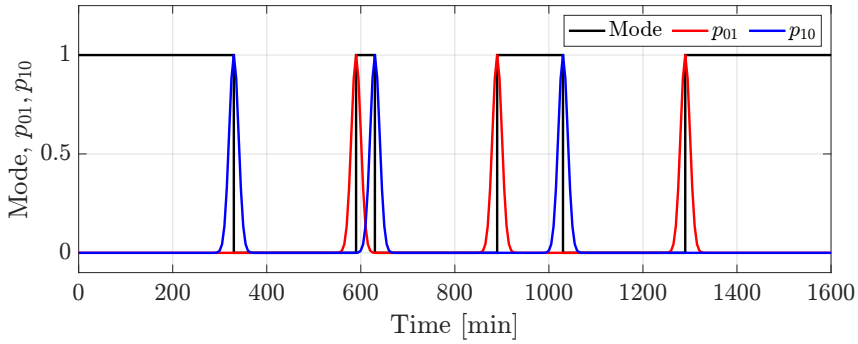


Fig. 4.5: Graphical representation of the function p_{01} and p_{10}. The black line represents the mode transition, the red line represents p_{01}, and the blue line represents p_{10}. p_{01} and p_{10} reach their maximum values at the time of mode switching.

とする．このとき，$p_{01}(k)$, $p_{10}(k)$ を

$$p_{01}(k) = \sum_{i=1}^{n_{01}} \exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{k-k_{01}^{i}}{\sigma_{01}/T_{\mathrm{s}}}\right)^{2}\right] \tag{4.48}$$

$$p_{10}(k) = \sum_{j=1}^{n_{10}} \exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{k-k_{10}^{j}}{\sigma_{10}/T_{\mathrm{s}}}\right)^{2}\right] \tag{4.49}$$

として定義する．$p_{01}(k), p_{10}(k)$ の概形を Fig. 4.5 に示す．$p_{01}(k), p_{10}(k)$ は，モードが切り換わる時間領域をおおよそ 0 から 1 の実数値により表現する．$p_{01}(k)$ は，モードが 0 から 1 へ切り換わる時刻付近で $p_{01}(k) > 0$ となり，モードが切り換わる時刻において極大値をとる．その他の範囲では $p_{01}(k) \approx 0$ となる．$p_{10}(k)$ は，モードが 1 から 0 へ切り換わる時刻付近で $p_{10}(k) > 0$ となり，モードが切り換わる時刻において極大値をとる．そのほかの領域では $p_{10}(k) \approx 0$ となる．

入力 $X(k)$（(4.41) 式）に対し，$p_{01}(k), p_{10}(k)$ の推定値 $\hat{p}_{01}(k)$, $\hat{p}_{10}(k)$ を出力するニューラルネットワーク

$$\hat{p}_{01}(k) = \mathcal{N}_2^{01}(X(k)) \tag{4.50}$$

$$\hat{p}_{10}(k) = \mathcal{N}_2^{10}(X(k)) \tag{4.51}$$

を構築する．$\mathcal{N}_2^{01}$, $\mathcal{N}_2^{10}$ の構造は，$\mathcal{N}_1$ と同一とする．$\mathcal{N}_2^{01}$, $\mathcal{N}_2^{10}$ の出力 $\hat{p}_{01}(\cdot)$, $\hat{p}_{10}(\cdot)$ からモード推定値 $\hat{m}$ への変換は，Algorithm 1 に示すフィルタリングにより実行される．ただし，$\hat{p}_{01}(\cdot)$, $\hat{p}_{10}(\cdot)$ に加えて食事摂取データ $d_{\mathrm{meal}}(\cdot)$ も情報として用いる．

Altorithm 1 の操作では，モード推定値の初期値を 1 とし，$\hat{p}_{10}$ が極大値をとる時刻に到達したらモードを 1 から 0 に，$\hat{p}_{01}$ が極大値をとる時刻に到達したらモードを 0 から 1 に切り換える．ただし，$\hat{p}_{10}, \hat{p}_{01} < \beta$ となる場合においては，モードの切り換えは発生しないものとする．また，食事摂取時刻においては，モードは 1 へと固定される．なお，σ_{01}, σ_{10}，および β は設定パラメータである．ここでは．$\sigma_{01} = \sigma_{10} = 3.16$ [min], $\beta = 0.8$ とした．

ニューラルネットを学習し，構築したモード推定器 Case 2 によるモード推定の様子を Fig. 4.6 に示す．実験条件は Case 1 と同様である．Case 1 では誤った推定が行われていた 600 min 付近の領域においても，正しくモードが推定されていることがわかる．しかし，p_{01}, p_{10} はモードの切り換え

Algorithm 1 Filtering process in Case2.

Require: $K_\mathrm{b}+2 \leq k < N-K_\mathrm{f},\ \hat{m}(K_\mathrm{b}+1) \leftarrow 1$

```
  m̂(k) ← m̂(k − 1)
  if d_meal(k) > 0 then
    m̂(k) ← 1
  else if p̂_01(k) > β then
    if max{p̂_01(k − 1), p̂_01(k), p̂_01(k + 1)} = p̂_01(k) then
      m̂(k) ← 1
    end if
  else if p̂_10(k) > β then
    if max{p̂_10(k − 1), p̂_10(k), p̂_10(k + 1)} = p̂_10(k) then
      m̂(k) ← 0
    end if
  end if
```

付近に広がりを持つため，600 min におけるモード 0 から 1 への切り換え時にみられるように，正しい切り換えタイミングと 1, 2 ステップ程度のずれが生じることがある．

■ **Case 3**

Case 2 のモード推定器は，切り換え点付近の小さなずれが問題である．Case 1 のモード推定器は，推定全体の精度は高くないが，正確に $\{0\ 1\}$ を区別する出力をもつため，切り換え点付近において Case 2 に見られるような小さなずれは生じにくい．そこで Case 3 では，これらの欠点を補完するため，Case 1 のニューラルネット $\mathcal{N}_1$ および Case 2 のニューラルネット $\mathcal{N}_2^{01}, \mathcal{N}_2^{10}$ を組み合わせた構造を考える．Fig. 4.7 に Case 3 の構造を示す．

入力 $X(k)$((4.41) 式) に対し，$\mathcal{N}_1$ により $\hat{m}_\mathrm{net}(\cdot)$ を，$\mathcal{N}_2^{01}, \mathcal{N}_2^{10}$ により $\hat{p}_{01}(\cdot), \hat{p}_{10}(\cdot)$ を計算する．これらのデータに加えて，食事摂取データ $d_\mathrm{meal}(\cdot)$ を用いて，Altorithm 2 によるフィルタリングを行い，モード推定値 $\hat{m}$ を計算する．

Algorithm 2 の操作では，主に $\hat{m}_\mathrm{net}$ に基づいてモード推定値を決定する．これによりモードの切り換わりが発生した場合，$\hat{p}_{01}, \hat{p}_{10}$ による照合が行われ，$\hat{p}_{01}, \hat{p}_{10} < \beta$ であるときはモードの切り換わりは無効となり，1 ステップ前のモードが持続する．ただし，Altorithm 1 と同様に．食事発生時は，モードは 1 に固定される．

ニューラルネットを学習し，構築したモード推定器 Case 3 によるモード推定の様子を Fig. 4.8 に示す．実験条件は Case 1 と同様である．全体として正しくモードが推定されていることがわかる．ただ，600 min 付近における推定値のずれはまだ残っており，さらなる改善が求められる．

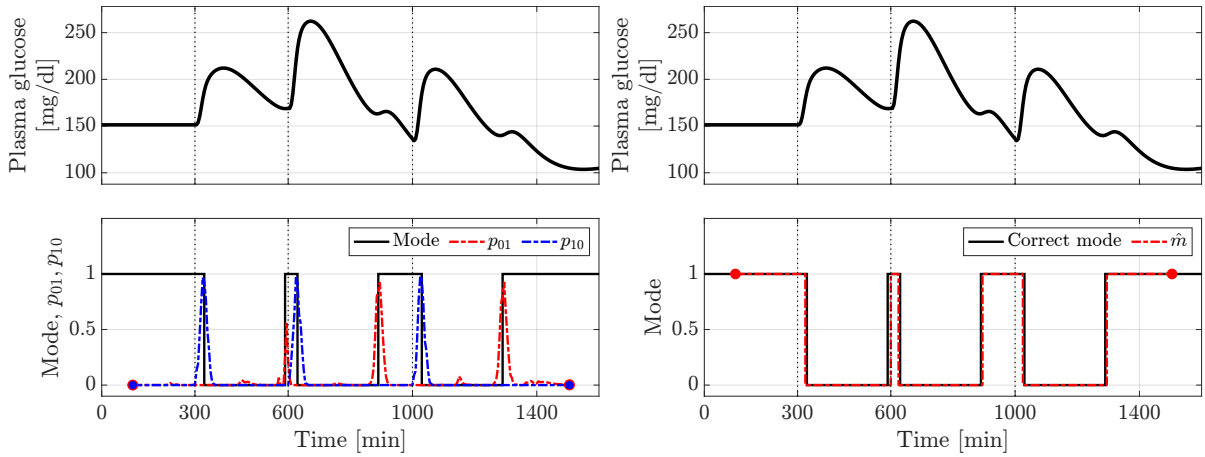


Fig. 4.6: The mode estimation process using the mode estimator Case 2. The left side shows the output from the neural network, and the right side presents the mode estimation result after filtering processing by Algorithm 1.

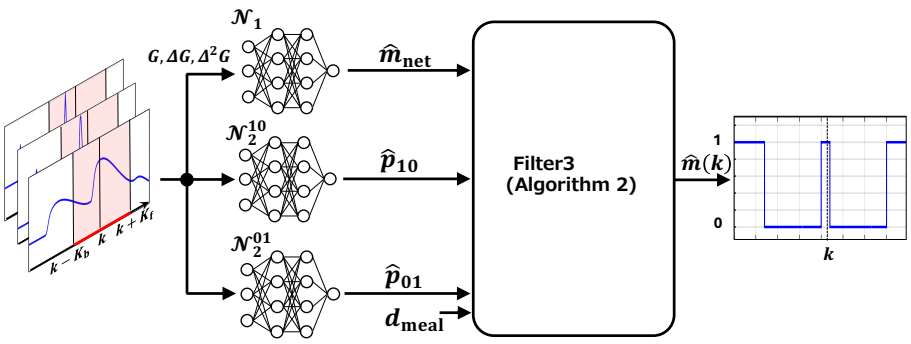


Fig. 4.7: Structure of the mode estimator Case 3.

Algorithm 2 Filtering process in Case 3.

Require: $K_\mathrm{b} + 2 \leq k < N - K_\mathrm{f}$,
$\hat{m}(K_\mathrm{b}+1) \leftarrow F_1(\hat{m}_\mathrm{net}(K_\mathrm{b}+1))$

```
m̂(k) ← F_1(m̂_net(k))
if d_meal(k) > 0 then
    m̂(k) ← 1
else if F_1(m̂_net(k)) − m̂(k − 1) = 1 then
    if p̂_01(k − 1) < β then
        m̂(k) ← 0
    end if
else if F_1(m̂_net(k)) − m̂(k − 1) = −1 then
    if p̂_10(k − 1) < β then
        m̂(k) ← 1
    end if
end if
```

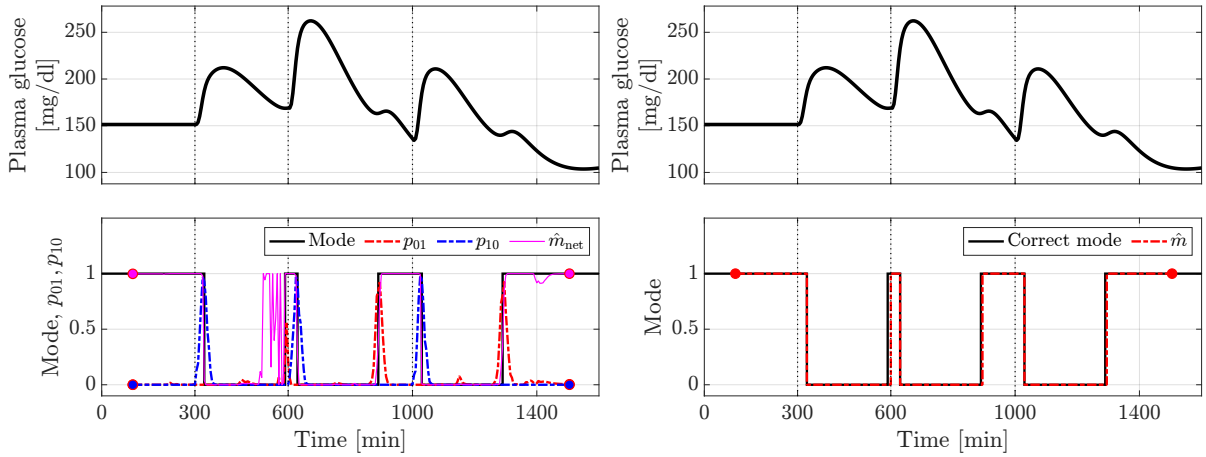


Fig. 4.8: The mode estimation process using the mode estimator Case 3. The left side shows the output from the neural network, and the right side presents the mode estimation result after filtering process by Algorithm 2.

■ **Case 4**

Case 3 では，$\hat{m}_{\mathrm{net}}, \hat{p}_{01}, \hat{p}_{10}$ および d_{meal} の情報を組み合わせることで精度の向上を図った．しかし，細かなモードの誤推定は残っており，さらなる向上の余地がある．ただ，さらなる補償を追加したフィルタリングを行なうことは個別対処的であり，適応可能な状況を狭めることにつながる．そこで Case 4 では，Case 3 で使用した情報をさらに柔軟に活用するために，フィルタリング操作をニューラルネットによる計算に置換することを考える．こうすることで，多様な状況に対して適応可能なフィルターの実装を試みる．Fig. 4.9 に Case 4 の構造を示す．

まず，入力 $X(k), k = K_{\mathrm{b}} + 1, \cdots, N - K_{\mathrm{f}} - 1$ に対し，$\mathcal{N}_1$ により $\hat{m}_{\mathrm{net}}(\cdots)$ を，$\mathcal{N}_2^{01}, \mathcal{N}_2^{10}$ により $\hat{p}_{01}(\cdots), \hat{p}_{10}(\cdots)$ を計算する．さらに，$k = 0 \sim N$ における食事摂取時刻を

$$k_{\mathrm{d}}^i, i = 1, \cdots, n_{\mathrm{d}} \tag{4.52}$$

とし，$d_{01}(k)$ を

$$d_{01}(k) = \sum_{i=1}^{n_{\mathrm{d}}} \exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{k - k_{\mathrm{d}}^i}{\sigma_{01}/T_{\mathrm{s}}}\right)^2\right] \tag{4.53a}$$

により計算する．これらのデータを用いて，入力 $X_{\mathrm{c}}(k), k = 2K_{\mathrm{b}} + 1, \cdots, N - 2K_{\mathrm{f}} - 1$ を

$$X_{\mathrm{c}}(k) = [X_1(k)\ X_2(k)\ X_3(k)\ X_4(k)\ X_5(k)\ X_6(k)] \in \mathbb{R}^{6\times K} \tag{4.54}$$

$$X_4(k) = [\hat{p}_{01}(k-K_{\mathrm{b}}) \cdots \hat{p}_{01}(k+K_{\mathrm{f}})] \in \mathbb{R}^K \tag{4.55}$$

$$X_5(k) = [\hat{p}_{10}(k-K_{\mathrm{b}}) \cdots \hat{p}_{10}(k+K_{\mathrm{f}})] \in \mathbb{R}^K \tag{4.56}$$

$$X_6(k) = [d_{01}(k-K_{\mathrm{b}}) \cdots d_{01}(k+K_{\mathrm{f}})] \in \mathbb{R}^K \tag{4.57}$$

として定義する．ただし，X_1, X_2, X_3 は (4.42)–(4.44) 式により定義される．そして，入力 $X_{\mathrm{c}}(k)$ からモードの推定値 $\hat{m}_{\mathrm{net}}(k)$ を出力するニューラルネット $\mathcal{N}_3$ を考える．

$\mathcal{N}_3$ の構造には，$\mathcal{N}_1$ と同様に 2 層の全結合型ニューラルネットを用い，

$$\begin{aligned}\hat{m}_{\mathrm{net}}(k) &= \mathcal{N}_3(X_{\mathrm{c}}(k)) \\ &= \sigma(W_3^{\mathrm{c}} h_2^{\mathrm{c}}(h_1^{\mathrm{c}}(X_{\mathrm{c}}(k))) + b_3^{\mathrm{c}})\end{aligned} \tag{4.58a}$$

$$h_1^{\mathrm{c}}(k) = \mathrm{ReLU}(W_1^{\mathrm{c}} X_{\mathrm{c}}(k) + b_1^{\mathrm{c}}) \tag{4.58b}$$

$$h_2^{\mathrm{c}}(k) = \mathrm{ReLU}(W_2^{\mathrm{c}} h_1^{\mathrm{c}}(k) + b_2^{\mathrm{c}}) \tag{4.58c}$$

$$\begin{gathered} W_1^{\mathrm{c}} \in \mathbb{R}^{n_{\mathrm{n}}\times 6K}, \quad W_2^{\mathrm{c}} \in \mathbb{R}^{n_{\mathrm{n}}\times n_{\mathrm{n}}}, \quad W_3^{\mathrm{c}} \in \mathbb{R}^{1\times n_{\mathrm{n}}} \\ b_1^{\mathrm{c}} \in \mathbb{R}^{n_{\mathrm{n}}}, \quad b_2^{\mathrm{c}} \in \mathbb{R}^{n_{\mathrm{n}}}, \quad b_3^{\mathrm{c}} \in \mathbb{R} \end{gathered}$$

として定義する．ニューラルネット $\mathcal{N}_3$ の出力値 $\hat{m}_{\mathrm{net}}$ は [0 1] の実数値として得られるため，(4.46) 式の F_1 により $\{0, 1\}$ の離散値に変換し，モード推定値 $\hat{m}(k)$ を得る．

ニューラルネットを学習し，構築したモード推定器 Case 4 によるモード推定の様子を Fig. 4.10 に示す．実験条件は Case 1 と同様である．ただし，Case 4 の場合はニューラルネットが 2 段の構成となるため，前方 $2K_{\mathrm{f}}$, 後方 $2K_{\mathrm{b}}$ ステップを除いた 1210 分間のモードが推定される．Case 4 のモード推定値はニューラルネット $\mathcal{N}_3$ の出力に単純な閾値処理を行ったものだが，Case 1 で見られたような誤推定は生じず，全体として正しくモードが推定されている．

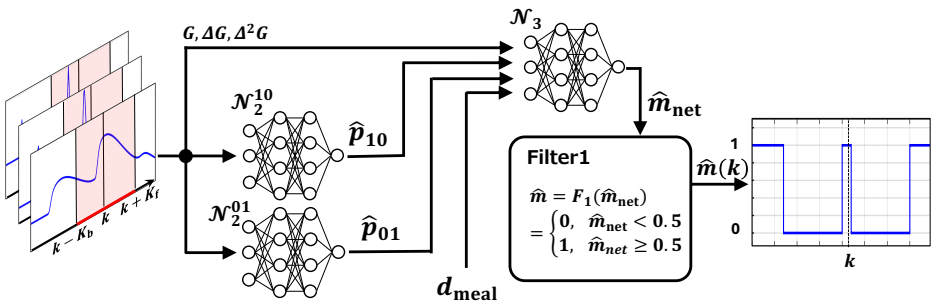


Fig. 4.9: Structure of the mode estimator Case 4.

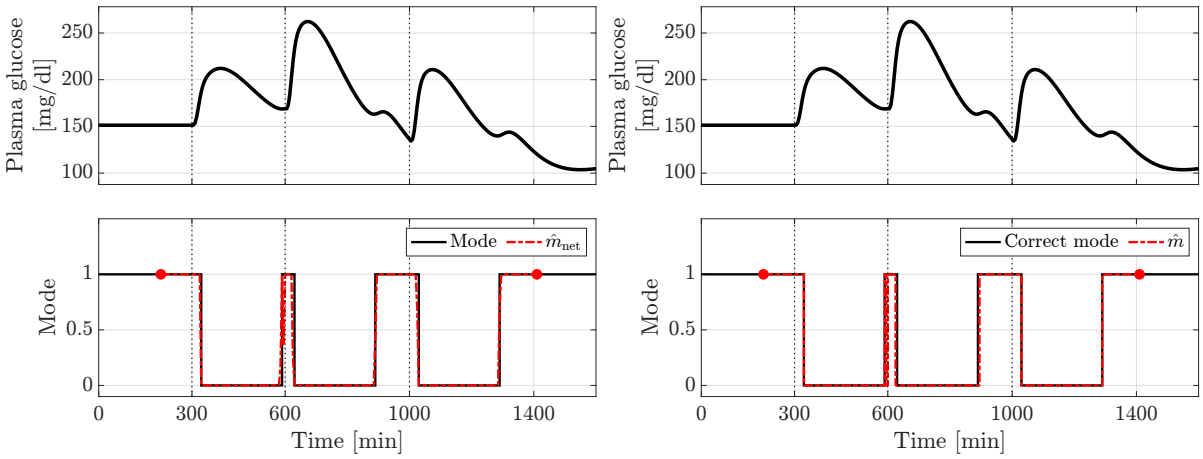


Fig. 4.10: The mode estimation process using the mode estimator Case 4. The left side shows the output from the neural network, and the right side presents the mode estimation result after threshold processing F_1.

4.3.2 各モード推定器の比較

Figs. 4.3，4.6，4.8，4.10 のモード推定のグラフを，まとめて Fig. 4.11 に再掲する．Case 1 の誤推定ははっきりと識別できるが，他の Case は似た推定結果となっている．細かなモード推定器の性能比較を行なうため，さらに複数のシナリオに対してモード推定実験を行なう．シナリオ長は 2 日間 (2880 min) とし，食事スケジュールを Table 4.1 の設定範囲から毎食ランダムに設定した 100 通りのシナリオを生成する．これらのシナリオのもと UVA/Padova モデルおよび双線形切り換えモデルを用いてシミュレーションを行い，血糖値，食事，およびモード推移のデータを取得した．なお，インスリン投与方法は 3.2 節, Fig. 3.2 のシミュレーションの条件と同様である．

これらのデータに対して Case1–4 の推定器を適用し，モード推定を行った．シナリオごとにモー

Table 4.1: Simulation scenario.

	Breakfast	Lunch	Dinner
Time	5:00 ∼ 8:00	10:00 ∼ 14:00	17:00 ∼ 20:00
Meal amount [g]	30∼60	40∼85	40∼85

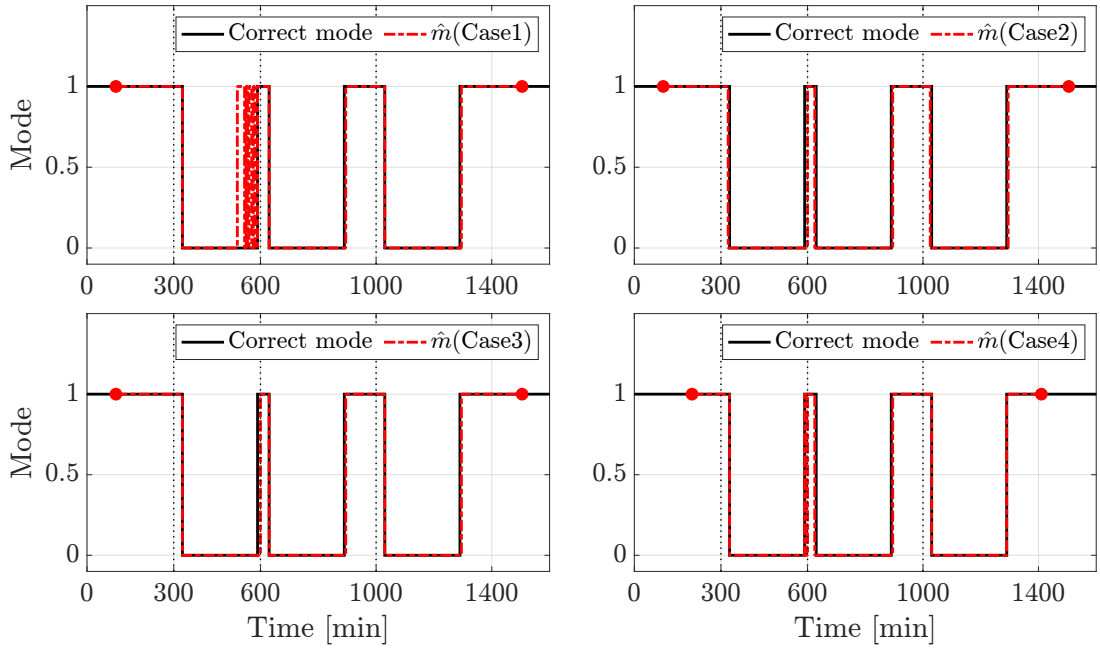


Fig. 4.11: Comparison of the suggested mode estimators Case 1–4.

ド推定の正答率を計算し，得られた 100 個の正解率 (Accuracy) の分布を Fig. 4.12 に示す．また，正解率分布の平均，中央値，最大値，最小値を Table 4.2 に示す．ただし正解率は，推定されたステップ数 N_{esti} に対する推定値が正解したステップ数 N_{correct} の割合

$$\mathrm{Accuracy} = \frac{N_{\mathrm{correct}}}{N_{\mathrm{esti}}} \tag{4.59}$$

で定義する．結果を見ると，いずれの場合も平均正解率は 98% を超えており，ほとんどの範囲ではモードを正しく推定すている．しかし，Case 1 は平均正解率が 98.5% であるが，下方向に分布が広がっており，正解率が 93% を切るケースも存在する．正解率が大幅に劣化する状況が存在すると考えられる．一方，Case 2, Case 3, Case 4 はいずれも良好な結果を示した．特に Case 4 が最も高い精度を示しており，すべてのケースで 97% 以上の正解率を満たし，平均正解率は 99.5% であった．4.2 節では，Case 4 のモード推定器を用いてパラメータ推定実験を行なう．

Table 4.2: Accuracy result of the mode estimation.

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Mean	0.985	0.989	0.991	0.995
Median	0.989	0.989	0.993	0.996
Maximum	1.000	1.000	1.000	1.000
Minimum	0.929	0.966	0.976	0.972

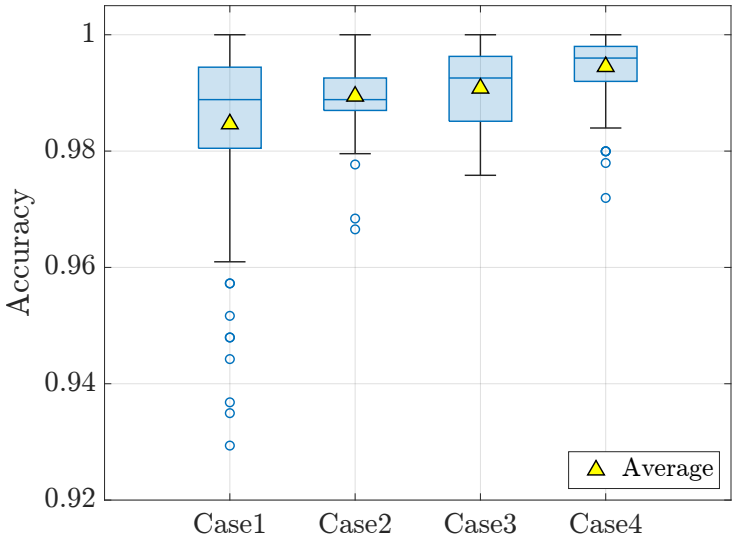


Fig. 4.12: Accuracy distributions of the mode estimation using each mode estimator of Case 1–4. The yellow triangles indicate the mean values, while the blue circles represent outliers.

4.3.3 学習方法

教師データ

本研究では，精緻なモデルである UVA/Padova モデルを仮想患者とし，UVA/Padova モデルのシミュレーションにより得られる血糖値時系列データを教師データとして使用する．血糖値応答に対するモード推移の教師データは，UVA/Padova モデルのパラメータから双線形切り換えモデルを導出し，UVA/Padova と同条件のシミュレーションを行なうことで得られる．ただ，これは双線形切り換えモデルの最適なモード推移であり，SSOGMM のモード推移を UVA/Padova モデルから導出する方法は存在しない．しかしながら，SSOGMM の消化管サブモデル（(2.33)，(3.30)–(3.33) 式）は，双線形切り換えモデルの消化吸収式（(2.11)，(3.3)–(3.7)，(3.18)，(3.19) 式）から 3 つ目のコンパートメントである Q_{gut}（(2.13) 式）のみを省略した形であり，その動態は双線形切り換えモデルと概ね一致すると考えられる．ここではこの類似性から，SSOGMM のモード推移は切り換え近似モデルと同様であると仮定し，SSOGMM に対しても双線形切り換えモデルにより得られるモード推移を教師データとして使用する．

仮想パラメータセットの生成

利用可能な UVA/Padova モデルの代謝パラメータは小規模（大人 10 人，青年 10 人，子供 10 人）である．しかしながら血糖値応答の特性はパラメータの組み合わせにより大きく変化する．汎化性能を向上させ，多様な応答に対応可能なモード推定器を構築するためには，なるべく多くの教師データを用いて学習する必要がある．ここでは，利用可能な UVA/Padova モデルの成人 10 人分のパラメータの分布から仮想パラメータセットを多数生成し，この仮想パラメータセットを使用して教師データの生成を行なう．

まず，UVA/Padova モデルの各パラメータの分布範囲を設定する．代謝パラメータの分布は対数

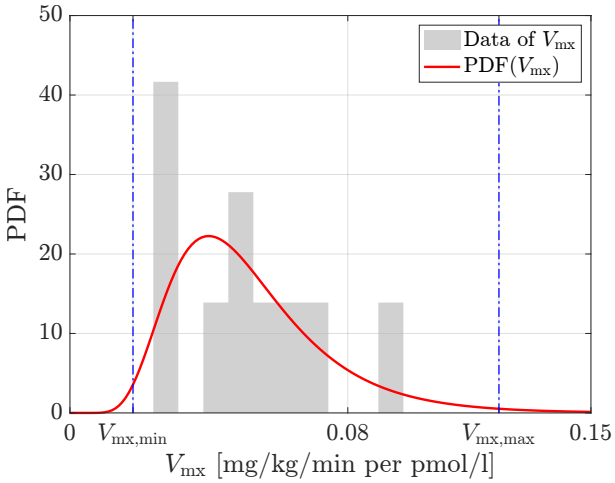


Fig. 4.13: Fitting of a log-normal distribution to the parameter V_{mx}.

正規分布

$$f_p(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_p^2}} \exp\left(-\frac{(\ln p - \mu_p)^2}{2\sigma_p^2}\right) \tag{4.60}$$

をとると仮定し，サンプルデータからパラメータ分布の密度関数を生成する．ただし，p はあるパラメータを定義する変数であり，n_p 個の p のサンプルデータ $p_i, i = 1, \cdots, n_p$ に対して

$$\mu_p = \frac{1}{n_a}\sum_{i=1}^{n_p} \ln p_i, \quad \sigma_a = \sqrt{\frac{1}{n_p}\sum_{i=1}^{n_p}(\ln p_i - \mu_p)} \tag{4.61}$$

である．ここでは，パラメータ分布から近似した対数正規分布の内側 98%[*1] をパラメータ範囲として定義する．標準正規分布における中心 98% 区間は $[-2.33 \;\; 2.33]$ であるので，パラメータ範囲の上下限 $p_{\max}, p_{\min}$ は，

$$p_{\max} = \exp(\mu_p + 2.33\,\sigma_p), \quad p_{\min} = \exp(\mu_p - 2.33\,\sigma_p) \tag{4.62}$$

となる．ただし，今回はデータ数が少ないため，パラメータによっては設定された値が過度に大きくなり，現実的ではない場合がある．そのため，

$$\bar{p}_{\max} = \min\left[p_{\max}, 2\max\left[p_1, \cdots, p_{n_p}\right]\right] \tag{4.63}$$

$$\bar{p}_{\min} = \max\left[p_{\min}, \frac{1}{2}\min\left[p_1, \cdots, p_{n_p}\right]\right] \tag{4.64}$$

とし，$\bar{p}_{\max}, \bar{p}_{\min}$ を最終的なパラメータ範囲として設定する．

以上の手順に従い，利用可能な成人 10 人分の代謝パラメータ [29] を用いて，各パラメータの分布範囲を計算した．得られたパラメータの範囲を Table 4.3 に示す．また，例として実際の代謝パラメータ V_{mx} を対数正規分布でフィッティングした様子を Fig. 4.13 に示す．

[*1] 対数空間に変換したとき，対応する正規分布の中心 98% にあたる範囲．

Table 4.3: Parameter ranges of the UVA/Padova model.

parameter	Lower bound	Upper bound	parameter	Lower bound	Upper bound
k_1	0.0425	0.108	k_{a2}	0.0063	0.0318
k_2	0.0252	0.444	BW	47.6	101.7
F_{cns}	1	1	k_d	0.0124	0.0207
V_{mx}	0.0182	0.1235	f	0.9	0.9
V_G	1.51	2.06	m_1	0.0525	0.6363
K_m	195.5	260.5	m_2	0.274	0.274
EGP_b	2.16	3.66	m_4	0.0313	0.0313
k_{p2}	1.0×10^{-3}	0.0220	HE_b	0.6	0.6
k_{p3}	0.0019	0.0404	b	0.583	0.95
k_i	0.0024	0.0169	d	0.0818	0.3255
p_{2U}	0.0075	0.0661	k_{min}	0.0040	0.0194
I_b	57.3	144.6	k_{max}	0.0117	0.0742
V_I	0.0354	0.1112	G_b	127.2	170.2
k_{gri}	0.0558	0.0558	K_{mx}	0	0
k_{abs}	0.0130	1.9660	k_{e1}	5.0×10^{-4}	5.0×10^{-4}
k_{a1}	6.59×10^{-4}	0.0035	k_{e2}	339.0000	339.0000

b, d は割合として定義されているパラメータであり，b の上限値は b の最大値である 0.95 に修正した．また，K_{m0}, F_{cns}, f, m_4, HE_b, k_{e1}, k_{e2} については参考とした米国特許公報 [29] に複数人分のパラメータ値が掲載されていないため，文献 [28] の設定値に固定している．

設定した範囲から，パラメータセットの抽出を行なう．ここでは，効率的にパラメータ空間の探索を行なうために，Latin hyper cube sampling (LHS) [36] による抽出を行った．LHS は，高次元空間内においてバランスよくサンプリングを行なう手法である．ランダムに選ぶモンテカルロ法に比べて，少ないサンプルでも広いパラメータ空間を網羅することが可能であり，データの削減による効率的な学習が可能である*2．

学習精度を高めるためにはサンプルパラメータの数はなるべく多い方がよいが，学習時間とのトレードオフがある．パラメータ数の変化によりニューラルネットの予測精度がどのように変化するかを確認するために，Case 1 のニューラルネット $\mathcal{N}_1$ の学習をサンプルパラメータ数を変更して行った．サンプルパラメータ数に対するニューラルネットのテストデータとの平均平方根二乗誤差 (root mean squared error: RMSE) を Fig. 4.14 に示す．サンプルパラメータの増加に伴い，ニューラルネットの性能は向上するが，向上率は鈍化する．特に，10000 パラメータと 100000 パラメータの精度を比較すると 7% ほどの精度向上にとどまる．そこでここでは，サンプルパラメータの数を 10000 に設定する．

*2計算には，MATLAB の lhsdesign 関数を使用した．

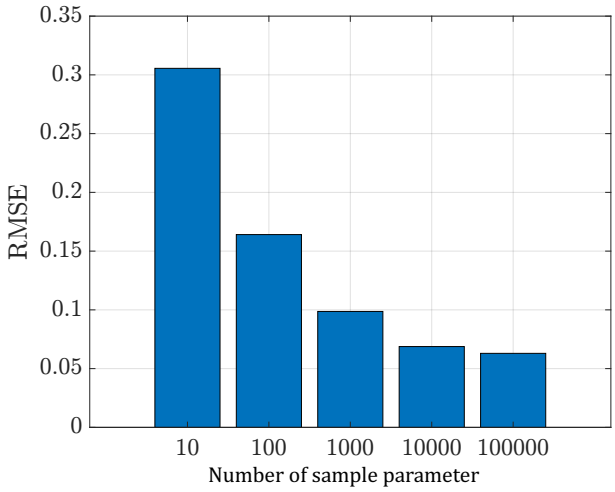


Fig. 4.14: Relationship between the number of sample parameters and the accuracy of the neural network.

血糖値データの生成

LHS によりサンプリングしたパラメータを用いてシミュレーションを行い，血糖値，食事摂取，およびモード推移のデータを生成する．基礎インスリンを持続投与した上で，毎日 3 食（朝食，昼食，夕食）の食事摂取とインスリン追加投与を行なう．食事摂取時刻と食事量は Table 4.1 に記載されている範囲から毎食ランダムに選択し，インスリン量は食事量に応じて患者パラメータのグルコース–インスリン比 (CR) により決定する．

CR はもともと代謝パラメータの一つとして与えられているが，LHS ではランダムに CR およびその他のパラメータを生成する．そのため，直接サンプルパラメータのシミュレーションを行なうと CR が適切でない場合が多く，非現実的な低血糖や高血糖となる場合がある．このようなデータは教師データとして好ましくない．PID などの簡単な制御器を用いてインスリン量を決定することも考えられるが，ここでは適切な CR をの値を他のパラメータから求める回帰モデルを設定することとする．100 セットのサンプルパラメータに対し，45g 75g, 85g の食事および適量のボーラスインスリンを投与するシミュレーションを行い，血糖値が [70, 350] の範囲に収まるように手動で CR の設定を行なう，そして，この 100 個のデータを用いて，代謝パラメータを説明変数とする CR の回帰モデルを作成する．ここでは，単純な線形回帰を用いてモデル化した．得られたモデルは以下である[*3]．

$$\mathrm{CR} = \theta_{\mathrm{R}} W_{\mathrm{R}} \tag{4.65}$$

$$\begin{aligned}\theta_{\mathrm{R}} = [1\ k_1\ k_2\ V_{\mathrm{mx}}\ V_{\mathrm{G}}\ K_{\mathrm{m}}\ EGP_{\mathrm{b}}\ k_{\mathrm{p2}}\ k_{\mathrm{p3}}\ k_{\mathrm{i}}\ p_{\mathrm{2U}}\ I_{\mathrm{b}}\ V_{\mathrm{I}}\ k_{\mathrm{gri}}\ k_{\mathrm{abs}} \\ k_{\mathrm{a1}}\ k_{\mathrm{a2}}\ k_{\mathrm{d}}\ m_{\mathrm{a}}\ m_2\ m_4\ b\ d\ k_{\mathrm{min}}\ k_{\mathrm{max}}\ G_{\mathrm{b}}]\end{aligned} \tag{4.66}$$

$$W_{\mathrm{R}} = [w_1\ \cdots\ w_{26}]^{\top} \tag{4.67}$$

[*3]計算には MATLAB の plsregress 関数を使用した．

$w_1 = 21.248$	$w_2 = 93.151$	$w_3 = -20.9011$	$w_4 = 44.8877$
$w_5 = -0.9772$	$w_6 = -0.0069$	$w_7 = -0.1207$	$w_8 = -230.2329$
$w_9 = 453.4416$	$w_{10} = -102.1131$	$w_{11} = -12.2848$	$w_{12} = -0.0043$
$w_{13} = -143.8487$	$w_{14} = -0.0$	$w_{15} = -0.0386$	$w_{16} = -2.0791$
$w_{17} = 44.3619$	$w_{18} = -210.7219$	$w_{19} = -1.7024$	$w_{20} = -0.0$
$w_{21} = -1.6909$	$w_{22} = 8.1986$	$w_{23} = -111.6183$	$w_{24} = 36.8541$
$w_{25} = 0.0344$	$w_{26} = 0.0152$		

ただし，固定値や応答に影響を与えないパラメータは説明変数 θ_{R} に含まれていない．回帰モデルによって予測された CR 値を，Fig. 4.15 に示す．x 軸が手動で設定した 100 個の CR，y 軸が回帰モデルによって予測された CR である．相関係数は 0.821 であり，回帰モデルにより各パラメータセットに対するおおよそ適した CR 値を求めることが可能である．この CR 値を用いて，教師データの作成を行なう．

データの前処理・学習条件

データの計測サンプリング周期は文献 [22] と同様，5 min とする．UVA/Paodva モデルおよび双線形切り換えモデルのシミュレーションを 2 日間分行い，1 パラメータにつき 537 ステップの入出力データを生成する．10000 個のサンプルパラメータに対して得られる計 5,370,000 個の入出力データのうち，80% を学習データとして，20% をテストデータとして使用する．また，データの前処理として，入力 X_1, X_2, X_3 は分布の中心が 0, 標準偏差が 1 となるように正規化を行なう．最適化アルゴリズムには Adam，損失関数には平均二乗誤差 (mean squared error: MSE) を用い，過学習措置として早期終了を採用する．なお，ニューラルネットの構築および学習は Python/PyTorc [37] を用いて行った．

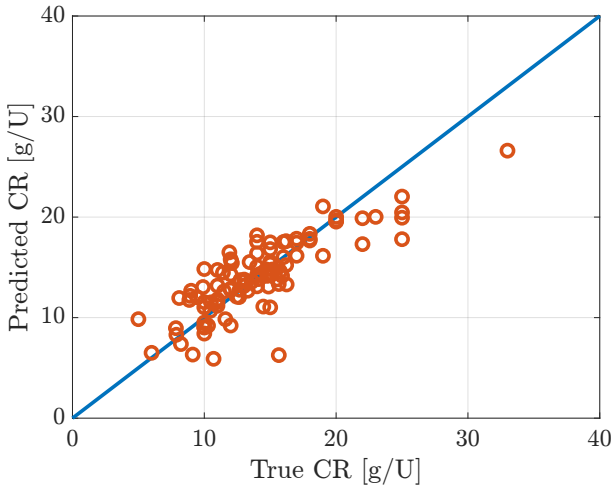


Fig. 4.15: Comparison between the CR estimated by the regressed model and the true CR.

4.4 パラメータ推定実験

本節では，前節で構築したモード推定器を用いて，4.2 節で定式化したパラメータ推定問題の実装を行なう．

4.4.1 設定

UVA/Padova モデルの血糖値シミュレーションにより得られる擬似的な血糖値応答に対するパラメータ推定を行なう．データのサンプリング時間は文献 [22] と同様に 5 min とし，計測データの長さは 4 日間 (1152 ステップ) とする．Table 4.1 の設定もとづき 10 通りのシナリオをランダムに用意する．なお，インスリン投与方法は 3.2 節, Fig. 3.2 のシミュレーションの条件と同様である．ID: 51–60 の仮想被験者それぞれに対して 10 通りのシナリオを用いたシミュレーションを行い，計 100 通りの入出力（食事量，インスリン投与量，血糖値）データを取得する．モード推定には，4.3 節で構築したモード推定器のうち最も高い精度を示した Case 4 のモード推定器を用いる．以上の条件のもとで，(4.37) 式および (4.20) 式のパラメータ推定問題を非線形ソルバー CasADi/IPOPT [33] により実装した．

SSOGMM のパラメータのうち，SOGMM と共通なものは Table A.5 に記載のノミナル値を初期推定解として使用する．ただし，G_b, i_b, BW の値は事前に取得可能であるとし，UVA/Padova モデルの推定対象の患者パラメータ値を採用する．また，$k_{\gamma 0}$ の初期推定解には k_γ のノミナル値の 0.8 倍, $k_{\gamma 1}$ の初期推定解には k_γ のノミナル値の 1.3 倍を設定する．

双線形切り換えモデルのパラメータの初期推定解には，3.2 節 の近似にもとづき UVA/Padova モデルのパラメータから導出した値を使用する．ただし，推定目的である患者個々人のパラメータは使用できないため，ID: 51–60 の 10 人分のパラメータ平均を用いて導出した．ただし，SSOGMM と同様，G_b, i_b, BW の値は事前に取得可能であるとし，UVA/Padova モデルの推定対象の患者パラメータ値を採用する．また，応答の初期条件 x_0 の初期推定解には，基礎インスリンを持続投与し，食事入力を 0 とした場合における各モデルの平衡状態の値をを使用する．

4.4.2 実験結果

推定したパラメータによる SSOGMM, および双線形切り換えモデルの予測血糖値の例を Fig. 4.16 に示す．上から，3 人の異なる代謝パラメータの応答に対する結果である．ただし，比較のために SOGMM のパラメータ推定の実行結果も併せて示す．[*4]．SOGMM, SSOGMM, 双線形切り換えモデルのいずれの応答も UVA/Padova モデルの応答の概形をよく捉えている．ただ，SOGMM は，消化吸収式が線形であるため，食事後に発生する血糖値の揺れ戻しなどの詳細な部分は省略されている．一方で，SSOGMM，および双線形切り換えモデルは，そのような細かな応答に対しても正確に追従しており，高い精度で UVA/Padova モデルの応答を再現している．

ID: 51 の応答では，時刻 90 h の付近でモード推定器の誤推定が発生しており，それに伴い不自然な血糖値記録されている．しかし，その他の時間においてはモードは概ね正しく推定されており，パラメータ推定を実行するには十分な精度を有しているといえる．

[*4]SOGMM のパラメータ推定についての詳細は，付録 B を参照のこと．

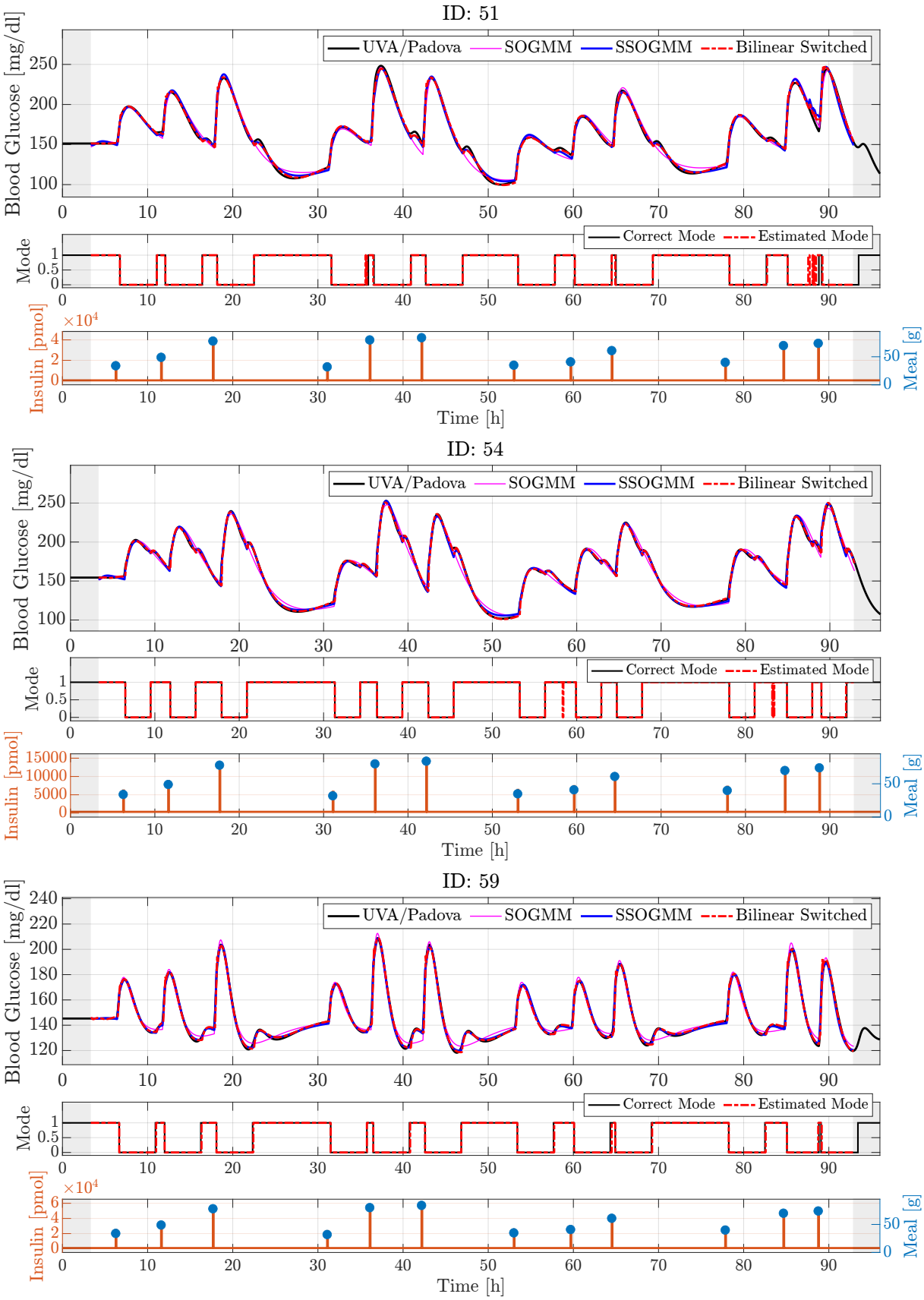


Fig. 4.16: Plasma glucose prediction using estimated parameters. From top to bottom: responses for ID: 51, 54, and 59.

最適化計算結果によるモデルの比較

3 つのモデル（SOGMM，SSOGMM，双線形切り換えモデル）のパラメータ推定により得られた最適化計算データの分布を Fig. 4.17 に示す．左から，予測血糖値の平均平方根二乗誤差 (root mean squared error: RMSE)，最適化計算において解の収束までに要した繰り返し (iteration) 回数および計算時間である．また，分布データの平均値，中央値，最大値，最小値を Table 4.4 にまとめる．

SOGMM は最も複雑性の低いモデルであり，他の 2 つのモデルに比べて低精度である．平均の RMSE は 4.01mg/dl であるが，10mg/dl を超えるような例も存在している．対して，SSOGMM，および双線形切り換えモデルは SOGMM よりも複雑な構造を有しており，RMSE の結果ではより高い精度を示している．双線形切り換えモデルが最も規模の大きいモデルであるが，SSOGMM と比べて精度の差はあまりない．RMSE の最大値は双線形切り換えモデルの方が小さいが，平均値ではほとんど等しく，中央値においては SSOGMM の方がよい値を示している．

繰り返し回数，および計算時間で比較すると．最も複雑な構造を持つ双線形切り換えモデルがどちらにおいても最も大きな値を示している．一方で，最も簡単な構造を持つ SOGMM に比べて，より複雑な SSOGMM の方が繰り返し回数，計算時間ともに小さいという結果となった．SOGMM と SSOGMM の違いは，消化管サブモデルにおける k_γ の時変性の有無のみである．SSOGMM は，切り換え項を計算する必要がある場合においては，SOGMM と比べて大きく計算複雑性が向上するが，ここではモード推定器によりその計算が担われており，最適化計算時の複雑性はほとんど変化しない．しかし，SSOGMM では UVA/Padova モデルの k_{gut}（(2.15) 式）による非線形性を陽に考慮することが可能であり，これにより効率よく最適解の探索が行われたと推察される．携帯型の小型端末への実装を見据えた場合，制御時の計算コストを抑えることは重要な課題 [39] であり，得られた結果は，SOGMM を用いた制御がこの課題の解決に向けた有効な手法である可能性を示唆している．

Table 4.4: Optimization results (RMSE, number of iterations, and computation time).

		SOGMM	SSOGMM	Bilinear switched
RMSE [mg/dl]	Mean	4.01	2.05	2.06
	Median	3.52	1.66	1.97
	Maximum	10.77	5.05	3.28
	Minimum	1.16	0.91	1.09
Nomber of iterations	Mean	115	119	202
	Median	137	97	154
	Maximum	776	1412	1445
	Minimum	53	42	49
Computational time [s]	Mean	3.89	2.95	10.12
	Median	3.35	2.36	7.11
	Maximum	19.56	33.53	125.80
	Minimum	1.42	0.94	2.26

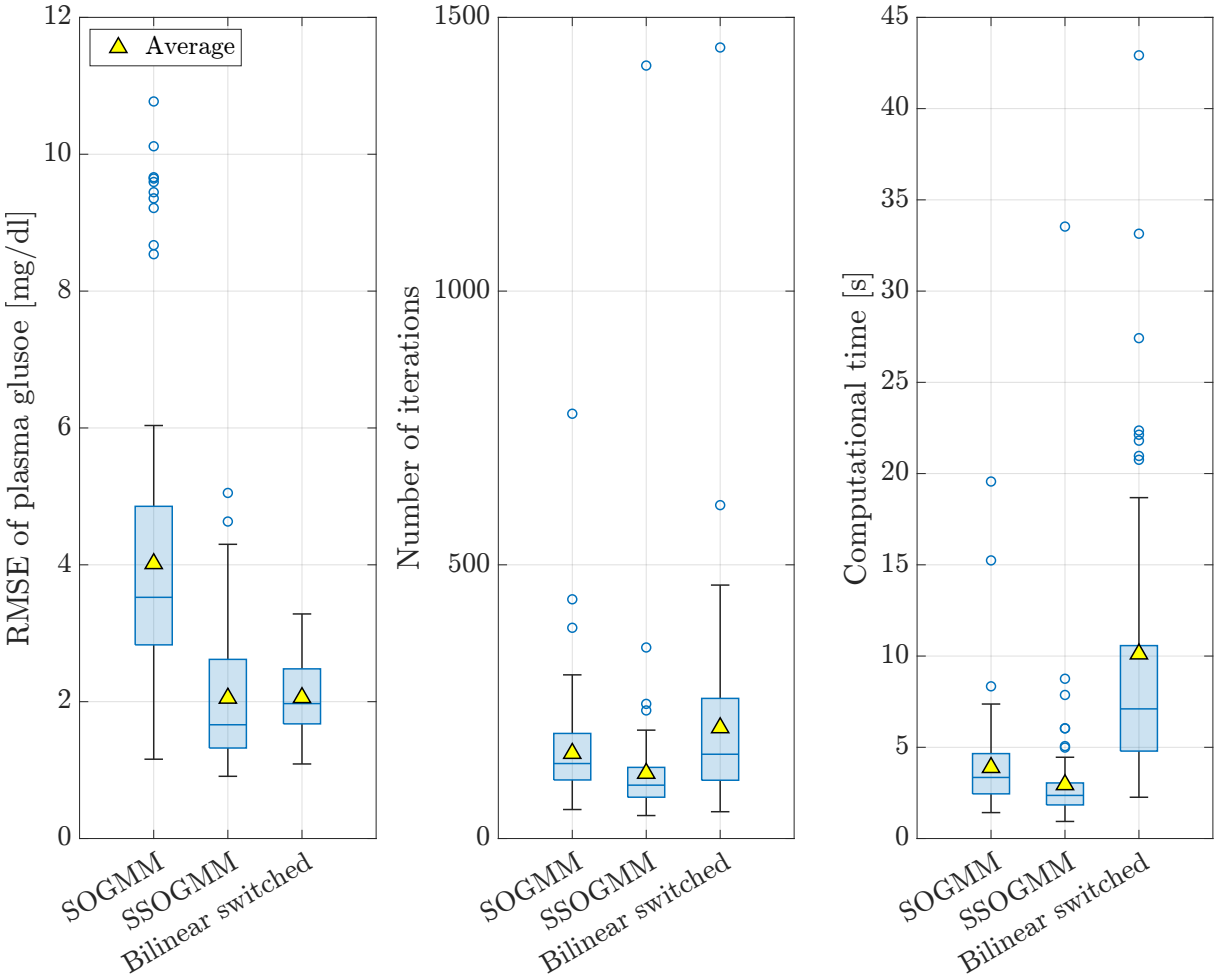


Fig. 4.17: Distribution of optimization results. From left to right: the RMSE of blood glucose response, the number of required iterations, and the computation time. The yellow triangles indicate the mean values, while the blue circles represent outliers.

パラメータの推定値

SOGMM，SSOGMM および双線形切り換えモデルの推定されたパラメータ値を Tables 4.5，4.6 にまとめる（推定時に固定されていたパラメータは除く）．ここでは，例として ID: 51 の応答に対する推定結果を示す．なお，パラメータの推定値はシナリオにより変動するため，ID: 51 に対する 10 回の推定結果の平均を記載する．

Table 4.5 には，SOGMM，SSOGMM のパラメータの推定値と併せて，SOGMM のノミナル値 (Nominal value) およびノミナル値に対する SOGMM，SSOGMM の推定値の比率 (Ratio [%]) を示す．推定値は，ノミナル値の 13 ∼ 483% の範囲に収まっており，パラメータの桁としては概ね一致している．また，Table 4.3 の UVA/Padova モデルのパラメータ分布範囲をみると，下限と上限が 10 倍程度変化するパラメータも存在する．このような分布の広がりを考慮すると，今回得られた程度のパラメータ範囲を想定することは妥当と考えられる．SOGMM および SSOGMM は UVA/Padova モデルと比べると規模の小さいモデルであり，パラメータの変動幅が複雑な応答特性を補う役割を果たしている可能性がある．どの程度の範囲が妥当なパラメータ範囲かを断定することは難しいもの

Table 4.5: Estimated parameters of SOGMM and SSOGMM.

Parameter	Estimated value (SOGMM)	Estimated value (SSOGMM)	Nominal value	Ratio (SOGMM) [%]	Ratio (SSOGMM) [%]
V_{I}	0.1113	0.2102	0.0601	185	350
S_{I}	3.89×10^{-4}	3.67×10^{-4}	3.35×10^{-4}	116	90
k_{τ}	0.1953	0.0579	0.0893	218	65
k_{d}	0.0638	0.0223	0.020	319	112
k_{cl}	0.7729	0.2547	0.160	483	159
S_{G}	8.0050	0.0106	0.01	50	106
V_{G}	0.2986	1.9111	1.6	187	119
p_2	0.0027	0.0040	0.02	13	20
k_{γ}	0.0111	–	0.0119	93	–
$k_{\gamma 0}$	–	0.0064	(0.0119)	–	–
$k_{\gamma 1}$	–	0.0164	(0.0119)	–	–
q_1	–	0.1214	–	–	–
q_2	–	0.8742	–	–	–

の，今回得られた推定値は適切に内部現象を説明していると考えられる．

Table 4.6 には，双線形切り換えモデルのパラメータの推定値と併せて，推定対象患者 (ID: 51) の代謝パラメータ (UVA/Padova モデル) から 3.2 節で説明した操作に従い導出したパラメータ値 (Derived value) と，導出値に対する推定値の比率 (Ratio [%]) を示す．推定された値は，導出値に対して 11 ～ 792% の範囲に収まっており，パラメータの桁としては概ね一致しているが，良く適合しているとはいえない．しかし，導出値は UVA/Padova モデルに対して一定の精度を保証するものの，最適値であるとは限らず，ここで現れる推定値と導出値の乖離は，UVA/Padova モデルとの差異を補填するために生じた可能性がある．ただ，推定時の諸条件 (固定パラメータの種類など) を見直すことで，より正確なパラメータ推定が可能になることも考えられる．パラメータ推定の設定に関しては，さらなる詳細な検討と改善が必要である．

Table 4.6: Estimated parameters of the bilinear switched model.

Parameter	Estimated value	Derived value	Ratio [%]
k_{p1}	8.5938	4.78	179
k_{p2}	0.0056	0.004	141
k_{p3}	0.0107	0.008	133
k_1	0.0205	0.053	38
k_2	0.1255	0.098	128
Z_{XG}	3.95×10^{-4}	7.21×10^{-4}	548
Z_{X}	3.91×10^{-4}	0.0026	15
Z_{G}	0.0369	0.0126	292
Z_{b}	3.5803	0.4519	792
k_{a1}	1.60×10^{-4}	1.0×10^{-3}	15
k_{a2}	0.0150	0.0070	214
k_{d}	0.0147	0.0170	86
V_{I}	0.3506	0.0590	594
k_{i}	0.0049	0.0060	81
I_{b}	65.01	90.56	72
p_{2U}	0.0690	0.0150	460
m_{p}	0.0219	0.1956	11
k_{gri}	0.0920	0.0558	165
k_{abs}	0.3031	0.1110	273
k_{min}	0.0057	0.0060	95
k_{max}	0.0123	0.0310	40
q_{b}	0.1923	0.1627	118
q_{d}	0.8836	0.7452	119

第 5 章

おわりに

5.1 まとめ

本論文では，既存の糖代謝数理モデルである UVA/Padova モデルと SOGMM に基づき，複雑性を抑えつつ高い精度を発揮する新たな糖代謝動態数理モデルを構築した．また，構築した数理モデルに対して適用可能なパラメータ推定法を提案し，シミュレーション環境上での実験を通してその有用性を検証した．既存モデルと比較して計算コストを抑えつつ，優れた精度でパラメータ推定が可能であることが示された．これは，モデルの提案にとどまらず，モデルを活用した実運用への展開につながるものであり，提案モデルの有用性を強く示すと言える．

5.2 今後の展望

今回の問題設定では，血糖値センサのノイズや食事量における不確定性を考慮せずに実装を行った．しかし，実応用を考えると，これらの要因がさらなる課題となる．特に，携帯型人工膵臓に用いられる皮下グルコースセンサを用いた血糖値測定は血漿グルコースからの遅れやノイズの影響が大きく，十分な精度でデータが得られない可能性がある．そのため，本研究で取り扱った詳細な応答特性が埋もれてしまうことが懸念される．しかしながら，ベッドサイド型人工膵臓など病床での利用を想定した場合，静脈内血糖測定による詳細なデータが利用可能であり，そのような環境においての応用が期待される．さらに，センサ技術の発展により測定精度が向上すれば，携帯型人工膵臓の精度向上にも寄与し，本研究で提案した手法のより広範への適用が可能になると考えられる．

パラメータ推定実験においては，提案モデルの推定値に対する議論を行った．特に，双線形切り換えモデルは SOGMM や SSOGMM に比べて UVA/Padova モデルに近い構造を有し，より詳細な内部システムの推定を行なうことが可能である．そのため，信頼できる双線形切り換えモデルのパラメータ推定が可能となれば，推定値から生体システム内部の現象を把握することが可能になり，高度な制御則の開発へとつながると考えられる．パラメータの信頼性を保証するための手法には，パラメータの同定可能性 [38] にもとづく枠組みが存在し，これを考慮した糖代謝数理モデルの同定に関する議論も多数報告されている [22, 25, 40]．生理学モデルとして実用に足る信頼性を獲得するために，モデルおよびパラメータ推定手法に対するさらなる解析が必要である．

謝辞

はじめに，学部および修士課程での研究生活において終始暖かいご指導を賜りました富山大学 平田 研二 先生心より感謝の意を表します．学内での研究指導のみならず，学会や国外での研究活動，他大学の卓越した研究者との交流など，多くの貴重な経験をさせて頂きました．

そして，シミュレーション実装や計算環境構築をはじめ，多方面で研究指導をして頂きました富山大学 Tam W. Nguyen 先生に厚く御礼申し上げます．研究でお世話になったのは勿論のこと，我々学生のことをよく気にかけてくださり，紅葉狩りやバーベキューなどのイベントも企画して頂きました．

それから，学部時代から本研究の共同研究者として多くのご助言，ご協力を賜りました早稲田大学 内田 健康 先生，和佐 泰明 先生に深く感謝申し上げます．また，研究ミーティングに参加頂き，モード推定器に関するアイデアを提供してくださった京都大学 太田 快人 先生に深く感謝申し上げます．

日々の研究生活で多くのご協力を頂きました研究室の先輩方，後輩方，学友の皆様に心から感謝いたします．同期の 森北 涼太 君，水本 優斗 君は大学時代の数少ない友人であります．学生生活においても，多くの助けを頂きました．また，M1 の 伊東 龍平 君，鏡 晴気 君，前屋舗 昌宏 君，馬替 敬郎 君をはじめ，学年の別け隔てなく接してくれた後輩のみなさんにも研究生活でたくさん支えられました．ありがとうございました．

最後に，これまでの学生生活を支え，いつも暖かく見守って頂いた父，母，姉，祖父母をはじめとする私の家族に心より感謝いたします．大変恵まれた環境で研究をつづけることができました．本当にありがとうございました．

2025 年 3 月

参考文献

[1] 医療情報科学研究所, 糖尿病・代謝・内分泌 第 5 版, Medic Media, 2019.

[2] 日本糖尿病学会, 糖尿病診療ガイドライン 2024, 南江堂, 2024.

[3] L. A. DiMeglio, C. Evans-Molina, and R. A. Oram, "Type 1 diabetes," *The Lancet*, vol. 391, no. 10138, pp. 2449–2462, 2018.

[4] E. Ahmad, S. Lim, R. Lamptey, D. R. Webb, and M. J. Davies, "Type 2 diabetes," *The Lancet*, vol. 400, no. 10365, pp. 1803–1820, 2022.

[5] B. P. Kovatchev, M. Breton, C. D. Man, and C. Cobelli, "In silico preclinical trials: A proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 3, no. 1, pp. 44–55, 2009.

[6] Y. Tsukamoto, Y. Kinoshita, H. Kitagawa, M. Munekage, E. Munekage, Y. Takezaki, T. Yatabe, K. Yamashita, R. Yamazaki, T. Okabayashi *et al.*, "Evaluation of a novel artificial pancreas: closed loop glycemic control system with continuous blood glucose monitoring," *Artificial organs*, vol. 37, no. 4, pp. E67–E73, 2013.

[7] 巽 博臣, "人工膵臓"の外科・代謝栄養学への応用の可能性, 外科と代謝・栄養, vol. 57, no. 4, pp. 108–112, 2023.

[8] 谷口 智哉, 平井 昂宏, 藤井 祐, 高倉 将司, 喜多 桂, 鈴木 章悟, 西脇 公俊, 周術期重症高血糖に対して 36 時間の人工膵臓 STG®-55 の使用によりその後良好な血糖管理を行い得た感染性腹部大動脈瘤の 1 例, 日本集中治療医学会雑誌, vol. 29, no. 6, pp. 601–602, 2022.

[9] J. D. Silva, G. Lepore, T. Battelino, A. Arrieta, J. Castañeda, B. Grossman, J. Shin, and O. Cohen, "Real-world performance of the MiniMed™ 780g system: first report of outcomes from 4120 users," *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 24, no. 2, pp. 113–119, 2022.

[10] F. Mahmud, N. H. Isse, N. A. M. Daud, and M. Morsin, "Evaluation of pd/pid controller for insulin control on blood glucose regulation in a type-i diabetes," in *AIP conference proceedings*, vol. 1788, no. 1. AIP Publishing, 2017.

[11] 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.

[12] K. Turksoy, L. Quinn, E. Littlejohn, and A. Cinar, "Multivariable adaptive identification and control for artificial pancreas systems," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 61, no. 3, pp. 883–891, 2013.

[13] L. Kovacs, P. Szalay, Z. Almassy, and L. Barkai, "Applicability results of a nonlinear model-based robust blood glucose control algorithm," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 7, no. 3, pp. 708–716, 2013.

[14] A. Cinar, "Automated insulin delivery algorithms," *Diabetes Spectrum*, vol. 32, no. 3, pp. 209–214, 08 2019.

[15] H. Ofuji, Y. Wasa, K. Hirata, H. Kimura, and K. Uchida, "A mathematical modeling and treatment analysis of dynamic glucose metabolism with brain-based regulatory mechanism," *IFAC-PapersOnLine*, vol. 56, no. 2, pp. 3630–3635, 2023, 22nd IFAC World Congress.

[16] M. De Bois, M. A. E. Yacoubi, and M. Ammi, "GLYFE: review and benchmark of personalized glucose predictive models in type 1 diabetes," *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 60, no. 1, pp. 1–17, 2022.

[17] M. Narasimhamurthy, T. Kushner, S. Dutta, and S. Sankaranarayanan, "Verifying conformance of neural network models: Invited paper," in *2019 IEEE/ACM International Conference on Computer-Aided Design (ICCAD)*, 2019, pp. 1–8.

[18] L. Magni, D. M. Raimondo, C. D. Man, M. Breton, S. Patek, G. D. Nicolao, C. Cobelli, and B. P. Kovatchev, "Evaluating the efficacy of closed-loop glucose regulation via control-variability grid analysis," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 2, no. 4, pp. 630–635, 2008.

[19] C. D. Man, F. Micheletto, D. Lv, M. Breton, B. Kovatchev, and C. Cobelli, "The uva/padova type 1 diabetes simulator: New features," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 8, no. 1, pp. 26–34, 2014.

[20] R. Visentin, E. Campos-Nanez, M. Schiavon, D. Lv, M. Vettoretti, M. Breton, B. Kovatchev, C. Dalla Man, and C. Cobelli, "The uva/padova type 1 diabetes simulator goes from single meal to single day," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 12, no. 2, p. 273–281, 02 2018.

[21] S. D. Patek, D. Lv, E. A. Ortiz, C. Hughes-Karvetski, S. Kulkarni, Q. Zhang, and M. D. Breton, *Empirical Representation of Blood Glucose Variability in a Compartmental Model*. Cham: Springer International Publishing, 2016, pp. 133–157.

[22] B. Ozaslan, E. M. Aiello, F. J. D. III, and E. Dassau, "Model identification with incomplete input data in type 1 diabetes*," *IFAC-PapersOnLine*, vol. 56, no. 2, pp. 6518–6524, 2023, 22nd IFAC World Congress.

[23] C. Fabris, T. Gautier, and M. Breton, "Automated adaptation of insulin treatment in type 1 diabetes," in *2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, 2021, pp. 5039–5042.

[24] J. Garcia-Tirado, J. P. Corbett, D. Boiroux, J. B. Jørgensen, and M. D. Breton, "Closed-loop control with unannounced exercise for adults with type 1 diabetes using the ensemble model predictive control," *Journal of Process Control*, vol. 80, pp. 202–210, 2019.

[25] J. L. Diaz C., M. F. Villa-Tamayo, M. Moscoso-Vasquez, and P. Colmegna, "Simulation-driven optimization of insulin therapy profiles in a commercial hybrid closed-loop system," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 242, p. 107830, 2023.

[26] J. Lee and S. Leyffer, *Mixed integer nonlinear programming.* Springer Science & Business Media, vol. 154, 2011.

[27] 林正, 谷川原祐, 生物薬剤学 改訂第 3 版, 南江堂, 2015.

[28] C. D. Man, R. A. Rizza, , and C. Cobelli, "Meal simulation model of the glucose-insulin system," *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 54, no. 10, pp. 1740–1749, 2007.

[29] B. P. Kovatchev, M. D. Breton, C. Cobeli, and C. D. Man, "Method,systemandcomputer simulation environment for testing of monitoring and control strategiesindabetes," *UnitedStates Patent Application Publication*, vol. US2010/0179768A1, 2010.

[30] R. Bergman, C. Cobellit, and G. Toffolo, "Minimal models of glucose/insulin dynamics in the intact organism: A novel approach for evaluation of factors controlling glucose tolerance," *Transactions of the Institute of Measurement and Control*, vol. 3, no. 4, pp. 207–216, 1981.

[31] J. L. Knopp, L. Holder-Pearson, , and J. G. Chase, "Insulin units and conversion factors: A story of truth, boots, and faster half-truths," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 13, no. 3, pp. 597–600, 2019.

[32] 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.

[33] J. A. E. Andersson, J. Gillis, G. Horn, J. B. Rawlings, and M. Diehl, "CasADi – A software framework for nonlinear optimization and optimal control," *Mathematical Programming Computation*, vol. 11, no. 1, pp. 1–36, 2019.

[34] C. Dalla Man, M. Camilleri, and C. Cobelli, "A system model of oral glucose absorption: Validation on gold standard data," *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 53, pp. 2472–2478, 2007.

[35] 井村 順一, 東 俊一, 増渕 泉, ハイブリッドシステムの制御, システム制御工学シリーズ, コロナ社, 2014.

[36] M. Hadigol and A. Doostan, "Least squares polynomial chaos expansion: A review of sampling strategies," *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, vol. 332, pp. 382–407, 2018.

[37] PyTorch, https://pytorch.org, accessed Feb. 5, 2025.

[38] O. T. Chis, J. R. Banga, and E. Balsa-Canto, "Structural identifiability of systems biology models: a critical comparison of methods," *PloS one*, vol. 6, no. 11, p. e27755, 2011.

[39] B. Kovatchev, "A century of diabetes technology: signals, models, and artificial pancreas control," *Trends in Endocrinology & Metabolism*, vol. 30, no. 7, pp. 432-444, 2019.

[40] J. Garcia-Tirado, C. Zuluaga-Bedoya, and M. D. Breton, "Identifiability analysis of three

control-oriented models for use in artificial pancreas systems," *Journal of diabetes science and technology*, vol. 12, no. 5, pp. 937–952, 2018.

付録 A

モデルの変数および代謝パラメータ

A.1 UVA/Padova モデルの変数およびパラメータ

A.1.1 変数

UVA/Padova モデルの状態変数をまとめて Table A.1 に示す．なお，空腹状態かつ基礎インスリン i_{b} 投与時の各状態変数の平衡値 G_{pb}, G_{tb}, Q_{sto1b}, Q_{sto2b}, Q_{gutb}, X_{b}, $I_{1\mathrm{b}}$, I_{db}, I_{lb}, I_{pb}, $S_{1\mathrm{b}}$, $S_{2\mathrm{b}}$ は，(A.1)–(A.12) 式によって求まる．ただし，各代謝パラメータ値は既知であり，血漿中グルコース濃度，血漿中インスリン濃度，およびグルコース生成流量の平衡値 G_{b}, I_{b}, EGP_{b} はあらかじめ患者ごとに与えられるとする．また，出力，入力ならびに状態依存の変数を Table A.2 に示す．G_{b}, I_{b}, EGP_{b} として記載した値は，ID: 51 の平衡値である．

Table A.1: State variables of UVA/Padova model.

Variable	Unit	Description
G_{p}	[mg/kg]	Glucose mass in plasma
G_{t}	[mg/kg]	Glucose mass in tissues
Q_{sto1}	[mg]	Glucose mass in the stomach (solid)
Q_{sto2}	[mg]	Glucose in the stomach (liquid)
Q_{gut}	[mg]	Glucose mass in the intestine
X	[pmol/l]	Remote insulin
I_1	[pmol/l]	Delayed insulin compartment
I_{d}	[pmol/l]	Delayed insulin signal
I_{l}	[pmol/kg]	Insulin mass in liver
I_{p}	[pmol/kg]	Insulin mass in plasma
S_1	[pmol/kg]	Amount of non-monomeric insulin in the subcutaneous space
S_2	[pmol/kg]	Amount of monomeric insulin in the subcutaneous space

$$G_{pb} = \frac{G_b}{V_G} \tag{A.1}$$

$$G_{\mathrm{tb}} = \frac{F_{cns} - EGP_b + k_1 \cdot G_b \cdot V_G}{k_2} \tag{A.2}$$

$$Q_{\mathrm{sto1b}} = 0 \tag{A.3}$$

$$Q_{\mathrm{sto2b}} = 0 \tag{A.4}$$

$$Q_{\mathrm{gutb}} = 0 \tag{A.5}$$

$$X_{\mathrm{b}} = 0 \tag{A.6}$$

$$I_{\mathrm{1b}} = I_b \tag{A.7}$$

$$I_{\mathrm{db}} = I_b \tag{A.8}$$

$$I_{\mathrm{lb}} = \frac{m_2 \cdot I_{\mathrm{b}} \cdot V_{\mathrm{I}}}{m_1 + m_3} \tag{A.9}$$

$$I_{\mathrm{pb}} = \frac{I_{\mathrm{b}}}{V_{\mathrm{I}}} \tag{A.10}$$

$$S_{\mathrm{1b}} = \frac{i_{\mathrm{b}}}{k_{\mathrm{a1}} + k_{\mathrm{d}}} \tag{A.11}$$

$$S_{\mathrm{2b}} = \frac{k_{\mathrm{d}} \cdot S_{\mathrm{1b}}}{k_{\mathrm{a2}}} \tag{A.12}$$

Table A.2: Output, input and state-dependent variables of UVA/Padova model.

変数	値	単位	説明
G	151.3 ($= G_{\mathrm{b}}$)	[mg/dl]	Plasma glucose concentration (Output)
u_{ins}		[pmol/kg/min]	Administration of insulin (input)
d_{meal}		[mg/min]	Rate of ingested glucose (input)
I	90.56 ($= I_{\mathrm{b}}$)	[pmol/l]	Plasma insulin concentration
EGP	3.001 ($= EGP_{\mathrm{b}}$)	[mg/kg/min]	Endogenous glucose production
R_{a}		[mg/kg/min]	Glucose rate of appearance in plasma
U_{ii}		[mg/kg/min]	Insulin-independent glucose utilization
V_{m}		[mg/kg/min]	Saturation value of U_{id}
U_{id}		[mg/kg/min]	Insulin-dependent glucose utilization
E		[mg/kg/min]	Renal excretion
Q_{sto}		[mg]	Glucose mass in the stomach
k_{gut}		[1/min]	Rate constant of gastric emptying
D		[mg]	Amount of ingested glucose
HE	0.6* ($= HE_{\mathrm{b}}$)	[-]	Hepatic extraction of insulin

A.1.2 代謝パラメータ

UVA/Padvoa モデルの代謝パラメータをまとめて Table A.3 に示す．ただし，記載した値は ID: 51 のものである．* 印を付した値については，文献 [29] には記載がない代謝パラメータであり，文献 [28] に記載のパラメータ値を参照した．また，式番号を示したパラメータ値は，他パラメータの値から参照式の計算によって求まる．

Table A.3: Metabolic parameters of UVA/Padova model.

	Parameter	Value	Unit	Description
Subcutaneous insulin	k_{a1}	0.001	[1/min]	Rate constant
	k_{a2}	0.007	[1/min]	Rate constant
	k_{d}	0.017	[1/min]	Rate constant
Insulin system	m_1	0.156	[1/min]	Rate constant
	m_2	0.484*	[1/min]	Rate constant
	m_3	Eq. 2.8	[1/min]	Rate constant
	m_4	0.194*	[1/min]	Rate constant
	V_{I}	0.059	[l/kg]	Distribution volume of insulin
	i_{b}	Eq. 2.10	[pmol/kg/min]	Basal insulin
Gastro intestinal tract	k_{gri}	0.0558*	[1/min]	Rate constant
	k_{abs}	0.111	[1/min]	Rate constant
	k_{max}	0.031	[1/min]	Rate constant
	k_{min}	0.006	[1/min]	Rate constant
	b	0.812	[-]	Gastrointestinal absorption parameter
	d	0.129	[-]	Gastrointestinal absorption parameter
	f	0.9	[-]	Fraction of intestinal absorption
	$\bar{t}$	-	[min]	Initial time of the last ingestion
	$\bar{t}_f$	-	[min]	Final time of the last ingestion
Glucose system	k_1	0.053	[1/min]	Rate constant
	k_2	0.098	[1/min]	Rate constant
	V_{G}	1.748	[dl/kg]	Distribution volume of glucose

Table A.3: Metabolic parameters of UVA/Padova model.

	Parameter	value	Unit	Discription
Endogenous glucose production	k_{p1}	Eq. 2.25	[mg/kg/min]	Parameter of glucose endogenous production glucose
	k_{p2}	0.004	[1/min]	Rate constant
	k_{p3}	0.008	[mg/kg/min per pmol/l]	Parameter of glucose endogenous production glucose
	k_i	0.006	[1/min]	Rate constant
Glucose ulitization	K_{m0}	199.5	[mg/kg]	Glucose utilization parameter
	V_{m0}	Eq. 2.31	[mg/kg/min]	Glucose utilization parameter
	V_{mx}	0.030	[mg/kg/min per pmol/l]	Glucose utilization parameter
	p_{2U}	0.015	[1/min]	Rate constant
	F_{cns}	1*	[mg/kg/min]	Glucose utilization parameter
Renal extraction	k_{e1}	0.0005*	[1/min]	Rate constant
	k_{e2}	339*	[mg/kg]	Renal threshold of glucose
Others	age	24	[year]	Age
	BW	76.37	[kg]	Body weight
	CR	11.6	[g/U]	Carbohydrate–insulin ratio

A.2 SOGMM の変数およびパラメータ

A.2.1 変数

SOGMM の状態変数をまとめて Table A.4 に示す.

A.2.2 代謝パラメータ

SOGMM の代謝パラメータをまとめて Table A.5 に示す.

Table A.4: State variables of SOGMM.

Variable	Unit	Description
G	[mg/dl]	Plasma glucose concentration
X	[1/min]	Proportion of insulin in the remote compartment
Q_1	[mg]	Glucose mass in the stomach (first compartment)
Q_2	[mg]	Glucose mass in the stomach (secont compartment)
I_{sc1}	[pmol/l]	Amount of subcuntaneous insulin (first compartment)
I_{sc2}	[pmol/l]	Amount of subcuntaneous insulin (second compartment)
I_{p}	[pmol/l]	Plasma insulin

Table A.5: Metabolic parameters of SOGMM.

Parameter	Nominal value	Unit	Description
k_τ	0.08930	[1/min]	Meal transport rate
k_γ	0.01193	[1/min]	Meal absorption rate
f	0.90000	[-]	Fraction of intestinal absorption
BW		[kg]	Body weight
k_{d}	0.02000	[1/min]	Subcutaneous insulin transport rate
k_{cl}	0.9088	[1/min]	Plasma insulin transport rate
V_{I}	0.06005	[L/kg]	Distribution volume of insulin
S_{G}	0.01000	[1/min]	Fractional glucose effectiveness
G_{b}		[mg/dl]	Basal glucose concentration
V_{G}	1.6000	[kg/dl]	Distribution volume of glucose
p_2	0.02000	[1/min]	Remote insulin transport rate
S_{I}		[1/min per mU/L]	Insulin sensitivity
I_{b}		[mU/L]	Basal insulin concentration
$\bar{u}_{\mathrm{ins}}$		[mU/min]	Basal insulin infusion rate

付録 B

SOGMM のパラメータ推定問題

B.1 パラメータ推定の定式化

SOGMM を前進オイラー法により刻み幅 T_s で離散化し，以下の非線形差分方程式の形式にまとめる．

$$x(k+1) = f(x(k), u(k), \theta_\mathrm{v}, \theta_\mathrm{f}) \tag{B.1}$$

$$\hat{y}(k) = Cx(k) \tag{B.2}$$

$$x(k) = [G(k)\ X(k)\ Q_1(k)\ Q_2(k)\ I_{\mathrm{sc1}}(k)\ I_{\mathrm{sc2}}(k)\ I_\mathrm{p}(k)]^\top \tag{B.3}$$

$$u(k) = [u_\mathrm{ins}(k)\ d_\mathrm{meal}(k)]^\top \tag{B.4}$$

$$\theta_\mathrm{v} = [V_\mathrm{I}\ S_\mathrm{I}\ k_\tau\ k_\gamma\ k_\mathrm{d}\ k_\mathrm{cl}\ S_\mathrm{G}\ V_\mathrm{G}\ p_2]^\top$$

$$\theta_\mathrm{f} = [BW\ G_\mathrm{b}\ f\ I_\mathrm{b}] \tag{B.5}$$

$$C = [1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0] \tag{B.6}$$

ここで，$k \in \mathbb{Z}$ は離散時刻であり，$x(k) \in \mathbb{R}^7$ は状態ベクトル，$u(k) \in \mathbb{R}^2$ は入力ベクトル，$\theta_\mathrm{v} \in \mathbb{R}^9, \theta_\mathrm{f} \in \mathbb{R}^4$ はパラメータベクトルである．SOGMM のパラメータのうち，BW は既知であり，また，f, V_I は患者によらないノミナル値をとることとする．また，I_b は他パラメータと高い相関を持つため， ノミナル値を用いて (2.43) 式により計算される値に固定する．推定時に固定であるパラメータを θ_f, それ以外のパラメータを θ_v とした．また, このモデルにより予測される出力を $\hat{y}(k) \in \mathbb{R}$ とする．

今，N ステップ分の血糖値，入力値データが利用可能であるとする．$k = 0 \sim N$ における血糖値予測値と $k = 0 \sim N-1$ における入力値をそれぞれ

$$\hat{\mathbf{y}} = [\hat{y}(0)\ \hat{y}(1)\ \cdots\ \hat{y}(N)] \in \mathbb{R}^{N+1} \tag{B.7}$$

$$\mathbf{u} = [u(0)\ u(1)\ \cdots\ u(N-1)] \in \mathbb{R}^{2\times N} \tag{B.8}$$

としてまとめて書くことにすれば，血糖値予測値は

$$\hat{\mathbf{y}} = \mathcal{F}(\mathbf{u}, x_0, \theta_\mathrm{v}, \theta_\mathrm{f}) \tag{B.9}$$

としてまとめて書くことができる．ただし，$x_0 = x(0)$ である．ここで，$k = 0 \sim N$ における血糖値データを

$$\mathbf{y} = [y(0)\ y(1)\ \cdots\ y(N)] \in \mathbb{R}^{N+1} \tag{B.10}$$

とすれば，最適なパラメータ推定値 θ_{v}^{*} は，以下の非線形計画問題の解として得られる．

$$\{\theta_{\mathrm{v}}^{*}, x_0^{*}\} = \underset{\theta_{\mathrm{v}},\, x_0}{\operatorname{argmin}} \|\mathbf{y} - \mathcal{F}_{\mathrm{so}}(\mathbf{u}, x_0, \theta_{\mathrm{v}}, \theta_{\mathrm{f}})\|_2 \tag{B.11}$$

ただし, $\|\cdot\|_2$ はユークリッドノルムを表す．

B.2 最適化計算条件

パラメータの初期推定解には，Table A.5 に記載のノミナル値を採用する．ただし，G_{b}, i_{b}, BW の値は事前に取得可能であるとし，UVA/Padova モデルの推定対象の患者パラメータ値を使用する．応答の初期条件 x_0 の初期推定解には，初期推定解に設定したパラメータにおける，空腹状態で基礎インスリンを持続投与したときの平衡状態の値を用いる．

本研究に係る論文および発表

学術論文誌

三輪 雄太, 平田 研二, Tam W. 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**" (On Switched Models of Glucose–insulin Dynamics for Type 1 Diabetes Mellitus), 計測自動制御学会論文集, vol. 61, no. 2, pp. 65-76, 2025

国内学会

三輪 雄太, Nguyen Tam, 平田 研二, 和佐 泰明, 内田 健康, "**複数の特徴量抽出に基づくグルコース–インスリン動態切り換えモデルのモード推定器**" (Mode Estimator for a Switched Glucose-Insulin Dynamics Model Based on Multiple Feature Extractions), SICE 第 12 回制御部門マルチシンポジウム予稿集, 3A7-5, 大阪, 3-5th, Mar., 2025

三輪 雄太, Nguyen Tam, 平田 研二, 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に対するモード推定器の構築に関する考察**" (On Construction of a Mode Estimator for a Switched Glucose-insulin Dynamics Model), 自動制御連合講演会公演論文集, vol. 67, pp. 307-314, 2024 (第 67 回自動制御連合講演会, 姫路, 23rd, Nov., 2024)

三輪 雄太, Tam Nguyen, 平田 研二, 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**" (On Parameter Estimation for Switched Nonlinear Model of Glucose-insulin Dynamics), SICE 第 11 回制御部門マルチシンポジウム予稿集, 1A3-2, 広島, 18th, Mar., 2024 2024

三輪 雄太, Tam W. Nguyen, 平田 研二, 和佐 泰明, 内田 健康, "**1 型糖尿病患者を対象としたグルコース–インスリン動態モデルの簡略化に関する考察**" (On Simplified Model of Glucose-insulin Dynamics for Type 1 Diabetes Mellitus), 自動制御連合講演会講演論文集, vol. 65, pp. 1085-1090, 2022 (第 65 回自動制御連合講演会, 宇都宮, 12th, Nov., 2022)

その他

三輪 雄太, Tam W. Nguyen, 平田 研二, 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), SICE 制御部門 人の理解/誘導で強化される制御システム調査研究会 CPHS Camp 2024, 25th Nov. 2024

その他の論文および発表

国際学会

Taito Watanabe, Yasuaki Wasa, Yoshihiko Susuki, **Yuta Miwa**, Kenji Hirata, Kenta Tanaka, ”**Economic optimization for dynamic cross-sector resilience design of energy and mobility via EVs: An emergency analysis**”, Proc. 22nd IFAC World Congress, pp. 736-341 (IFAC PaperOnLine vol. 56, no. 2, pp. 676-681), Yokohama, 10th, July, 2023

国内学会

渡邊 泰斗, 和佐 泰明, 薄 良彦, **三輪 雄太**, 平田 研二, 田中 健太, “**エネルギー・モビリティ動的最適化による需給バランス制御への応用**” (Application to supply-demand balace regulation based on dynamic optimization of energy and mobility), 自動制御連合講演会講演論文集, vol. 65, pp. 158-161, 2022 (第 65 回自動制御連合講演会, 宇都宮, 12th, Nov., 2022)